



Републички фонд за здравствено осигурање

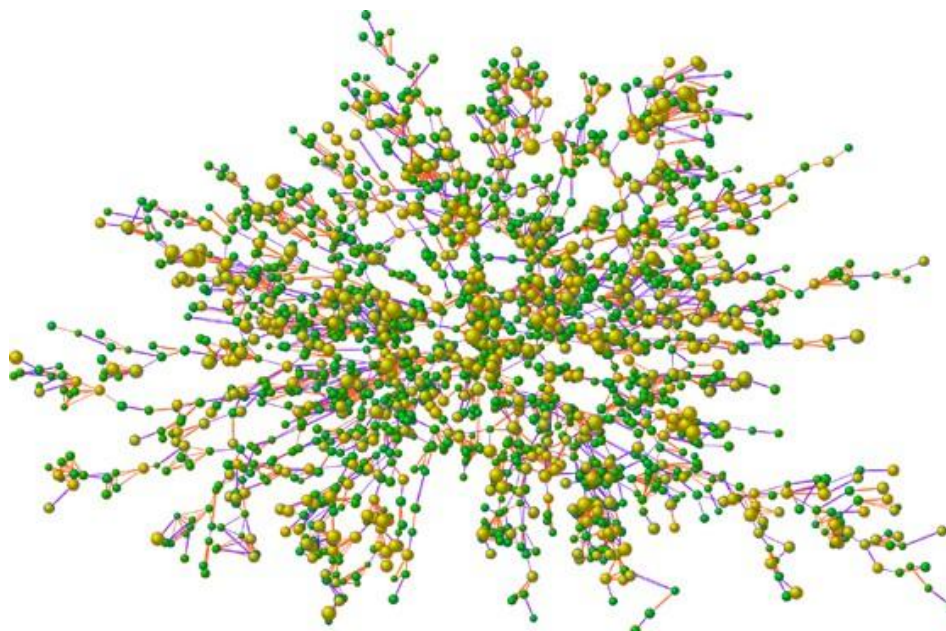
---

# **FARMAKOTERAPIJSKI PROTOKOLI U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI**

## **NAJČEŠĆE BOLESTI I STANJA**

**PRVO IZDANJE – RFZO, 2014. GODINA**

---



---

**Beograd, 20.07.2014**

## **PREDGOVOR**

Selekcija protokola je sačinjena prema terapiji propisivanoj za najčešća oboljenja i stanja registrovana u primarnoj zdravstvenoj zaštiti na osnovu podataka kojima raspolaže Republički fond za zdravstveno osiguranje.

Protokoli sadrže preporučenu terapiju za najčešće bolesti i stanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Preporučena terapija obuhvata:

- Lekove koji se već nalaze na Listi lekova i koji se propisuju na recept ili nalog;
- Lekove koji su u postupku stavljanja na Listu lekova;
- Lekove za koje postoji preporuka da se stave na Listu lekova;
- Lekove za koje postoji preporuka da se registruju i stave na Listu lekova.

U izradi ovih protokola učestvovalo je oko 140 autora, kojima je koordiniralo 15 imenovanih koordinatora.

Protokoli su prošli recenziju od strane kliničkih farmakologa, nastavnika Instituta za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, a zatim poslednju kontrolu i usaglašavanje od strane nezavisne grupe eksperata sačinjene od 8 članova i to predstavnika Medicinskog fakulteta, Vojno medicinske akademije i Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje.

## SADRŽAJ

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>PREDGOVOR</b>                                                   | <b>2</b>  |
| <b>SADRŽAJ</b>                                                     | <b>3</b>  |
| <b>SPISAK AUTORA</b>                                               | <b>8</b>  |
| <b>ANEMIJE</b>                                                     | <b>12</b> |
| ANEMIJE –D50-D51                                                   | 13        |
| <b>ANTIBAKTERIJSKI LEKOVI</b>                                      | <b>21</b> |
| ANTIBAKTERIJSKI LEKOVI                                             | 22        |
| INFEKCIJE KOŽE, MEKIH TKIVA I KOSTIJU                              | 22        |
| KOSTI I ZGLOBOVI                                                   | 27        |
| INFEKCIJE GORNJIH DISAJNIH PUTEVA                                  | 29        |
| PNEUMONIJA                                                         | 32        |
| INFEKCIJE GENITOURINARNOG TRAKTA                                   | 35        |
| INTRA ABDOMINALNE INFEKCIJE                                        | 40        |
| MENINGITIS                                                         | 43        |
| OSTALE INFEKCIJE                                                   | 45        |
| MULTI- REZISTENTNI MIKROORGANIZMI                                  | 47        |
| <b>BOL AKUTNI</b>                                                  | <b>49</b> |
| BOL AKUTNI                                                         | 50        |
| POJEDINA SPECIFIČNA STANJA:                                        | 51        |
| PROCENA JAČINE BOLA I TERAPIJA                                     | 52        |
| <b>BOL KANCERSKI</b>                                               | <b>59</b> |
| BOL KANCERSKI                                                      | 60        |
| NEOPIOIDNI ANALGETICI                                              | 60        |
| SLABI OPIOIDI                                                      | 60        |
| JAKI OPIOIDI                                                       | 60        |
| KOANALGETICI                                                       | 62        |
| LAKSATIVI I ANTIEMETICI                                            | 62        |
| LEKOVI ZA PREVENCIJU I OTKLANJANJE NEŽELJENIH DEJSTAVA OPIOIDA     | 62        |
| <b>BOLESTI VENA</b>                                                | <b>68</b> |
| PROŠIRENJE VENA NOGU I83                                           | 69        |
| ZAPALJENJE VENA I ZAPALJENJE VENE SA STVARANJEM KRVNOG UGRUŠKA I80 | 72        |
| GRIZLICA NA NOZI L97                                               | 76        |
| GANGRENA R02                                                       | 80        |

|                                                                                 |            |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>DEKUBITUS</b>                                                                | <b>83</b>  |
| DEKUBITUS L 89                                                                  | 84         |
| <b>DERMATOVENEROLOGIJA</b>                                                      | <b>93</b>  |
| IMPETIGO L01                                                                    | 94         |
| ZAGNOJ, ČIR I GRUPA ČIREVA KOŽE L02                                             | 98         |
| DRUGE LOKALIZOVANE INFEKCIJE KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA - CELLULITIS/ERYSIPELAS L08 | 101        |
| KONTAKTNI ALERGIJSKI DERMATITIS L23                                             | 104        |
| URTİKARIJA – KOPRIVNJAČA L50                                                    | 106        |
| EGZANTEM T78.4, L50.9                                                           | 108        |
| UJED ILI UBOD NEOTROVNIH INSEKATA I DRUGIH NEOTROVNIH ARTROPODA W57, X23        | 109        |
| <b>DIJAGNOSTIKA I LEČENJE DOBROĆUDNIH PROMENA U DOJKAMA</b>                     | <b>111</b> |
| DOBROĆUDNE PROMENE U DOJKAMA N60                                                | 112        |
| <b>ENDOKRINOLOGIJA</b>                                                          | <b>117</b> |
| DIJABETES                                                                       | 118        |
| TIP 1 DIJABETESA E10                                                            | 118        |
| TIP 2 DIJABETESA E11                                                            | 118        |
| POREMEĆAJI RADA ŠTITASTE ŽLEZDE                                                 | 123        |
| TIREOTOKSIKOZA-POVEĆANA FUNKCIJA ŠTITASTE ŽLEZDE E 05                           | 123        |
| SMANJENE FUNKCIJE ŠTITASTE ŽLEZDE E 03                                          | 123        |
| POREMEĆAJI METABOLIZMA MASTI I DRUGI POREMEĆAJI MASTI U KRVI E 78               | 125        |
| <b>GASTROENTEROLOGIJA</b>                                                       | <b>127</b> |
| SINDROM POREMEĆENOG VARENJA ILI FUNKCIONALNA DISPEPSIJA K 30                    | 128        |
| GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST ILI GERB K 21                                | 129        |
| ULKUSNA BOLEST                                                                  | 131        |
| Želudačni ulkus K 25                                                            | 131        |
| Duodenalni ulkus K26,                                                           | 131        |
| Gastrojeunalni ulkus K28                                                        | 131        |
| SINDROM PRENADRAŽENIH CREVA (IBS) K58                                           | 133        |
| KRONOVA BOLEST K50                                                              | 135        |
| ULCEROZNI KOLITIS K 51                                                          | 135        |
| <b>GINEKOLOGIJA</b>                                                             | <b>139</b> |
| NEPLODNOST N97                                                                  | 140        |
| ZAPALJENJE JAJOVODA I JAJNIKA N70                                               | 144        |
| CERVICITIS N 71                                                                 | 147        |
| DRUGE INFLAMACIJE VAGINE I VULVE N76                                            | 152        |

|                                                                                     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| POJAČANO, UČESTALO I NEUREDNO KRVAVLJENJE IZ MATERICE N92                           | 153        |
| AMENOREJA N91                                                                       | 154        |
| MENOPAUZALNI I DRUGI PERIMENOPAUZALNI POREMEĆAJI N95                                | 157        |
| KRVARENJE U RANOJ TRUDNOĆI O20                                                      | 160        |
| PRETEĆI POBAČAJ O20.0                                                               | 162        |
| KONTRACEPCIJA Z30                                                                   | 163        |
| KONTROLA NORMALNE TRUDNOĆE Z34                                                      | 167        |
| VISKORIZIČNE TRUDNOĆE Z35                                                           | 169        |
| NEGA I PREGLED POSLE POROĐAJA Z 39                                                  | 170        |
| <b>INFEKTIVNE BOLESTI</b>                                                           | <b>175</b> |
| AKUTNE CREVNE INFEKCIJE A00 – A09                                                   | 176        |
| POVEĆANJE LIMFNIH ČVOROVA R59                                                       | 179        |
| GROZNICA (POVIŠENA TEMPERATURA) NEPOZNATOG POREKLA R50                              | 184        |
| <b>KARDIOVASKULARNE BOLESTI</b>                                                     | <b>186</b> |
| POVIŠEN KRVNI PRITISAK, NEPOZNATOG POREKLA I10                                      | 187        |
| ANGINA PECTORIS (STEZANJE U GRUDIMA) I20                                            | 189        |
| SRČANA INSUFICIJENCIJA I50                                                          | 191        |
| TREPERENJE PRETKOMORA I LEPRŠANJE PRETKOMORA- ATRIJALNA FIBRILACIJA – I48           | 195        |
| MIOKARDITIS I41 i I51.4                                                             | 197        |
| AKUTNI PERIKARDITIS I30                                                             | 200        |
| STANJE POSLE KORONARNE ANGIOPLASTIKE ILI IMPLANTACIJE KORONARNOG STENTA Z95.5       | 204        |
| STANJE POSLE KORONARNE HIRURGIJE ILI PRISUSTVO AORTOKORONARNOG BAJPASA GRAFTA Z95.1 | 208        |
| STANJE POSLE VALVULARNE HIRURGIJE (IMPLANTACIJE VEŠTAČKE VALVULE)                   | 212        |
| Stanje posle valvularne hirurgije ili implantacije veštačke valvule Z95.2           | 212        |
| Prisustvo veštačkog zaliska srca Z95.2                                              | 212        |
| Prisustvo heterologog zaliska srca Z95.3                                            | 212        |
| Prisustvo druge zamene zaliska srca Z95.4                                           | 212        |
| ZASTOJ SRCA I46                                                                     | 214        |
| <b>NEFROLOGIJA</b>                                                                  | <b>229</b> |
| HRONIČNA BOLEST BUBREGA (HBB)                                                       | 230        |
| PRIPREMA ZA LEČENJE METODAMA ZAMENE FUNKCIJE BUBREGA Z49.0                          | 233        |
| PERITONEUMSKA DIJALIZA I HEMODIJALIZA Z49, Z49.1, Z49.2, Z99.2                      | 236        |
| <b>NEUROLOGIJA</b>                                                                  | <b>244</b> |
| VIŠEŽARIŠNA SKLEROZA G 35                                                           | 245        |

|                                                                                                       |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| SIMETRIČNA ODUZETOST DVA ILI SVA ČETIRI EKSTREMITETA G82                                              | 253        |
| PARKINSONOVA BOLEST G 20                                                                              | 254        |
| ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR ( I63, I64, I69)                                                              | 259        |
| POSLEDICE MOŽDANOG UDARA (I69, G81)                                                                   | 264        |
| NESTABILNOST I VRTOGLAVICA R42                                                                        | 268        |
| GLAVOBOLJE R 51 CEPHALALGIA G45 CEPHALALGIAE ALIAE                                                    | 270        |
| <b>OTORINOLARINGOLOGIJA</b>                                                                           | <b>273</b> |
| ZAPALJENJE SPOLJAŠNJEG UVA H60                                                                        | 274        |
| NEGNOJNO ZAPALJENJE SREDNJEG UVA H65                                                                  | 275        |
| GNOJNO ZAPALJENJE SREDNJEG UVA H66                                                                    | 275        |
| AKUTNO ZAPALJENJE NOSNOG DELA ŽDRELA J00                                                              | 276        |
| AKUTNO ZAPALJENJE SINUSA J01                                                                          | 277        |
| AKUTNO ZAPALJENJE ŽDRELA J02                                                                          | 278        |
| AKUTNO ZAPALJENJE KRAJNIKA (Tonsillitis acuta) J03                                                    | 279        |
| AKUTNO ZAPALJENJE GRKLJANA I AKUTNO ZAPALJENJE DUŠNIKA J04                                            | 281        |
| ALERGIJSKA KIJAVICA I VAZOMOTORNA KIJAVICA J30                                                        | 284        |
| <b>PSIHIJARIJA</b>                                                                                    | <b>300</b> |
| DRUGI MENTALNI POREMEĆAJI IZAZVANI MOŽDANIM OŠTEĆENJEM, DISFUNKCIJOM MOZGA I ORGANSKIM BOLESTIMA F 06 | 301        |
| ANKSIOZNI POREMEĆAJI F40                                                                              | 303        |
| MENTALNI POREMEĆAJI I POREMEĆAJI PONAŠANJA ZBOG UPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI (PAS) F 10           | 307        |
| MENTALNI POREMEĆAJI I POREMEĆAJI PONAŠANJA ZBOG UPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI (PAS) F 11           | 309        |
| DEPRESIVNI POREMEĆAJI                                                                                 | 314        |
| ZBRINJAVANJE URGENTNIH PSIHIJATRIJSKIH STANJA U RAZVOJNOM DOBU U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI       | 317        |
| SHIZOFRENIJA F20-F29                                                                                  | 322        |
| <b>PULMOLOGIJA</b>                                                                                    | <b>326</b> |
| AKUTNI I HRONIČNI BRONHITIS J20, J40 i J42                                                            | 327        |
| PNEUMONIJA J15, J18                                                                                   | 330        |
| HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA J44                                                                | 333        |
| BRONHIJALNA ASTMA (J45)                                                                               | 339        |
| <b>REUMATOLOGIJA</b>                                                                                  | <b>344</b> |

|                                                                                            |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| LEČENJE CERVICALNOG I LUMBALNOG SINDROMA _____                                             | 345        |
| LEČENJE OSTEOPOROZE M80, M81 _____                                                         | 348        |
| OSTEOARTRITIS (ARTROZA) ŠAKA, KOLENA (GONARTROZA) I KUKA (KOKSARTROZA) M15, M16, M17 _____ | 350        |
| SEROPOZITIVNI REUMATOIDNI ARTRITIS M05 _____                                               | 351        |
| ARTHRITIS URICA (GIHT) M10 _____                                                           | 355        |
| <b>UROLOGIJA _____</b>                                                                     | <b>362</b> |
| HIPERPLAZIJA PROSTATE (BPH) N40 _____                                                      | 363        |
| BUBREŽNA KOLIKA, NESPECIFIČNA N23 _____                                                    | 364        |
| Nephrolithiasis et ureterolithiasis N20 _____                                              | 364        |
| Calculus renis N20.0 _____                                                                 | 364        |
| Calculus ureteris N20.1 _____                                                              | 364        |
| Calculus renis et calculus ureteris N20.2 _____                                            | 364        |
| ORHITIS I EPIDIDIMITIS N45 _____                                                           | 366        |
| CISTITIS N30 _____                                                                         | 367        |
| NEUROMUSKULARNA DISFUNKCIJA MOKRAĆNE BEŠIKE N31 _____                                      | 370        |
| PROSTATITIS N41 _____                                                                      | 372        |
| URETRITIS I SINDROM URETRE N34 _____                                                       | 374        |

## SPISAK AUTORA

- Mr sci. med Andonović Olivera, Klinika za dermatovenerologiju KC Srbije  
Prof. dr Arsović Nenad, Klinika za ORL KC Srbije  
Doc.dr Ašanin Milika, Urgentni centar KC Srbije  
Ass. dr Basta Ivana, Klinika za neurologiju KC Srbije
- Mr. sci. med Berisavac Ivana, Klinika za neurologiju KC Srbije  
N.sav. dr Bošnjak Snežana, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije  
Dr Bratić Danijela, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
Prof. dr Bumbaširević Vesna, Centar za anestezilogiju i reanimatologiju KC Srbije
- Mr. sci.med Buta Marko, Institut za onkologiju KC Srbije  
Prof. dr Čovićković Šternić Nadežda, Klinika za neurologiju KC Srbije  
Prof. dr Damjanov Nemanja, Institut za reumatologiju  
Prof.dr Damjanović Aleksandar, Klinika za psihijatriju KC Srbije  
Prof. dr Delić Dragan, Klinika za infektivne i tropske bolesti KC Srbije  
Prof. dr Dimković Siniša, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
Dr Dmitrović Aleksandar, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
Doc. dr Dobrosavljević Vukojević Danijela, Klinika za dermatovenerologiju KC Srbije  
Dr Dotlić Jelena, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
Doc. dr Dragašević Mišković Nataša, Klinika za neurologiju KC Srbije  
Prof. dr Drulović Jelena, Klinika za neurologiju KC Srbije  
Ass. dr Dudvarski Zoran, Klinika za ORL KC Srbije  
Prof.dr Dugalić Gojnić Miroslava, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
Ass. dr Dujmović Bašuroski Irena, Klinika za neurologiju KC Srbije  
Prof. dr Đukić Dejanović Slavica, Klinika za psihijatriju KC Kragujevac  
Prof. dr Đuranović Srđan, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KC Srbije  
Dr Đurović Nada, Institut za reumatologiju  
Prof. dr Džamić Zoran, Klinika za urologiju KC Srbije  
Prof. dr Džodić Radan, Institut za onkologiju KC Srbije
- Dr. sci. med Filipović Branka, KBC Bežanijska kosa  
Ass.dr Gajić-Veljić Mirjana, Klinika za dermatovenerologiju KC Srbije  
Doc.dr Ilić Dudvarski Aleksandra, Klinika za pulmologiju KC Srbije,  
Doc. dr Janjić Vladimir, Klinika za psihijatriju KC Kragujevac  
Ass. dr Jeremić Katarina, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije
- Mr. sci. med Jovanović Nataša, Klinika za nefrologiju KC Srbije  
Doc.dr Jovanović R. Dejana, Klinika za neurologiju KC Srbije  
Dr Jović Tatjana, Institut za reumatologiju  
Ass. dr Kačar Aleksandra, Klinika za neurologiju KC Srbije



Prof. dr Kadija Saša, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije,  
 Mr.sci.med Kajmaković Boris, Klinika za urologiju KC Srbije  
 Dr Karadžov Aleksandra, Institut za reumatologiju  
 Prof. dr Kesić Vesna, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Dr Kočica Mladen, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Dr Kocijančić Dušica, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Ass. dr Končar Igor, Klinika za vaskularnu hirurgiju KC Srbije  
 Prof. dr Kontić Vučinić Olivera, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Doc.dr Korać Miloš, Klinika za infektivne i tropske bolesti KC Srbije  
 Prof. dr Krstić Miodrag, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KC Srbije  
 Prof. dr Lakić Aneta, Klinika za neurologiju i psihijatriju dece i omladine  
 Prof. dr Lalić Katarina, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KC Srbije  
 Doc. dr Latas Milan, Klinika za psihijatriju KC Srbije  
 Ass. dr Laušević Mirjana, Klinika za nefrologiju KC Srbije  
 Ass. dr Lazović Goran, Klinika za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju KC Srbije  
 Prof. dr Lečić Toševski Dušica, Institut za mentalno zdravlje  
 Ass. dr Likić Lađević Ivana, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Prof. dr Maksimović Živan, Klinika za vaskularnu hirurgiju KC Srbije  
 Prof. dr Marisavljević Dragomir, KBC Bežanijska kosa  
 Ass. dr Marjanović Ivan, Klinika za neurologiju KC Srbije  
 Prim. dr Marković Nebojša, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Mr. sci. med Marković Olivera, KBC Bežanijska kosa  
 Dr Matejević Rajić Aleksandra, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Dr.sci.med. Matić Dragan, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Prof. dr Medenica Ljiljana Klinika za dermatovenerologiju KC Srbije  
 Ass. dr Mesaroš Šarlota Klinika za neurologiju KC Srbije  
 Ass. dr Mijajlović Milija Klinika za neurologiju KC Srbije  
 Dr Milašinović Dejan, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Prof. dr Milenković Branislava, Klinika za pulmologiju KC Srbije  
 Dr Miletić Gordana, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Dr Miličević Predrag, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Prof. dr Milinić Nikola, KBC Bežanijska kosa  
 Dr Milinković Ivan, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Ass. dr Miljević Čedo, Institut za mentalno zdravlje  
 Dr.sci.med Milojević Bogomir, Klinika za urologiju KC Srbije  
 Doc.dr Milovanović Srđan, Klinika za psihijatriju KC Srbije  
 Prof.dr Mirković Ljiljana, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Prof. dr Mitić Milikić Marija, Klinika za pulmologiju KC Srbije

Mr. sci. med Mladenović Ivica, Specijalna bolnica za bolesti zavisnosti  
 Ass. dr Mujović Nebojša, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Prof. dr Nastasić Petar, Fakultet političkih nauka  
 Doc.dr Naumović Radomir, Klinika za nefrologiju KC Srbije  
 Doc. dr Nešić Vladimir, Klinika za ORL KC Srbije  
 Prof.dr Nešković N. Aleksandar, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Dr Nestorović Emilija, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Ass. dr Nikić Predrag, Klinika za urologiju KC Srbije  
 Dr Nikolić Tajfl Sanja, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije

Mr. sci. med Novković Snežana, Institut za reumatologiju  
 Dr Opalić Jasna Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Ass. dr Ostojić Predrag, Institut za reumatologiju  
 Doc.dr Palibrk Ivan, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju KC Srbije  
 Dr Panić Miloš, Klinika za kardiologiju KC Srbije

Mr.sci.med Pašalić Katarina, Institut za reumatologiju  
 Ass. dr Pavlović M. Aleksandra, Klinika za neurologiju KC Srbije  
 Prof. dr Pavlović Milorad, Institut za infektivne i tropske bolesti KC Srbije u penziji  
 Prof. dr Petronijević Miloš, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Ass. dr Petrović Igor, Klinika za neurologiju KC Srbije  
 Prof. dr Plešinac Snežana, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Ass. dr Polovina Marija, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Ass. dr Popadić Svetlana, Klinika za dermatovenerologiju KC Srbije  
 Prof. dr Popović Dragan, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju KC Srbije

Mr. ph spec. Popović Ivana, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije  
 Ass. dr Potpara Tatjana, Klinika za kardiologiju KC Srbije.  
 Doc. dr Putnik Svetozar, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Prof. dr Radak-Perović Marija, Institut za reumatologiju  
 Dr Radojičić Aleksandra, Klinika za neurologiju KC Srbije  
 Dr Radovanović Milan, Klinika za urologiju KC Srbije  
 Doc. dr Radunović Goran, Institut za reumatologiju

Mr. ph spec Rajinac Dragana, Apoteka Urgentnog centra KC Srbije  
 Prof.dr Rebić Predrag, Klinika za pulmologiju KC Srbije, u penziji  
 Doc. dr Ristić Arsen, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Prof. dr Ristić Miljko, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Prof. dr Seferović M. Petar, dopisni član SANU  
 Ass. dr Simeunović Dejan, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Prof. dr Simić Dragan, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Dr Sladojević Miloš, Klinika za vaskularnu hirurgiju KC Srbije  
 Prof. dr. Spremović Rađenović Svetlana, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije

Prof. dr Stanković Goran, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Prof. dr Stanković Predrag, Klinika za ORL KC Srbije  
 Prof. dr Stefanović Aleksandar, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Ass. dr Stevanović Goran, Klinika za infektivne i tropske bolesti KC Srbije  
 Dr sci. med Stevanović Dejan, Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu  
 Dr Stojanović Nemanja, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Ass. dr Stojnić Jelena, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Prof. dr Svetel Marina, Klinika za neurologiju KC Srbije  
 Doc.dr Šefik-Bukilica Mirjana, Institut za reumatologiju  
 Ass. dr Škiljević Dušan, Klinika za dermatovenerologiju KC Srbije  
 Dr sci. med Švenda Mirjana, Institut za reumatologiju  
 Mr sci. med Tanasilović Srđan, Klinika za dermatovenerologiju KC Srbije  
 Doc. dr Tasić Nebojša, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Prim. dr Terek Marija, Institut za reumatologiju, u penziji  
 Dr. sci med. Terzić Branka, Urgentni centar KC Srbije  
 Prof. dr Terzić Milan, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Prof. dr Trbojević Božo, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KC Srbije  
 Prof.dr Tulić Ivan, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Ass. dr Tulić Lidija, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Ass. dr Vilendečić Zoran, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije  
 Prof. dr Vujasinović-Stupar Nada, Institut za reumatologiju  
 Dr Vujošević Aleksandar, Specijalna bolnica za bolesti zavisnosti  
 Doc.dr Vukčević Vladan, Klinika za kardiologiju KC Srbije  
 Ass. dr Vuković Olivera, Institut za mentalno zdravlje  
 Doc. dr Zidverc-Trajković Jasna, Klinika za neurologiju KC Srbije  
 Mr sci. med Zlatanović Maja, Institut za reumatologiju

## **ANEMIJE**

## ANEMIJE -D50-D51

Anemija se definiše kao stanje u kome je koncentracija hemoglobina ili hematokrita ispod donje granice 95% referentnog intervala za izabrani pol, godine i rasu. Prvi korak u dijagnostikovanju anemija je određivanje osnovne krvne slike sa eritocitnim indeksima ((hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), broj eritrocita (*red blood cells* RBC), broj leukocita (*white blood cells*, WBC), broj trombocita (*platelets*, PLT) i eritrocitne indekse: srednja zapremina eritrocita (*mean corpuscular volume* MCV), srednji sadržaj hemoglobina u eritocitu (*mean corpuscular hemoglobin*, MCH), srednja koncentracija hemoglobina u eritrocitima (*mean corpuscular hemoglobin concentration*, MCHC), indeks anizocitoze (*random distribution of red cell width* RDW)). Kompletna krvna slika, pored navedenih osnovnih hematoloških parametara, uključuje i leukocitarnu formulu (trodelna ili petodelna diferencijacija leukocita), ali i veći broj izvedenih parametara. Nakon utvrđivanja dijagnoze anemije neophodno je utvrđivanje uzroka anemije jer je preko 80% anemija posledica drugih patoloških stanja, a etiološka terapija najefikasniji način lečenja.

### I Klasifikacija anemija

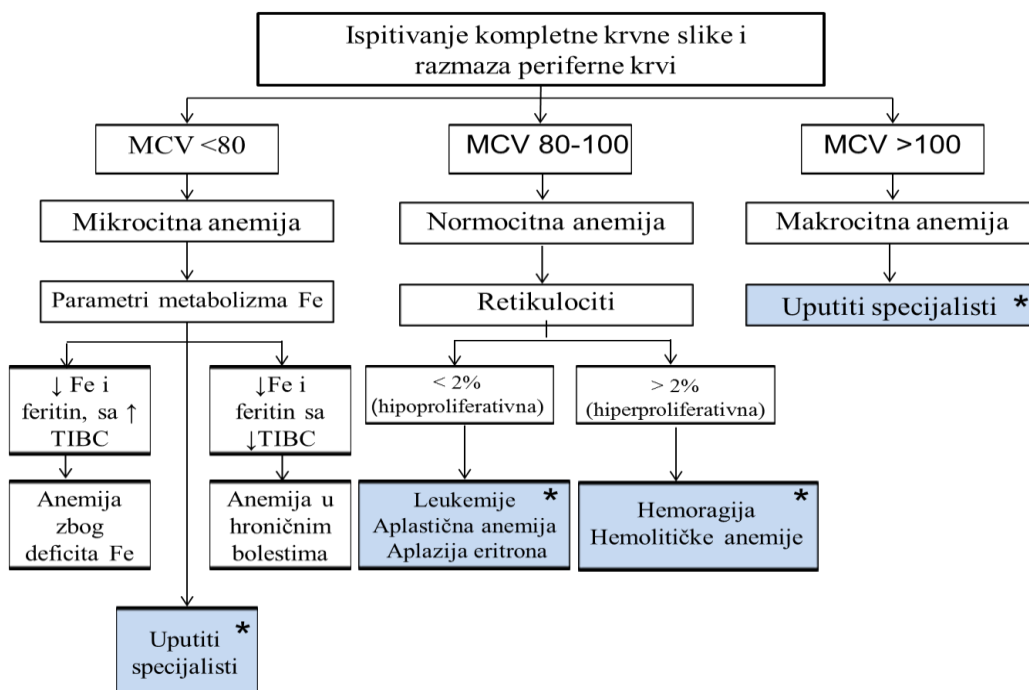
#### Anemija može biti:

- Mikrocitna (MCV<80 fL): treba ispitati parametre metabolizma gvožđa ((serumsko gvožđe, totalni kapacitet transferina za vezivanje gvožđa (*total iron-binding capacity* TIBC), feritin))
- Normocitna (MCV 80-100 fL): odrediti broj retikulocita da bismo utvrdili da li je anemija hipoproliferativna ili hiperproliferativna
- Makrocitna (MCV>100 fL): treba uraditi periferni razmaz zbog utvrđivanja prisustva megaloblasta i hipersegmentovanih neutrofila. Ako su ove ćelije su prisutne, anemija je megaloblastna

### II Dijagnostika anemija

Anemije mogu da se klasifikuju prema vrednostima srednjeg volumena eritrocita (MCV) kao mikrocitne, normocitne i makrocitne anemije (Grafikon 1.).

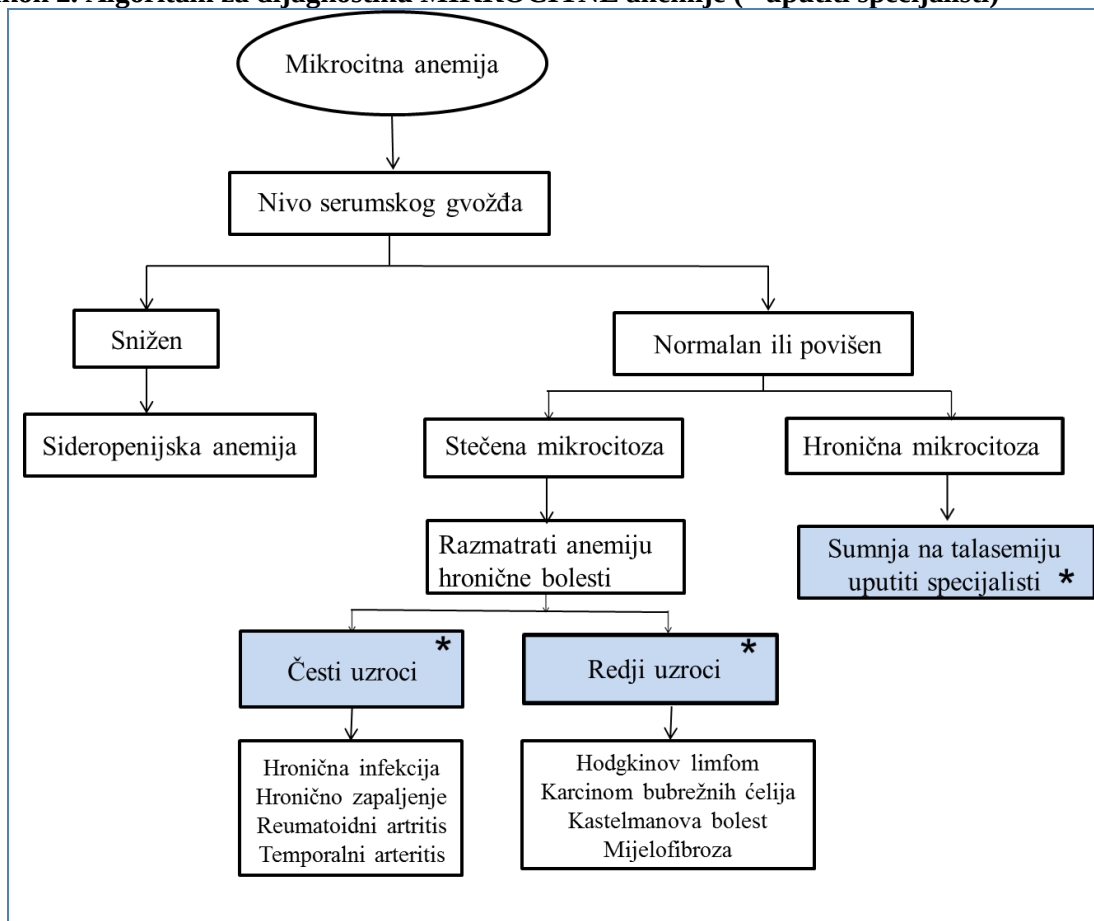
Grafikon 1. Algoritam za dijagnostikovanje anemija (\*uputiti specijalisti)



### Dijagnostički algoritam za MIKROCITNU anemiju

Anemija je mikrocitna ako je vrednost MCV <80 fL. Diferencijalna dijagnoza mikrocitne anemije uključuje hiposideremijsku anemiju, talasemije, anemiju hronične bolesti, sideroblastne anemije i trovanje živom (Grafikon 2).

**Grafikon 2. Algoritam za dijagnostiku MIKROCITNE anemije (\* uputiti specijalisti)**



Inicijalna procena počinje analizom krvne slike i razmaza periferne krvi. U hiposideremijskoj anemiji broj eritrocita je obično smanjen, dok u talasemijama može biti normalan ili povećan. Distribucija volumena eritrocita (RDV) je pokazatelj varijacije u veličini ćelija i povećana je u hiposideremijskoj anemiji, dok je obično normalna u talasemijama i u anemiji hronične bolesti. Bolesnici sa hiposideremijskom anemijom nekad imaju pridruženu trombocitozu. Pregledom razmaza periferne krvi, kod bolesnika sa hiposideremijskom anemijom utvrđuje se prisustvo izražene anizopoikilocitoze (varijacija u veličini i obliku) i eritrocita oblika olovke. U razmazu periferne krvi bolesnika sa talasemijom i trovanjem olovom mogu biti prisutne bazofilne punktacije.

Nakon analize krvne slike i razmaza periferne krvi, dijagnostički algoritam podrazumeva utvrđivanje nivoa serumskog gvožđa, TIBC i serumskog feritina koji je snižen u sideropenijskoj anemiji. Feritin ima visoku osetljivost i specifičnost za hiposideremijsku anemiju pri graničnoj vrednosti od 30 ug/L. Iako je feritin reaktant akutne faze zapaljenja, studije su pokazale da većina bolesnika sa istovremeno prisutnom hiposideremijskom anemijom i anemijom u sklopu hroničnog inflamatornog oboljenja ili oboljenja jetre će na osnovu ovih kriterijuma biti klasifikovani kao hiposideremijska anemija. U maloj podgrupi bolesnika sa suspektom hiposideremijskom anemijom i normalnim nivoima serumskog feritina, može se

uraditi serumski transferinski receptor koji je povećan u hiposideremijskoj anemiji, a normalan kod bolesnika sa anemijom hronične bolesti.

Ako se isključi prisustvo hiposideremijske anemije na osnovu normalnih ili povišenih nivoa serumskog feritina, važno je da se utvrdi trajanje anemije. Kod bolesnika sa dugotrajnom anemijom treba uraditi elektroforezu hemoglobina, da se utvrdi prisustvo hemoglobinopatija uključujući  $\beta$ -i  $\alpha$ -talasemiju (ne radi se u domu zdravlja).  $\beta$ -talasemija se dijagnostikuje na osnovu povišenih vrednosti hemoglobina A2 ( $>3,5\%$ ). S obzirom da je kvantifikacija elektroforezom neprecizna, preporučuje se da se nivo hemoglobina A2 potvrdi tačnom hromatografijom visokih performansi (HPLC) za ovu analizu uputiti hematologu.

Dijagnozu anemije hronične bolesti treba razmatrati kod bolesnika sa stečenom mikrocitnom anemijom, kod kojih je isključeno prisustvo hiposideremijske anemije. Anemija hronične bolesti se karakteriše normalnim ili povišenim vrednostima serumskog feritina, normalnim ili sniženim vrednostima TIBC-a i serumskog gvoždja. U odgovarajućim kliničkim uslovima kao uzrok stečene mikrocitne anemije, posebno u pedijatrijskoj populaciji, treba razmotriti trovanje olovom.

Ukratko, evaluacija mikrocitne anemije počinje kompletnom krvnom slikom i razmazom periferne krvi, kao i određivanjem nivoa serumskog feritina da bi se potvrdila, odnosno isključila, hiposideremijska anemija. U određenim slučajevima opravdano je uraditi elektroforezu hemoglobina i serumskih koncentracija olova.

Terapija sideropenijske anemije D50.- prikazana je u poslednjem poglavlju (Grafikon 6 i Tabela 1).

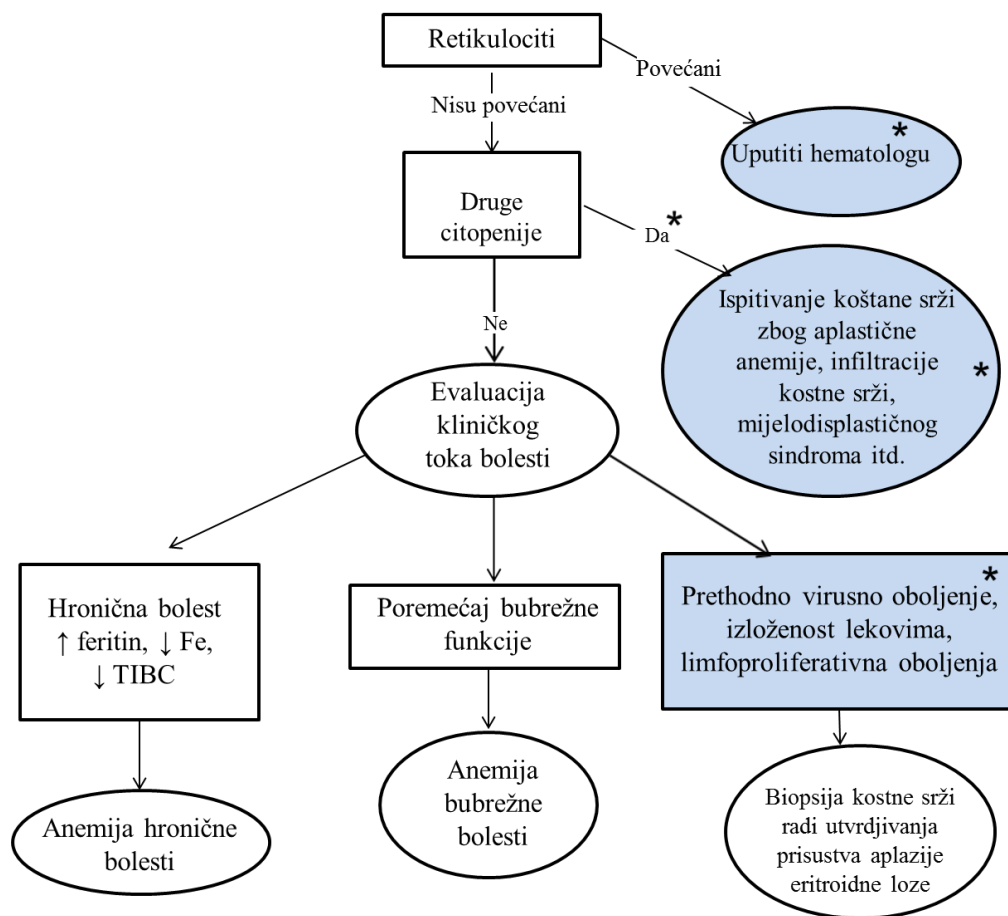
### **Dijagnostički algoritam za NORMOCITNU anemiju**

Kod normocitnih anemija, MCV je unutar referentnog opsega, između 80-100 fL. Iako je anemija hronične bolesti najčešći tip normocitne anemije, diferencijalna dijagnoza je obimna i uključuje gubitak krvi, hemolitičku anemiju, anemiju bubrežne bolesti, nutritivnu anemiju i primarne poremećaje kostne srži (**Grafikon 3**).

Normocitne anemije se inicijalno kategorizuju na osnovu broja retikulocita, u one koje se karakterišu efektivnom eritropoezom (sa povišenim retikulocitima) ili neefektivnom eritropoezom (sa normalnim retikulocitima). Hemolitičke anemije i anemije nastale usled gubitka krvi karakterišu se povišenim brojem retikulocita nekoliko dana nakon epizode. Kod njih produkcija eritrocita nije oštećena. Nasuprot tome, nutritivne anemije, anemija hronične bolesti, anemija u bolestima bubrega i anemije nastale u sklopu primarnih oboljenja kostne srži su primeri anemija sa smanjenom proizvodnjom eritrocita i one imaju, niske vrednosti retikulocita.

U početnoj obradi normocitne anemije od suštinskog značaja je ispitivanje razmaza periferne krvi, kao i utvrđivanje broja retikulocita. Mnoge hemolitičke anemije imaju karakterističan izgled eritrocita periferne krvi (kao napr. srpaste ćelije kod bolesti srpastih ćelija, sferociti u naslednoj sferocitozi i autoimunoj hemolitičkoj anemiji (AIHA)). Mora se posvetiti pažnja analizi sve tri ćelijske linije, jer abnormalnost u nekoj od njih može da obezbedi značajnu dijagnostičku pomoć. Naime, prisustvo citopenija, displastičnih promena i cirkulišućih nezrelih prekursora, uključujući leukoeritroblastnu reakciju govori u prilog oboljenja kostne srži i zahteva citološki i patohistološki pregled koštane srži (uputiti hematologu).

**Grafikon 3: Algoritam za dijagnostiku NORMOCITNE anemije (\* uputiti specialisti)**



Ako se sumnja na hemolizu zbog smanjenog haptoglobina, povišenih vrednosti indirektnog bilirubina i laktat dehidrogenaze, potrebna je dalja procena. Hemolitičke anemije obuhvataju širok spektar oboljenja-uključujući AIHA, mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, nasledne i stečene defekte ćelijske membrane eritrocita, kao što su hereditarna sferocitoza i paroksizmalna noćna hemoglobinurija i hemoglobinopatije. Stoga je potrebna dodatna dijagnostička obrada koja treba da se usmeri na osnovu kliničke slike i nalaza u perifernoj krvi. Na primer, da bi se isključila AIHA kod bolesnika sa sferocitozom treba uraditi direktni antiglobulinski test (*Coombs-ov test*) (ne radi se u domu zdravlja).

U slučaju prisustva normocitne anemije sa smanjenim procentom retikulocita i neupadljivim nalazom u razmazu periferne krvi diferencijalna dijagnoza uključuje anemiju hronične bolesti, anemiju u sklopu bubrežne insuficijencije, nutritivnu anemiju i aplaziju eritroidne loze. Dalje ispitivanje u ovim slučajevima određuje klinička slika i tok bolesti. Na primer, kod bolesnika sa hroničnim oboljenjima rade se parametri metabolizma gvožđa. Povišene ili normalne vrednosti serumskog feritina, snižene vrednosti serumskog gvoždja i TIBC-a potvrđuju dijagnozu anemije hronične bolesti. Isto tako, kod pacijenata sa lošom ishranom, prikladno je uraditi procenu statusa gvožđa i/ili serumskog nivoa vitamina B12 i folata, iako je kod nedostatka ovih hranljivih materija retko prisutna normocitna anemija. Na kraju, patohistološka analiza koštane srži je potrebna za procenu etiologije aplazije eritroidne loze (uputiti hematologu).

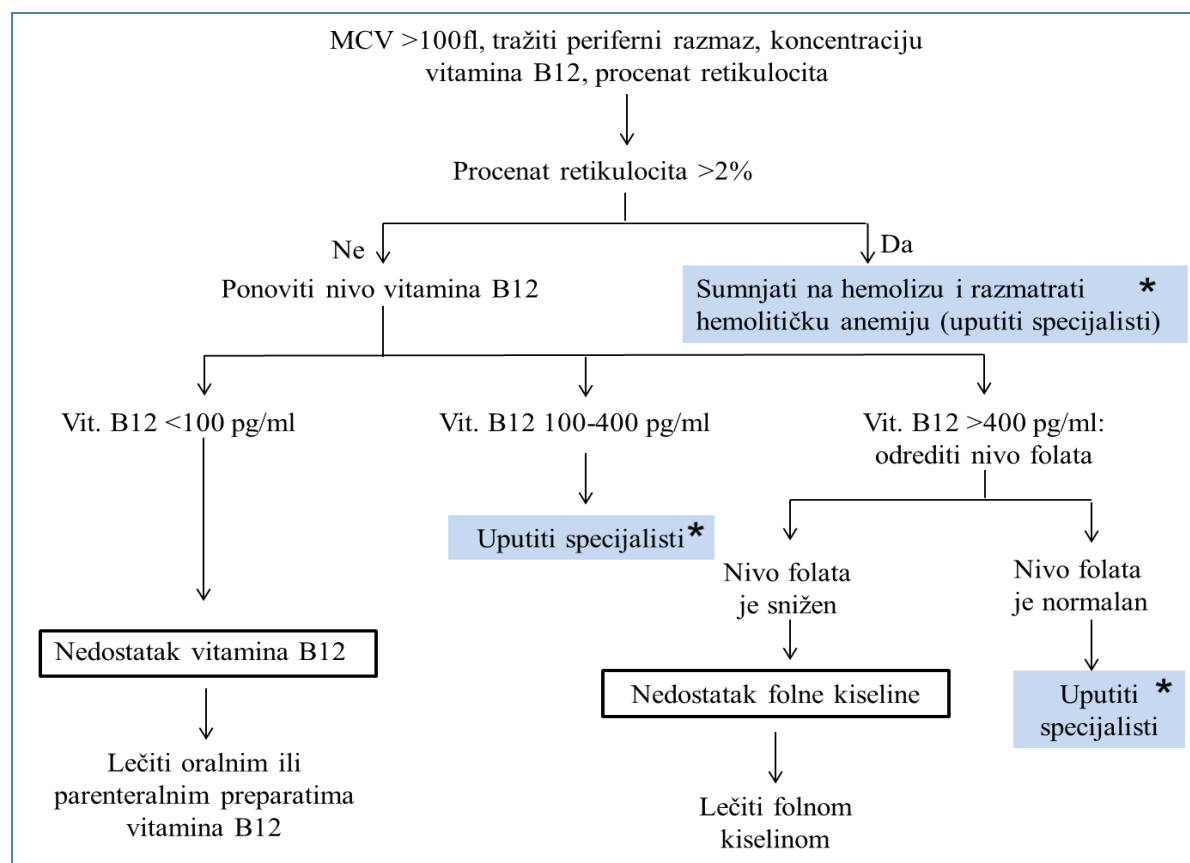


Ukratko, diferencijalna dijagnoza normocitne anemije je složena. Procena počinje utvrđivanjem broja retikulocita i ispitivanjem razmaza periferne krvi, a dalji tok obrade se usmereva na osnovu ovih nalaza i kliničke slike.

### Dijagnostički algoritam za MAKROCITNU anemiju

Osnovni znak makrocitne anemije su povišeni MCV ( $>100$  fL) i RDW. Sledeći korak nakon registrovanja povišenog MCV-a je analiza razmaza periferne krvi, procenta retikulocita i serumskog nivoa vitamina B12 (Grafikon 4). Analiza razmaza periferne krvi pruža korisne dijagnostičke informacije. Na primer, ovalni makrociti se vide prilikom uzimanja određenih lekova, deficita ishrane i MDS-a, dok se okrugli makrociti vide u slučaju hronične upotrebe alkohola, oboljenja jetre i hipotireoze. Hipersegmentovani neutrofili su karakteristika nedostatka vitamina B12 i/ili nedostatka folata. Kada su prisutne citopenije u perifernoj krvi (leukopenija i/ili trombocitopenija, displastične morfološke karakteristike, kao što su džinovski i/ili hipogranulirani trombociti i pelgeroidi (neutrofili sa dva segmenta jedra) i/ili hipogranulirani neutrofili treba sumnjati na MDS. Dalji tok ispitivanja određuje procenat retikulocita. Ako je prisutna retikulocitoza treba sumnjati na hemolizu i uputiti specijalisti, a ako nije ponoviti serumski nivo vitamina B12. U slučaju da su njegove vrednosti niske ( $<100$  pg/mL) započeti lečenje oralnim ili parenteralnim preparatima gvoždja, a u slučaju viših vrednosti potrebno uputiti bolesnika specijalisti. Treba imati na umu da makrocitoza može biti maskirana ako je poremećaj udružen sa nedostatkom gvožđa ili talasemijom.

**Grafikon 4. Dijagnostički algoritam za makrocitnu anemiju (\* uputiti hematologu)**



Među najčešćim uzrocima makrocitoze su deficit nutrijenata (vitamin B12 i folati), lekovi i alkohol. Makrocitna anemija može biti prisutna kod oboljenja kostne srži, kao što je mijelodisplastični sindrom

(MDS), leukemija i aplastična anemija. Pridruženu makrocitnu anemiju mogu takođe imati hronična bolest jetre, hipotireoza, krvarenje i hemoliza.

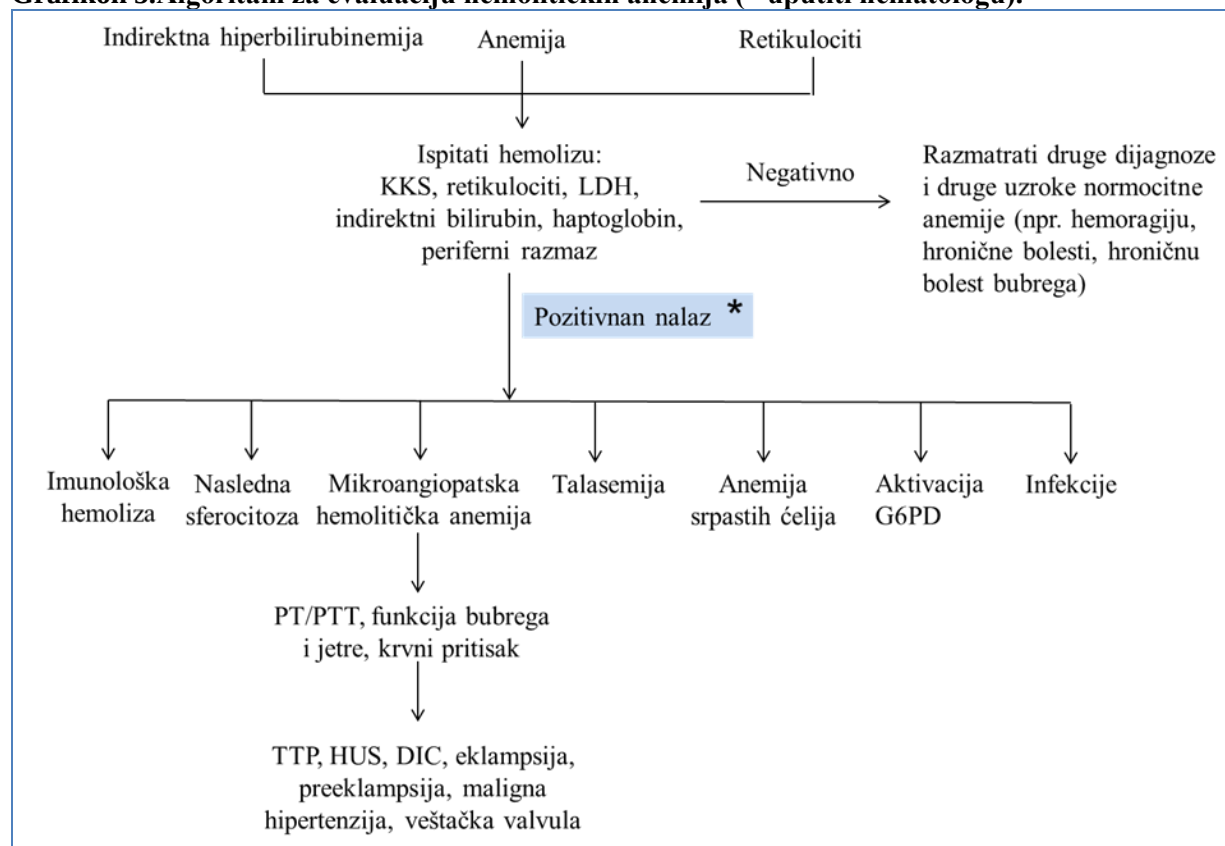
Ukratko, laboratorijsku dijagnostiku makrocitne anemije određuje klinička slika, uključujući podatke o uzimanju lekova i zloupotrebi supstanci. Procena počinje analizom razmaza periferne krvi i određivanjem serumskih folata, vitamina B12 i eventualno homocisteina i metil-malonata (MMA). Nekad je takođe potrebno uraditi analizu kostne srži.

Terapija makrocitne anemije uzrokovane deficitom nutrijenata (vitamin B12 i folati) prikazana je u poslednjem poglavlju ovog protokola (Tabela 2).

#### **Dijagnostički algoritam hemolitičke anemije**

Kada je vek eritrocita kraći od 15–20 dana, kostna srž ni maksimalnim radom ne može nadoknaditi gubitak eritrocita. Takvo stanje dekompenzovane hemolize je hemolitička anemija čiju kliničku i laboratorijsku sliku čine znaci pojačane razgradnje eritrocita, pojačane eritropoeze i znaci anemije. Najvažniji znak pojačane hemolize je žutica usled hiperbilirubinemije, pretežno indirektnog tipa. Splenomegalija i hepatomegalija postoje ako se razgradnja eritrocita intenzivno odvija u ovim organima. Najvažniji laboratorijski znak pojačane eritropoeze u hemolitičkim anemijama je retikulocitoza. Ostale karakteristike pojačane hematopoeze su hiperplazija eritrocitne loze u kostnoj srži, pojava eritroblasta u perifernoj krvi, umerena leukocitoza i trombocitoza.

**Grafikon 5. Algoritam za evaluaciju hemolitičkih anemija (\* uputiti hematologu).**



Ukratko, na hemolitičku anemiju treba misliti kada postoji povećan procenat retikulocita i indirektna hiperbilirubinemija. Dodatna dijagnostička obrada uključuje određivanje serumske laktatne dehidrogenaze (LDH), haptoglobina i analizu razmaza periferne krvi. U slučaju da se ovim nalazima potvrdi dijagnoza hemolitičke anemije potrebno je uputiti bolesnika hematologu u cilju utvrđivanja etiologije hemolize.

### **III Terapija anemija**

Grafikon 6. Terapijski algoritam sideropenijske anemije

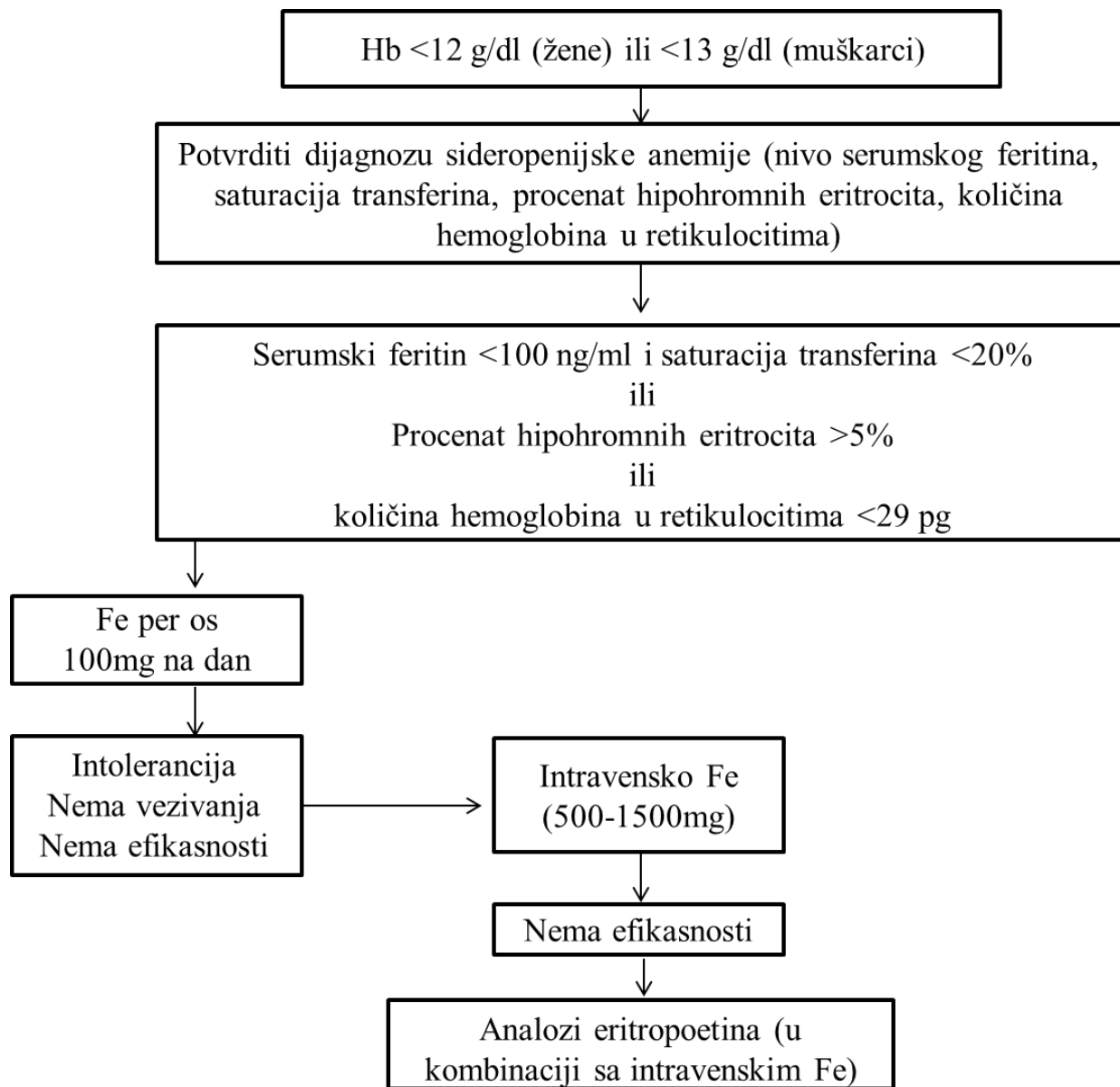


**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji SIDEROPENIJSKE anemije (D50)**

| <b>Generički naziv leka</b>                | <b>Farmaceutski oblik</b>                                             | <b>Dnevna doza</b>                                          | <b>Trajanje terapije</b> |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Gvožđe II fumarat                          | Kapsule 350 mg                                                        | Profilaksa:1 kapsula dnevno<br>Lečenje:2x1                  | 1-6 meseci               |
| Gvožđe III hidroksid polimaltozni kompleks | Sirup 100 ml (50 mg/5 ml)<br>Sirup 100 ml (100 mg/5 ml)<br>Tabl 100mg | 100-200mg (latentni deficit)<br>200-300mg (manifestni def.) |                          |
| Gvožđe protein sukcinilat                  | Oralni rastvor 150 ml (800 mg/15 ml)                                  | 2x1/2-1 velika kašika pre jela                              |                          |

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u lečenju MAKROCITNE anemije uzrokovane deficitom nutrijenata (vitamin B12 i folati) (D51.- i D52.-)**

| <b>Generički naziv leka</b> | <b>Farmaceutski oblik</b> | <b>Dnevna doza</b>                                                                                                                  | <b>Trajanje terapije</b> |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Cijanokobalamin             | Ampule 500 mcg/1ml        | Profilaksa:<br>1 amp. na 1-3 meseca<br>Terapija:<br>1 amp. dnevno 7 dana, potom 1 ampula jednom nedeljno, potom profilaktička doza. | Zavisno od indikacije    |
| Hidroksikobalamin           | Ampule 2500 mcg/2ml       |                                                                                                                                     |                          |
| Folna kiselina              | Tablete 5mg               | 1 -2 tableta dnevno                                                                                                                 |                          |

## **ANTIBAKTERIJSKI LEKOVI**

## ANTIBAKTERIJSKI LEKOVI

### INFEKCIJE KOŽE, MEKIH TKIVA I KOSTIJU

**Koža i meka tkiva**-Rastuća antibiotska rezistencija na *Staphylococcus aureus* (meticilinska rezistencija) i *Streptococcus pyogenes* (eritromicinska rezistencija) predstavlja problem pri empirijskom izboru terapije, jer su ovi organizmi najčešći prouzrokovatori nekomplikovanih infekcija kože i mekih tkiva kod imunokompetentnih pacijenata. Komplikovane infekcije kod pacijenata sa opekotinama, dijabetesom, inficiranim ulcus crurisom ili infekcijom hiruške rane su obično polimikrobne i uzrokovane anaerobima i gram-negativnim bacilima kao što je *Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus grupe A*, *S.aureus*, *Clostridium spp* sa ili bez prisustva anaerobnih bakterija. Mogu uzrokovati ozbiljne infekcije i nekrozu posebno kod pacijenata koji boluju od diabetes mellitus-a.

**Infekcije koje ne izaziva MRSA**-Nekomplikovane infekcije kože i mekih tkiva čiji uzročnik nije MRSA leče se oralnom primenom antistafilokoknog penicilina kao što je dicloxacilin ili prvom generacijom cefalosporina-cefalexin. Ako stanje pacijenta zahteva hospitalizaciju, treba otpočeti sa intravenskom primenom cefazolin ili cloxacilina. Vankomicin ili klindamicin su lek izbora za pacijente alergične na penicilina (**Tabela 1**).

Komplikovane polimikrobne infekcije bez verovatnog prisustva MRSA, tretiraju se empirijski ampicilin/sulfabaktamom, piperacilin/tazobaktamom ili karbapenemima. Ukoliko se sumnja da je infekcija izazvana *Streptokokom A* ili *Clostridium spp.*, kombinacija klindamicina i penicilina je opravdana. Kod kritično obolelih treba dodati vankomicin, linezolid ili daptomicin sve dok se ne isključi MRSA. Hiruški debridman je od presudnog značaja u tretmanu nekroze kože i mekih tkiva (**Tabela 2**).

**MRSA - Methicillin- rezistentan S.aureus** je čest uzročnik gnojnih infekcija kože. Kada se javlja u van bolničkoj sredini, najčešće izaziva furunkulozu, celulitis, abscese, a može biti uzrok sepse i nekrotizirajućeg fascitisa. MRSA sojevi u vanbolničkoj sredini su obično osetljivi na trimetoprim/sulfametoksazol, klindamicin i tetracikline, dok bolnički sojevi MRSA najčešće nisu.

Za nekomplikovane abscese i druge manje ozbiljne vanbolničke MRSA infekcije kože i mekih tkiva incizija i drenaža mogu biti vrlo efikasne. Kada to nije slučaj, mogu se dodati oralno - trimetoprim/sulfametoksazol, doxiciklin, klindamicin ili linezolid. Fluorohinolone ne bi trebalo koristiti empirijski zbog sve veće MRSA rezistencije u van bolničkim i bolničkim uslovima. Predloženu empirijsku terapiju trebalo bi evaluirati nakon 24-48h da bi se potvrdio klinički odgovor (**Tabela 3**).

Pacijente sa ozbiljnim infekcijama kože i mekih tkiva koje su uzrokovane MRSA, empirijski bi trebalo tretirati vankomicinom, linezolidom, daptomicinom. Kod komplikovanih polimikrobnih infekcija koje sadrže i MRSA, jednom od ovih antibiotika treba dodati piperacilin/tazobaktam ili karbapenem (**Tabela 4**).

**Tabela 1: Antibiotici u terapiji nekomplikovanih infekcija kože i mekih tkiva čiji uzročnik nije MRSA**

| Generički naziv leka | Oblik leka i jačina                                 | Preporučena doza za odrasle                 | Preporučena doza za decu                     | Trajanje terapije |
|----------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|
| Dicloxacilin*        | kapsule 250 i 500 mg, nije registrovan kod nas      | 500 mg na 6 sati                            | 25mg/kg dnevno podeljeno u 4 doze na 6 sati  | 7-10 dana         |
| Cefaleksin           | Kapsule 250 i 500 mg, oralna suspenzija 250 mg/5 ml | 1 – 4 g dnevno, podeljeno u 2 – 4 doze      | 25 – 50 mg/kg/dan, podeljeno u 2 do 4 doze   |                   |
| Cefazolin            | Lagena, 1 ili 2g                                    | 500 mg do 1g na 6 do 8 sati                 | 25 – 50 mg/kg dnevno, podeljenona 3 – 4 doze | 7-10 dana         |
| Cloxacillin          | Amp 500mg                                           | 500mg IV na 6 sati                          | 50-100 mg/kg/dan IV podeljeno u 4 doze       |                   |
| Klindamicin          | Kapsule ili tablete od 150 mg, 300 mg ili 600 mg    | 150 – 450 mg na 6 sati                      | 3-6 mg/kg na 6 sati                          | 7-10 dana         |
| Vankomicin**         | Lagena, 500 mg ili 1g                               | 1 g na 12 sati                              | 10 mg/kg IV na 6 sati                        |                   |
| Klindamicin          | Ampula, 300 mg/2ml                                  | 1800 – 2700 mg dnevno, podeljeno u 2-4 doze | 15 – 40 mg/kg dnevno, podeljeno u 3 – 4 doze |                   |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

**Tabela 2: Antibiotici u terapiji komplikovanih polimikrobnih infekcija kože i mekih tkiva bez verovatnog prisustva MRSA**

| Generički naziv leka          | Oblik leka i jačina                  | Preporučena doza za odrasle                 | Preporučena doza za decu                      | Trajanje terapije                                                                               |
|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ampicilin + sulbaktam-STAC    | Lagena, 1g+500mg                     | 1.5 – 3 g na 6 – 8 sati                     | 100 + 50 mg/kg dnevno, podeljenona 3 – 4 doze | 10-20 dana ili duže, sa antibioticima prema antibiogramima iz briseva koji se moraju ponavljati |
| Piperacilin+tazobaktam**      | Lagena, (2 + 0.25) g ili (4 + 0.5) g | (4 + 0.5) g na 8 sati                       | (100 + 12.5) mg/kg na 8 sati                  |                                                                                                 |
| Imipenem+cilastatin**         | Lagena, ( 500+500) mg                | ( 500+500) mg na 6 sati                     | 15 – 25 mg/kg na 6 sati                       |                                                                                                 |
| Meropenem**                   | Lagena, 500 mg                       | 500 mg – 1g na 8 sati                       | 10-20 mg/kg Na 8 sati                         |                                                                                                 |
| Klindamicin                   | Ampula, 300 mg/2ml                   | 1800 – 2700 mg dnevno, podeljeno u 2-4 doze | 15 – 40 mg/kg dnevno, podeljeno u 3 – 4 doze  | 10-20 dana ili duže prema antibiogramima                                                        |
| Penicilin G (benzilpenicilin) | Lagena, 1 MIU ili 5 MIU              | 1-2 MIU IV na 6 sati                        |                                               |                                                                                                 |
| Vankomicin**                  | Lagena, 500 mg ili 1g                | 1 g na 12 sati                              | 10 mg/kg na 6 sati                            | 10-20 dana ili duže prema antibiogramima                                                        |
| Linezolid**                   | Infuzionaboca, 2 mg/ml               | 600 mg na 12 sati                           | -                                             |                                                                                                 |
| Daptomicin*                   | Lagena, 350 ili 500 mg               | 4-6 mg/kg na 24 sata                        | -                                             |                                                                                                 |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova



**Tabela 3: Antibiotici u terapiji nekomplikovanih abscesa i drugih manje ozbiljnih vanbolničkih MRSA infekcija kože i mekih tkiva**

| <b>Generički naziv leka</b>   | <b>Oblik leka i jačina</b>                       | <b>Preporučena doza za odrasle</b>    | <b>Preporučena doza za decu</b>             | <b>Trajanje terapije</b> |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| Sulfametoksazol + trimetoprim | Tablete 400 + 80 mg                              | 2 tablete na 12 sati                  | Deca od 6 do 11 godina, 1 tabletana 12 sati | 7-10 dana                |
| Klindamicin                   | Kapsule ili tablete od 150 mg, 300 mg ili 600 mg | 150 – 450 mg na 6 sati                | 3-6 mg/kg na 6 sati                         |                          |
| Doksiciklin                   | Kapsule od 100 mg                                | 200 mg prvogdana, potom 100 mg dnevno | -                                           |                          |

**Tabela 4: Antibiotici u terapiji ozbiljnih infekcija kože i mekih tkiva koje su uzrokovane MRSA za koje se preporučuje lečenje na višim nivoima zdravstvene zaštite**

| Generički naziv leka     | Oblik leka i jačina                  | Preporučena doza za odrasle | Preporučena doza za decu     | Trajanje terapije                                                                               |
|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vankomicin**             | Lagena, 500 mg ili 1g                | 1 g na 12 sati              | 10 mg/kg na 6 sati           | 10-20 dana ili duže, sa antibioticima prema antibiogramima iz briseva koji se moraju ponavljati |
| Linezolid**              | Infuziona boca, 2 mg/ml              | 600 mg na 12 sati           | -                            |                                                                                                 |
| Daptomicin*              | Lagena, 350 ili 500 mg               | 4-6 mg/kg na 24 sata        | -                            |                                                                                                 |
| Piperacilin+tazobaktam** | Lagena, (2 + 0.25) g ili (4 + 0.5) g | (4 + 0.5) g na 8 sati       | (100 + 12.5) mg/kg na 8 sati | 10-20 dana                                                                                      |
| Imipenem+cilastatin**    | Lagena, ( 500+500) mg                | ( 500+500) mg na 6 sati     | 15 – 25 mg/kg na 6 sati      |                                                                                                 |
| Meropenem**              | Lagena, 500 mg                       | 500 mg – 1g na 8 sati       | 10-20 mg/kg Na 8 sati        |                                                                                                 |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

## KOSTI I ZGLOBOVI

*Staphylococcus aureus* i *koagulaza negativan stafilokok* su najčešći uzročnici akutnog osteomijelitisa. Streptokoke i enterokoke u manjem procentu izazivaju infekcije. *Salmonella* spp. može dovesti do osteomijelitisa dok druge gram negativne bakterije (*E.coli*, *P.aeruginosa*) takođe mogu biti uzroci osteomijelitisa posebno kod pacijenata sa otvorenim prelomima ili predhodnim ortopedskim operacijama. Infekcije stopala su česte kod dijabetičara i mogu se proširiti na kožu i meka tkiva, a izazivači su polimikrobni-uključujući aerobe i anaerobe. Hronični osteomijelitis, koji je čest kod pacijenata sa dijabetičnom infekcijom stopala, obično zahteva hiruški debridman oštećene kosti uz antibiotsku terapiju u trajanju od 4-6 nedelja.

Empirijski lečenje antibioticima kod akutnog osteomijelitisa podrazumeva primenu vankomicina dok se ne dobiju rezultati antibiograma. Ovoj terapiji mogu se dodati: ceftriaxon, ceftazidim, cefepim ili ciprofloksacin empirijski za gram-negativne bakterije. Oralno- trimetoprim/sulfametoksazol, metronidazol, linezolid, klindamicin mogu se koristiti u zavisnosti od osetljivosti izolovanog mikroorganizma iz kulture kosti. Dugotrajna upotreba linezolida (duža od 2 nedelje) može dovesti do supresije koštane srži i neuropatije (Tabela 5).

**Tabela 5: Antibiotici u terapiji akutnog osteomijelitisa**

| Generički naziv leka          | Oblik leka i jačina                              | Preporučena doza za odrasle | Preporučena doza za decu                                        |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Vankomicin**                  | Lagena, 500 mg ili 1g                            | 1g IV na 12 sati            | 10 mg/kg na 6 sati                                              |
| Ceftriakson – STAC**          | Lagena, 250 mg, 500 mg, 1 ili 2g                 | 1-2 g IV dnevno             | 20 – 50 mg/kg dnevno                                            |
| Cefotaksim -STAC              | Lagena, 500 mg, 1g ili 2g                        | 2 g IV na 12 sati           | 100 – 150 mg/kg dnevno, podeljeno u 2 – 4 doze                  |
| Ceftazidim - STAC             | Lagena, 500 mg ili 1g                            | 2g IV na 8 sati             | 30 – 100 mg/kg dnevno, podeljeno na 2 – 3 doze                  |
| Cefepim- STAC                 | Lagena, 500 mg ili 1g                            | 2g IV na 12 sati            | 50 mg/kg na 12 sati                                             |
| Ciprofloksacin-STAC           | Ampula, 100mg/10ml                               | 400 mg na 12 ili 8 sati     | 6 – 10 mg/kg na 8 sati (izbegavati kod dece mlađe od 12 godina) |
| Sulfametoksazol + trimetoprim | Tablete 400 + 80 mg                              | 2 tablete na 12 sati        | deca od 6 do 11 godina, 1 tabletana 12 sati                     |
| Metronidazol                  | Tablete 250 mg i 400 mg                          | 400 mg na 8 sati            | 7.5 mg/kg na 8 sati                                             |
| Klindamicin- STAC             | Kapsule ili tablete od 150 mg, 300 mg ili 600 mg | 150 – 450 mg na 6 sati      | 3-6 mg/kg na 6 sati                                             |
| Linezolid**                   | Film tableta od 600 mg                           | 600 mg na 12 sati           | Kod dece se ne primenjuje                                       |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC\*\* -napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

Septični artritis najčešće izazivaju: *S.aureus*, *S. pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, Gram negativne bakterije kao i *Neisseria gonorrhoeae*. Ceftriaxon je antibiotik prvog izbora kod empirijskog tretmana. Upotreba vankomicina, linezolida ili daptomicina je opravdana kod infekcija uzrokovanih MRSA (Tabela 6).

**Tabela 6: Antibiotici u terapiji septičnog artritisa**

| Generički naziv leka | Oblik leka i jačina              | Preporučena doza za odrasle | Preporučena doza za decu  | Trajanje terapije            |
|----------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Ceftriakson – STAC** | Lagena, 250 mg, 500 mg, 1 ili 2g | 1-2 g IV dnevno             | 20 – 50 mg/kg dnevno      | Zависи od uzročnika          |
| Vankomicin**         | Lagena, 500 mg ili 1g            | 1g IV na 12 sati            | 10 mg/kg na 6 sati        |                              |
| Linezolid**          | Infuzionaboca, 2 mg/ml           | 600 mg na 12 sati           | Kod dece se ne primenjuje | Izbegavati duže od 2 nedelje |
| Linezolid**          | Film tableta od 600 mg           | 600 mg na 12 sati           |                           |                              |
| Daptomicin*          | Lagena, 350 ili 500 mg           | 4-6 mg/kg na 24 sata        | -                         |                              |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC\*\*-napomena prema Listi lekova

Koagulaza negativan stafilokok i *S.aureus* su najčešći izazivači protetskih zglobnih infekcija. Kod ovakvih infekcija rifampicin se obično dodaje antistafilokoknim antibioticima zbog njegove efikasnosti prema stafilokoku koji prijanja uz proteze. Duboke protetske zglobne infekcije teško je izlečiti bez odstranjenja proteze. Lečenje započinje intravenskom patogen-specifičnom terapijom u trajanju od 2-6 nedelja uz primenu rifampicina, a potom se nastavlja oralnom kombinovanom terapijom u trajanju od 3-6 meseci (Tabela 7).

**Tabela 7: Antibiotici u terapiji protetskih zglobnih infekcija**

| Generički naziv leka | Oblik leka i jačina   | Preporučena doza za odrasle | Preporučena doza za decu               | Trajanje terapije |
|----------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------------------------|-------------------|
| Cloxacillin          | Amp 500mg             | 500mg IV na 6 sati          | 50-100 mg/kg/dan IV podeljeno u 4 doze | 6 nedelja         |
| Vankomicin**         | Lagena, 500 mg ili 1g | 1g IV na 12 sati            | 10 mg/kg na 6 sati                     |                   |
| Rifampicin           | Kapsula, 300mg        | 300mg na 12 sati            | -                                      |                   |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

## INFEKCIJE GORNJIH DISAJNIH PUTEVA

**Akutni sinuzitis** kod odraslih je obično virusne etiologije i najefikasnije se leči primenom nazalnih dekongestanata. Kada akutni sinuzitis poprimi karakteristike bakterijskog (simptomi traju  $\geq 10$  dana bez poboljšanja opšteg stanja, povišena telesna temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , purulentni nazalni sekret ili facijalni bol koja traje duže od 3 dana, pogoršanje simptoma karakterističnih za virusne infekcije) obično je uzrokovano *S.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ili *Moraxella catarrhalis* i tretira se oralnim amoxicilin/clavulanata-om. Monoterapija makrolidima (eritromicin, klaritromicin, azitromicin), cefalosporinima ili trimetoprim/sulfametoksazolom obično se ne preporučuje zbog rastuće rezistencije među pneumokokama. Alternativno se mogu koristiti doxiciklin ili fluorohinoloni. Levofloksacin se preporučuje kod dece sa istorijom hipersenzitivnosti tip I na penicilin, a kod ostalih tipova hipersenzitivnosti na penicilin, može se koristiti kombinacija klindamicina i oralnog cefalosporina treće generacije (cefiksima). Dodavanjem nazalnih kortikosteroida simptomi najčešće iščezavaju, a smanjuje se potreba za upotrebom lekova protiv bolova (**Tabela 8**).

**Tabela 8: Antibiotici u terapiji akutnog sinuzitisa**

| Generički naziv leka                      | Oblik leka i jačina                                                                                                    | Preporučena doza za odrasle                             | Preporučena doza za decu                                                                                          | Trajanje terapije                                                   |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Amoksisicilin + klavulansko-kiselinu-STAC | Film tablete (250+125) mg, (500+125) mg i (875+125) mg, oralna suspenzija (125+31.25)mg, (250+62.5)mg i (400+57)mg/5ml | (500+125) mg na 8 sati ili (875+125) mg na 12 sati      | od 20+5mg do 60+15 mg po kg telesne težine dnevno, podeljeno u 3 doze                                             | nekomplikovana infekcija kod odraslih 5-7 dana, kod dece 10-14 dana |
| Doksiciklin                               | Kapsule od 100 mg                                                                                                      | 200 mg prvog dana, potom 100 mg dnevno                  | -                                                                                                                 |                                                                     |
| Levofloksacin                             | Film tablete od 250 i 500 mg                                                                                           | 250 – 1000 mg dnevno, u jednoj ili podeljeno u dve doze | Ne primenjuje se kod dece. U slučaju alergije na peniciline 10-20 mg/kg dnevno, u jednoj ili podeljeno u dve doze |                                                                     |
| Cefiksima                                 | Granule za oralnu susp. 100mg/5ml, Film tbl 400mg                                                                      | 400mg dnevno u jednoj ili dve doze                      | 8 mg/kg dnevno u jednoj ili dve doze                                                                              |                                                                     |

STAC – napomena prema Listi lekova

**Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa** obično je virusne etiologije. Kada je bakterijske etiologije obično je uzrokovano *Haemophilus influenzae*, *S.pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i tretira se na isti način kao i bakterijski sinuzitis. Kod pacijenata sa hroničnom obstruktivnom bolešću pluća (HOBP), *P.aeruginosa* je najčešći uzročnik akutne egzacerbacije i upotreba ciprofloksacina, levofloksacina, ceftazidima, piperacilin/tazobaktama obično daje dobre rezultate (**Tabela 9**).

**Tabela 9: Antibiotici u terapiji akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa**

| Generički naziv leka                   | Oblik leka i jačina                                                                                                   | Preporučena doza za odrasle                        | Preporučena doza za decu                                              | Trajanje terapije                                |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Amoksicilin                            | Kapsule 250 i 500 mg, oralnasuspenzija 250 – 500 mg/5ml                                                               | 500 mg na 8 sati                                   | 40 – 90 mg/kg/dan, podeljeno u dve do tri doze                        | Za umerenu bolest 3-10 dana                      |
| Doksiciklin                            | Kapsule od 100 mg                                                                                                     | 200 mg prvogdana, potom 100 mg dnevno              | -                                                                     | Za umerenu bolest 3-10 dana                      |
| Amoksicilin + klavulanskakiselina-STAC | Film tablete (250+125) mg, (500+125) mg i (875+125) mg, oralnasuspenzija (125+31.25)mg, (250+62.5)mg i (400+57)mg/5ml | (500+125) mg na 8 sati ili (875+125) mg na 12 sati | od 20+5mg do 60+15 mg po kg telesne težine dnevno, podeljeno u 3 doze | Za težu bolest 3-10 dana                         |
| Azitromicin                            | Kapsuleili film tablete, 250 i 500 mg, oralnasuspenzija 100 mg/5ml ili 200 mg/5ml                                     | 500 mg jednom dnevno                               | 10 mg/kg/dan                                                          | 3 dana                                           |
| Klaritromicin                          | Film tablete od 250 i 500 mg, oralnasuspenzija 125 mg/5ml                                                             | 500 mg na 12 sati                                  | 7.5 mg/kg, na 12 sati                                                 | Za težu bolest 3-10 dana                         |
| Levofloksacin                          | Film tablete od 250 i 500 mg                                                                                          | 500 mg dnevno                                      | Ne primenjuje se koddece                                              | Kod pacijenata sa HOBP, za težu bolest 3-10 dana |
| Ciprofloksacin                         | Ampula, 100mg/10ml                                                                                                    | 400 mg na 12 ili 8 sati                            | 6 – 10 mg/kg na 8 sati (oprez kod dece zbog artropatije)              |                                                  |
| Ceftazidim- STAC                       | Lagena, 500 mg ili 1g                                                                                                 | 2g IV na 8 sati                                    | 30 – 100 mg/kg dnevno, podeljenona 2 – 3 doze                         |                                                  |
| Piperacilin+tazobaktam**               | Lagena, (2 + 0.25) g ili (4 + 0.5) g                                                                                  | (4 + 0.5) g na 8 sati                              | (100 + 12.5) mg/kg na 8 sati                                          |                                                  |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

Najčešći uzročnik **bakterijskog faringitisa** je beta hemolitički streptokok grupe A. Terapija izbora je upotreba penicilina V ili G. Prva generacija cefalosporina može se upotrebiti kod pacijenata sa ne-anafilaktičkom alergijom na peniciline. Klindamicin, klaritromicin ili azitromicin upotrebljavaju se kod pacijenata sa ozbiljnim alergijskim reakcijama na peniciline (**Tabela 10**).

**Tabela 10: Antibiotici u terapiji akutnog bakterijskog faringitisa**

| <b>Generički naziv leka</b>                        | <b>Oblik leka i jačina</b>                                                         | <b>Preporučena doza za odrasle</b> | <b>Preporučena doza za decu</b>            | <b>Trajanje terapije</b> |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|
| Penicilin V<br>(Fenoksimetilpenicilin)             | Tablete, 600,000 – 1,200,000 IJ, sirup 60,000 IJ/ml                                | 1,200,000 IJ na 8 sati             | 300,000 – 600,000 IJ na 8 sati             | 10 dana                  |
| Benzatin penicilin G<br>(benzatin benzilpenicilin) | Lagena, 1,2 MIU i 2,4 MIU                                                          | 1200000 IU jednokratno IM          | 600000 IU jednokratno IM                   | jednokratno              |
| Cefaleksin                                         | Kapsule 250 i 500 mg, oralnasuspenzija 250 mg/5 ml                                 | 1 – 2 g dnevno, podeljeno u 2      | 25 – 50 mg/kg/dan, podeljeno u 2 do 4 doze | 10 dana                  |
| Azitromicin                                        | Kapsule ili film tablete, 250 i 500 mg, oralnasuspenzija 100 mg/5ml ili 200 mg/5ml | 500 mg jednom dnevno               | 10 mg/kg/dan                               | 5 dana                   |
| Klaritromicin                                      | Film tablete od 250 i 500 mg, oralnasuspenzija 125 mg/5ml                          | 250 mg na 12 sati                  | 7.5 mg/kg, na 12 sati                      | 10 dana                  |
| Klindamicin                                        | Kapsule i tablete od 150 mg, 300 mg ili 600 mg                                     | 150 – 450 mg na 6 sati             | 3-6 mg/kg na 6 sati                        |                          |

## PNEUMONIJA

Najčešći uzrokovatelji van bolničkih pneumonija su *S.pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*. Među ređe uzrokovatelje spadaju *H. influenzae* i *S. aureus*.

Ambulantnim pacijentima, koji su predhodno zdravi i bez rizika za postojanje rezistentne *S. pneumoniae* infekcije, preporučuje se terapija makrolidima (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) ili doksiciklinom. Prisustvo komorbiditeta, kao što su hronična srčana, plućna, jetrene ili bubrežna bolest, dijabetes, maligniteti, asplenija, upotreba imunosupresivnih lekova ili antibiotska u predhodna tri meseca, predstavlja rizika za postojanje infekcije rezistentnim sojem *S. pneumoniae*. U ovakvim situacijama opravdana je upotreba respiratornih fluorohinolona (levofloksacin, moxifloksacin) ili kombinacija makrolida i beta laktamskih antibiotika (amoksicilin ili amoksiklav). Makrolidi i fluorohinoloni mogu dovesti do produženja QT intervala i ventrikularnih aritmija. Kombinacija doxiciklina i amoksicilina može biti alternativa u ovakvim situacijama.

Kod pacijenata sa dijagnozom van bolničke pneumonije koji zahtevaju hospitalizaciju, intravenska primena beta-laktamskih preparata ceftriakson, cefotaxim) zajedno sa makrolidima (azitromicin ili klaritromicin) ili monoterapija fluorohinolonom sa efikasnošću prema *S.pneumoniae* (levofloksacin, moxifloksacin) je terapija izbora do pristizanja rezultata kultura. Neki kliničari su pristalice doxiciklina umesto makrolida posebno kod pacijenata sa kardiološkim problemima i rizikom od produženja QT intervala. U najtežim slučajevima mora se imati u vidu MRSA kao mogući patogen i u tim situacijama treba dodati vankomicin ili linezolid. Ako se sumnja na aspiracionu pneumoniju treba dodati metronidazol ili klindamicin odnosno moxifloksacin ili ampicilin/sulbactam.

U lečenju pneumokokne pneumonije izazvane sojevima sa srednjim stepenom osetljivosti prema penicilinima (MIK 4mcg/ml), terapija izbora je primena ceftriaksona, cefotaxima ili visokih doza i.v. penicilina. Za rezistentne sojeve (MIK  $\geq$  8mcg/ml) preporučuje se primena fluorohinolona (levofloksacin, moxifloksacin), vankomicina ili linezolida posebno kada pacijenti zahtevaju lečenje u JIL-u (**Tabela 11**).

**Bolničke pneumonije i VAP-** obično su uzrokovane gram-negativnim bacilima kao što su : *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* kao i *S.aureus* obično MRSA. Većina ovih bakterija je rezistentna na veliki broj antibiotika pogotovo u situacijama dugotrajne hospitalizacije i dugotrajne antibiotske terapije. Pneumonije uzrokovane *S.aureus*-om posebno meticilin rezistentni sojevi vrlo su česte kod dijabetičara, pacijenata sa povredom glave. Bolničke pneumonije uzrokovane sojevima *Legionella species* obično se dijagnostikuju kod imuno- kompromitovanih pacijenata.

U odsustvu rizika od rezistencije na veliki broj antibiotika, inicijalna empirijska terapija podrazumeva primenu mono terapije (ceftriakson, fluorohinoloni ili ertapenem). Kod pacijenata u težem opštem stanju, potrebna je primena antibiotika šireg spektra (piperacilin/tazobactam, cefepim, imipenem, doripenem, meropenem). Dodatak vankomicina ili linezolida je opravdan u bolnicama gde je MRSA čest nalaz.

Pacijenti treba sa parenteralne da pređu na oralnu terapiju kad postanu hemodinamski stabilni, klinički bolji i kada budu u mogućnosti da oralno uzmu lek (**Tabela 12**).



**Tabela 11: Antibiotici u terapiji pneumonija stečenih van bolnice**

| Generički naziv leka       | Oblik leka i jačina                                                                 | Preporučena doza za odrasle                        | Preporučena doza za decu                 | Trajanje terapije                                                                     |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Azitromicin                | Kapsule ili film tablete, 250 i 500 mg, oralna suspenzija 100 mg/5ml ili 200 mg/5ml | 500 mg jednom dnevno prvi dan, potom 250 mg dnevno | 10 mg/kg/dan prvi dan, potom 5 mg/kg/dan | Predhodno zdravi;<br>minimum 5 dana, davati 2-3 dana pošto pacijent postane afebrilan |
| Klaritromicin              | Film tablete od 250 i 500 mg, oralna suspenzija 125 mg/5ml                          | 500 mg na 12 sati                                  | 7.5 mg/kg, na 12 sati                    |                                                                                       |
| Eritromicin                | Film tablete od 250 i 500 mg, oralna suspenzija 125 - 250 mg/5ml                    | 1 – 2 g dnevno, podeljeno u višedoza               | 30 mg/kg/dan, u višedoza                 |                                                                                       |
| Doksiciklin                | Kapsule od 100 mg                                                                   | 200 mg prvi dan, potom 100 mg dnevno               | -                                        |                                                                                       |
| Levofloksacin              | Film tablete od 250 i 500 mg                                                        | 750 mg dnevno                                      | Ne primenjuje se kod dece                | Prisustvo komorbiditeta ili upotreba antibiotika u poslednja 3 meseca                 |
| Moksifloksacin             | Film tablete od 400 mg                                                              | 400 mg dnevno                                      | Ne primenjuje se kod dece                |                                                                                       |
| Amoksicilin                | Kapsule 250 i 500 mg, oralna suspenzija 250 – 500 mg/5ml                            | 1g na 8 sati                                       | 40 – 90 mg/kg/dan, u dve do tri doze     | U kombinaciji sa makrolidom                                                           |
| Ceftriakson-STAC**         | Lagena, 250 mg, 500 mg, 1 ili 2g                                                    | 1-2 g IV dnevno                                    | 20 – 50 mg/kg dnevno                     | U kombinaciji sa makrolidom                                                           |
| Cefotaksim-STAC            | Lagena, 500 mg, 1g ili 2g                                                           | 2 g IV na 12 sati                                  | 100 – 150 mg/kg dnevno, u 2 – 4 doze     |                                                                                       |
| Ampicilin + sulbaktam-STAC | Lagena, 1g+500mg                                                                    | 1.5 – 3 g na 6 – 8 sati                            | 100 + 50 mg/kg dnevno, u 3 – 4 doze      | U kombinaciji sa makrolidom                                                           |
| Vankomicin**               | Lagena, 500 mg ili 1g                                                               | 1g IV na 12 sati                                   | 10 mg/kg na 6 sati                       |                                                                                       |
| Levofloksacin-STAC         | Infuzija, 500mg/100ml                                                               | 750 mg IV na 24 sata                               | Ne koristi se kod dece                   |                                                                                       |
| Moksifloksacin***          | Infuzija, 400mg/250ml                                                               | 400 mg IV na 24 sata                               | Ne koristi se kod dece                   |                                                                                       |
| Linezolid**                | Film tableta od 600 mg                                                              | 600 mg na 12 sati                                  | Kod dece se ne primenjuje                | Izbegavati duže od 2 nedelje                                                          |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

**Tabela 12: Antibiotici u terapiji bolničkih pneumonija i VAP**

| Generički naziv leka     | Oblik leka i jačina                  | Preporučena doza za odrasle | Preporučena doza za decu                                 | Trajanje terapije                                                  |
|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Ceftriakson- STAC**      | Lagena, 250 mg, 500 mg, 1 ili 2g     | 1-2 g IV dnevno             | 20 – 50 mg/kg dnevno                                     | 7-14 dana, u slučaju infekcije <i>P.aeruginosa</i> , duža terapija |
| Levofloksacin- STAC      | Infuzija, 500mg/100ml                | 750 mg IV na 24 sata        | Ne koristi se kod dece                                   |                                                                    |
| Moksifloksacin****       | Infuzija, 400mg/250ml                | 400 mg IV na 24 sata        | Ne koristi se kod dece                                   |                                                                    |
| Ciprofloksacin - STAC    | Ampula, 100mg/10ml                   | 400 mg na 8 sati            | 6 – 10 mg/kg na 8 sati (oprez kod dece zbog artropatije) |                                                                    |
| Ertapenem- STAC          | Lagena, 1g                           | 1g dnevno                   | 15 mg/kg na 12 sati                                      |                                                                    |
| Piperacilin+tazobaktam** | Lagena, (2 + 0.25) g ili (4 + 0.5) g | (4 + 0.5) g na 8 sati       | (100 + 12.5) mg/kg na 8 sati                             |                                                                    |
| Imipenem+cilastatin**    | Lagena, ( 500+500) mg                | ( 500+500) mg na 6 sati     | 15 – 25 mg/kg na 6 sati                                  |                                                                    |
| Meropenem**              | Lagena, 500 mg                       | 500 mg – 1g na 8 sati       | 10-20 mg/kg Na 8 sati                                    |                                                                    |
| Cefepim-STAC             | Lagena, 500 mg ili 1g                | 2g IV na 12 sati            | 50 mg/kg na 12 sati                                      |                                                                    |
| Vankomicin**             | Lagena, 500 mg ili 1g                | 1g IV na 12 sati            | 10 mg/kg na 6 sati                                       |                                                                    |
| Linezolid**              | Infuzionaboca, 2 mg/ml               | 600 mg na 12 sati           | Kod dece se ne primenjuje                                | Izbegavati duže od 2 nedelje                                       |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

## INFEKCIJE GENITOURINARNOG TRAKTA

**Infekcije urinarnog trakta** najčešći uzročnik cistitisa i pijelonefritisa je *E.coli*. Ostali uzročnici su *S.saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, enterokok ili druge gram-negativne bakterije. Asimptomatska bakteriurija ili piuria kod žena obično nije indikacija za antibiotskim tretmanom, izuzev u trudnici. Fluorohinoloni su najčešće korišćeni antibiotici za infekcije urinarnog trakta, iako ne bi trebalo da se koriste empirijski u terapiji nekomplikovanog cistitisa. Lek izbora za empirijski tretman akutnog nekomplikovanog cistitisa kod žena koje nisu trudne je trimetoprim/sulfametoxazol koji se koristi 3 dana, sve dok je nivo rezistencije na trimetoprim/sulfametoxazol među ostalim prouzrokovateljima urinarnih infekcija < 20%. Najefikasnija alternativa predhodnoj terapiji sa najmanjim procentom rezistencije na *E.coli* je nitrofurantion koji se koristi 5 dana. Jednokratna doza fosfomicina je takođe alternativa prethodnim terapijama. Beta laktami kao što su amoxicilin/clavulanat, cefpodoxim, ceftibuten takođe se mogu uzeti u obzir ali su mnogo manje efikasni u poređenju sa predhodnim preporukama. Amoksicilin i ampicilin ne bi trebalo koristiti empirijski zbog relativno slabe efikasnosti i velike prevalence antibiotske rezistencije. Kod trudnica terapija podrazumeva primenu nitrofurantiona, amoxicilina, cefalosporina, sa izuzetkom nitrofurantiona u trećem trimestru zbog moguće pojave hemolitičke anemije kod novorođenčadi **Tabela 13.**

U situacijama kada je prevalenca rezistencije na fluorohinolone < 10%, sedmodnevna terapija ciprofloksacinom ili petodnevna terapija levofloksacinom je najbolje rešenje za empirijski tretman akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa kod žena koje nisu trudne. Terapija trimetoprim/sulfametoxazolom u trajanju od 7-14 dana je rešenje kada postoje osetljivi sojevi. Druga alternativa je jednokratna i.v. injekcija cefalosporina treće generacije uz dodatak antibiotika na koji je patogen osetljiv i u trajanju od 7-14 dana. Oralni beta-laktami su manje efikasni od drugih lekova za lečenje pijelonefritisa, a ukoliko se daju, treba ih primeniti uz inicijalnu intravensku dozu cefalosporina treće generacije. **Tabela 14.**

**Komplikovane infekcije urinarnog trakta-** koje se najčešće javljaju kod pacijenata sa trajnim urinarnim kateterima kao i pacijenata sa anatomskim i funkcionalnim abnormalnostima obično su uzrokovane rezistentnim gram-negativnim bacilima (*S.aureus.*, enterokoke), uključujući i vankomicin rezistentne sojeve. Oralna primena fluorohinolona (ciprofloksacin, levofloksacin) je zadovoljavajuća terapija kod pacijenata koji se leče u kućnim uslovima. Dobre rezultate daje i oralna primena trimetoprim/sulfametoxazola, amoxicilin/klavulanata ili ceftibutena.

Kod hospitalizovanih pacijenata sa komplikovanom infekcijom urinarnog trakta, empirijska parenteralna terapija podrazumeva primenu: cefepima, ceftriaxona, fluorohinolona, piperacilin/tazobaktama ili karbapenema **Tabela 15.**

**Prostatitis** Akutni bakterijski prostatitis može biti uzrokovan gram-negativnim bakterijama posebno *E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *P.aeruginosa*, *Enterococcus spp.* Povremeno polno prenosivi mikroorganizmi kao što su *N.gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* ili *Ureaplasma urealyticum* mogu biti uzrokovatori prostatitisa. Hronični prostatitis može biti uzrokovan istim sojevima bakterija kao i akutni uz dodatak *S.aureus* i koagulaza-negativnih stafilokoka.

Oralna primena fluorohinolona (ciprofloksacin i levofloksacin) sa antibakterijskom aktivnošću prema *P.aeruginosa* je opravdan izbor u inicijalnom tretmanu akutnog bakterijskog prostatitisa kod pacijenata koji ne zahtevaju hospitalizaciju. Trimetoprim/sulfametoksazol je alternativa predhodnoj terapiji. U situacijama ozbiljnijeg prostatitisa opravdana je i.v. primena fluorohinolona ili cefalosporina treće generacije. Hronični bakterijski prostatitis se tretira dugotrajno (4-12 nedelja) oralnim preparatima fluorohinolona ili trimetoprim/sulfametoxazola (**Tabela 16**).

**Tabela 13: Antibiotici u terapiji akutnog nekomplikovanog cistitisa**

| <b>Generički naziv leka</b>               | <b>Oblik leka i jačina</b>                                                                                            | <b>Preporučena doza za odrasle</b>                 | <b>Preporučena doza za decu</b>                             | <b>Trajanje terapije</b> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Sulfametoksazol + trimetoprim             | Tablete 400 + 80 mg                                                                                                   | 2 tablete na 12 sati                               | Deca od 6 -11 god., 1 tableta na 12 sati                    | 3 dana                   |
| Ciprofloksacin                            | Tablete od 250 i 500 mg                                                                                               | 250 mg na 12 sati                                  | 10 – 20 mg/kg/12 sati                                       | 3 dana                   |
| Levofloksacin                             | Film tablete od 250 i 500 mg                                                                                          | 250 mg dnevno                                      | Ne primenjuje se kod dece                                   | 3 dana                   |
| Norfloksacin                              | Film tablete od 400 mg                                                                                                | 400 mg na 12 sati                                  | Ne primenjuje se kod dece                                   | 3 dana                   |
| Ofloksacin                                | Film tableta od 200 mg                                                                                                | 400 mg na 12 sati                                  | Ne primenjuje se kod dece                                   | 3 dana                   |
| Fosfomicin***                             | Granule za oralni rastvor, kesica od 3g                                                                               | Jedna doza od 3 g                                  | Ne daje se deci mlađoj od 12 godina                         | jednokratno              |
| Nitrofurantoin*                           | Kapsula 100 mg, Nije registrovana kod nas                                                                             | 50-100mg na 6 sati ili 100mg na 12 sati            | 5-7mg/kg dnevno u 4 doze (max 400mg/dan)                    | 5-7 dana                 |
| Amoksisicilin                             | Kapsule 250 i 500 mg, oralnasuspenzija 250 – 500 mg/5ml                                                               | 500mg na 8 sati                                    | 40 – 90 mg/kg/dan, u dve do tri doze                        | 3-7 dana                 |
| Amoksisicilin + klavulanska kiselina-STAC | Film tablete (250+125) mg, (500+125) mg i (875+125) mg, oralnasuspenzija (125+31.25)mg, (250+62.5)mg i (400+57)mg/5ml | (500+125) mg na 8 sati ili (875+125) mg na 12 sati | od 20+5mg do 60+15 mg po kg telesne težine dnevno, u 3 doze |                          |
| Cefpodoksim                               | Tablete od 100 i 200mg,oralna suspenzija 40mg/5ml                                                                     | 100 – 200 mg na 12 sati                            | 8 mg/kg/dan, podeljeno u 2 doze                             | 3 dana                   |
| Ceftibuten***                             | kapsule 400 mg, prašak za oralnu suspenziju 36mg/ml                                                                   | 400 mg jednom dnevno                               | Starija od 6 meseci : 9 mg/kg jednom dnevno                 | 3 dana                   |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

**Tabela 14: Antibiotici u terapiji akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa**

| Generički naziv leka          | Oblik leka i jačina              | Preporučena doza za odrasle | Preporučena doza za decu                       | Trajanje terapije               |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ciprofloksacin                | Tablete od 250 i 500 mg          | 500 mg na 12 sati           | 10 – 20 mg/kg/12 sati                          | 7 dana                          |
| Levofloksacin                 | Film tablete od 250 i 500 mg     | 250 mg dnevno               | Ne primenjuje se kod dece                      | 5 dana                          |
| Sulfametoksazol + trimetoprim | Tablete 400 + 80 mg              | 2 tablete na 12 sati        | Deca od 6 do 11 godina, 1 tabletana 12 sati    | 7-14 dana                       |
| Ofloksacin                    | Film tableta od 200 mg           | 400 mg na 12 sati           | Ne primenjuje se kod dece                      | 7 dana                          |
| Ceftriakson-STAC**            | Lagena, 250 mg, 500 mg, 1 ili 2g | 1-2 g IV                    | 20 – 50 mg/kg dnevno                           | Jednokratno uz drugi antibiotik |
| Cefotaksim-STAC               | Lagena, 500 mg, 1g ili 2g        | 2 g IV                      | 100 – 150 mg/kg dnevno, podeljeno u 2 – 4 doze |                                 |

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

**Tabela 15: Antibiotici u terapiji akutnih komplikovanih infekcija urinarnog trakta**

| Generički naziv leka                    | Oblik leka i jačina                                                                                                   | Preporučena doza za odrasle                        | Preporučena doza za decu                                              | Trajanje terapije |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Ciprofloksacin                          | Tablete od 250 i 500 mg                                                                                               | 500 mg na 12 sati                                  | 10 – 20 mg/kg/12 sati                                                 | 2-3 nedelje       |
| Levofloksacin                           | Film tablete od 250 i 500 mg                                                                                          | 250 mg dnevno                                      | Ne primenjuje se kod dece                                             |                   |
| Sulfametoksazol + trimetoprim           | Tablete 400 + 80 mg                                                                                                   | 2 tablete na 12 sati                               | Deca od 6 do 11 godina, 1 tabletana 12 sati                           |                   |
| Amoksisilin + klavulanska kiselina-STAC | Film tablete (250+125) mg, (500+125) mg i (875+125) mg, oralnasuspenzija (125+31.25)mg, (250+62.5)mg i (400+57)mg/5ml | (500+125) mg na 8 sati ili (875+125) mg na 12 sati | od 20+5mg do 60+15 mg po kg telesne težine dnevno, podeljeno u 3 doze |                   |
| Ceftriakson-STAC**                      | Lagena, 250 mg, 500 mg, 1 ili 2g                                                                                      | 1-2 g IV dnevno                                    | 20 – 50 mg/kg dnevno                                                  | 2-3 nedelje       |
| Levofloksacin-STAC                      | Infuzija, 500mg/100ml                                                                                                 | 750 mg IV na 24 sata                               | Ne koristi se kod dece                                                |                   |
| Ciprofloksacin-STAC                     | Ampula, 100mg/10ml                                                                                                    | 400 mg na 8 sati                                   | 6 – 10 mg/kg na 8 sati (oprez kod dece zbog artropatije)              |                   |
| Ertapenem-STAC                          | Lagena, 1g                                                                                                            | 1g dnevno                                          | 15 mg/kg na 12 sati                                                   |                   |
| Piperacilin+tazobaktam**                | Lagena, (2 + 0.25) g ili (4 + 0.5) g                                                                                  | (4 + 0.5) g na 8 sati                              | (100 + 12.5) mg/kg na 8 sati                                          |                   |
| Imipenem+cilastatin**                   | Lagena, ( 500+500) mg                                                                                                 | ( 500+500) mg na 6 sati                            | 15 – 25 mg/kg na 6 sati                                               |                   |
| Meropenem**                             | Lagena, 500 mg                                                                                                        | 500 mg – 1g na 8 sati                              | 10-20 mg/kg Na 8 sati                                                 |                   |
| Cefepim-STAC                            | Lagena, 500 mg ili 1g                                                                                                 | 2g IV na 12 sati                                   | 50 mg/kg na 12 sati                                                   |                   |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

**Tabela 16: Antibiotici u terapiji prostatitisa**

| Generički naziv leka          | Oblik leka i jačina              | Preporučena doza za odrasle | Trajanje terapije                           |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|
| Ciprofloksacin                | Tablete od 250 i 500 mg          | 500 mg na 12 sati           | 10-14 dana akutni,<br>4-12 nedelja hronični |
| Levofloksacin                 | Film tablete od 250 i 500 mg     | 750 mg dnevno               |                                             |
| Sulfametoksazol + trimetoprim | Tablete 400 + 80 mg              | 2 tablete na 12 sati        |                                             |
| Ofloksacin                    | Film tableta od 200 mg           | 400 mg na 12 sati           |                                             |
| Ceftriakson-STAC**            | Lagena, 250 mg, 500 mg, 1 ili 2g | 1-2 g IV dnevno             |                                             |
| Levofloksacin-STAC            | Infuzija, 500mg/100ml            | 750 mg IV na 24 sata        |                                             |
| Ciprofloksacin-STAC           | Ampula, 100mg/10ml               | 400 mg na 8 sati            |                                             |

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

## INTRA ABDOMINALNE INFEKCIJE

Mnoge intraabdominalne infekcije kao što su holangitis ili divertikulitis su uzrokovane crevnim gram negativnim bakterijama: *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus spp.*, enterokokama, anaerobima-*Bacteroides fragilis*. Promene u crevnoj flori koje se javljaju kod hospitalizovanih pacijenata na dugotrajnoj antibiotskoj terapiji dovode do povećanog rizika od infekcije *P.aeruginosa* i *Candida spp.* Mnoge intraabdominalne infekcije, posebno abscesne, su polimikrobne.

Empirijska terapija mora pokriti crevne aerobne gram-negativne bacile, anaerobne organizme kao i gram-pozitivne streptokoke. Za blage do umereno-ozbiljne vanbolničke intraabdominalne infekcije dovoljna je monoterapija ertapenemom, ampicilin/sulbaktamom, amoksicilin/klavulanskom kiselinom ili moxifloksacinom. Kao kombinovana terapija koriste se cefazolin, cefuroksim, ceftriakson, cefotaksim ili ciprofloksacin, svaki u kombinaciji sa metronidazolom. Klindamicin se više ne koristi (**Tabela 17**).

**Tabela 17: Antibiotici u terapiji blagih i umerenih vanbolničkih intraabdominalnih infekcija**

| Generički naziv leka                    | Oblik leka i jačina              | Preporučena doza za odrasle | Preporučena doza za decu                                                     | Trajanje terapije                                               |
|-----------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Ertapenem**                             | Lagena, 1g                       | 1g dnevno                   | 15 mg/kg na 12 sati (max 1g dnevno)                                          | Kao monoterapija 2 nedelje ako je hemokultura pozitivna         |
| Ampicilin + sulbaktam-STAC              | Lagena, 1g+500mg                 | 3 g na 6 sati               | (200 + 100) mg/kg dnevno, podeljeno na 4 doze                                |                                                                 |
| Moksifloksacin***                       | Infuzija, 400mg/250ml            | 400 mg IV na 24 sata        | Ne koristi se kod dece                                                       |                                                                 |
| Amoksicilin + klavulanska kiselina-STAC | Lagena, (1000+200) mg            | (1000+200) mg na 6-8 sati   | 30mg/kg na 6-8 sati                                                          |                                                                 |
| Ceftriakson-STAC**                      | Lagena, 250 mg, 500 mg, 1 ili 2g | 2 g IV dnevno               | 50 – 75 mg/kg dnevno                                                         | Kao kombinovana terapija 2 nedelje ako je hemokultura pozitivna |
| Ciprofloksacin-STAC                     | Ampula, 100mg/10ml               | 400 mg na 12 sati           | 20 – 30 mg/kg/ dnevno podeljeno na 12 sati (oprez kod dece zbog artropatije) |                                                                 |
| Cefuroksim                              | Lagena, 750 mg ili 1500 mg       | 750 – 1500 mg na 8 sati     | 150 mg/kg dnevno, podeljeno u 3-4 doze                                       |                                                                 |
| Cefazolin                               | Lagena, 1 ili 2g                 | 500 mg do 1g na 6 do 8 sati | 25 – 50 mg/kg dnevno, podeljeno na 3 – 4 doze                                |                                                                 |
| Metronidazol-STAC                       | Infuziona boca, 5 mg/ml          | 500 mg na 8 sati            | 30 – 40 mg/kg/dan podeljeno na 8 sati                                        |                                                                 |

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova



Kod teško obolelih pacijenata kao i onih koji zahtevaju dugotrajnu hospitalizaciju u terapiju se moraju uključiti antibiotici protiv *P.aeruginosa* kao što je antipseudomonalni penicilin-piperacilin/tazobactam i karbapenemi (imipenem, meropenem, doripenem). Ceftazidim, cefepim, ciprofloksacin zajedno sa metronidazolom za pokriće sojeva *B.fragilis* takođe se mogu koristiti u terapijske svrhe. Ciprofloksacin se preporučuje samo ukoliko je u bolnici osetljivost *E coli*  $\geq$  90%. Upotreba lekova protiv MRSA se ne preporučuje bez dokaza o izazivaču infekcije, dok se *Enterococcus* može pokriti empirijski Tigeciklin se koristi u tretmanu komplikovanih intraabdominalnih infekcija (**Tabela 18**).

**Tabela 18: Antibiotici u terapiji teških vanbolničkih abdominalnih infekcija**

| Generički naziv leka     | Oblik leka i jačina                  | Preporučena doza za odrasle                  | Preporučena doza za decu              | Trajanje terapije                                                                                              |
|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Piperacilin+tazobaktam** | Lagena, (2 + 0.25) g ili (4 + 0.5) g | (4 + 0.5) g na 8 sati                        | (100 + 12.5) mg/kg na 8 sati          | 4-7 dana za ustanovljene infekcije, sem ukoliko nije teško da se postigne adekvatna kontrola izvora infekcije. |
| Imipenem+cilastatin**    | Lagena, ( 500+500) mg                | ( 500+500) mg na 6 sati ili (1+1)g na 8 sati | 15 – 25 mg/kg na 6 sati               |                                                                                                                |
| Meropenem**              | Lagena, 500 mg                       | 1g na 8 sati                                 | 10-20 mg/kg Na 8 sati                 |                                                                                                                |
| Doripenem***             | Lagena, 500 mg                       | 500 mg na 8 sati                             | -                                     |                                                                                                                |
| Cefepim-STAC             | Lagena, 500 mg ili 1g                | 2g IV na 8 do 12 sati                        | 50 mg/kg na 12 sati                   | Kod brzog uklanjanja izvora infekcije, terapiju ograničiti na 24 sata                                          |
| Ceftazidim               | Lagena, 500 mg ili 1g                | 2g IV na 8 sati                              | 150 mg/kg dnevno, podeljeno na 3 doze |                                                                                                                |
| Ciprofloksacin-STAC      | Ampula, 100mg/10ml                   | 400 mg na 12 sati                            | 12 – 15 mg/kg na 12 sati              | U slučaju kliničkih znaka infekcije nakon 4-7 dana, terapiju prilagođavati na osnovu antibiograma              |
| Metronidazol-STAC        | Infuziona boca, 5 mg/ml              | 500 mg na 8 sati                             | 7 – 10 mg/kg na 8 sati                |                                                                                                                |
| Tigeciklin**             | Lagena, 50mg                         | 100 mg inicijalna doza, pa 50 mg na 12 sati  | Ne koristi se kod dece                |                                                                                                                |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

Za odrasle koji se oporavljaju od intraabdominalnih infekcija, a mogu da uzimaju oralnu terapiju, preporučuje se završetak antimikrobne terapije oralnom formom moxifloxacina, ciprofloksacin plus metronidazol, levofloksacin plus metronidazol, oralni cefalosporin sa metronidazolom ili amoxicilin-klavulanska kiselina, ukoliko studije osetljivosti ne pokazuju rezistenciju.

Za oralnu step-down terapiju kod dece preporučuju se antimikrobni lekovi sa najužim spektrom, najbezbedniji i oni koji se najbolje podnose. Druga ili treća generacija cefalosporina u kombinaciji sa metronidazolom ili amoksicilin sa klavulanskom kiselinom, mogli bi da budu opcija ukoliko su izolovani organizmi osetljivi na ove lekove. Fluorohinoloni, kao što je ciprofloksacin, mogu se koristiti za lečenje osetljivih sojeva *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia* i *Citrobacter species*. Ukoliko se koristi ciprofloksacin, treba dodati i metronidazol.

S obzirom da se kod velikog broja pacijenata ne obavi predhodna kontrola izvora infekcije, ti pacijenti se mogu lečiti u vanbolničkim uslovima i tada se preporučuje oralna terapija. Isti lekovi, gore navedeni, mogu se koristiti i kao primarna terapija i kao step-down terapija nakon predhodne primene intravenske antimikrobne terapije (**Tabela 19**).

**Tabela 19: Antibiotici u nastavku terapije intraabdominalnih infekcija**

| Generički naziv leka                      | Oblik leka i jačina                                                                                                   | Preporučena doza za odrasle                             | Preporučena doza za decu                                              |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Ciprofloksacin                            | Tablete od 250 i 500 mg                                                                                               | 500 mg na 12 sati                                       | 10 – 20 mg/kg/12 sati                                                 |
| Metronidazol                              | Tablete 250 mg i 400 mg                                                                                               | 400 mg na 8 sati                                        | 7.5 mg/kg na 8 sati                                                   |
| Amoksisicilin + klavulanska kiselina-STAC | Film tablete (250+125) mg, (500+125) mg i (875+125) mg, oralnasuspenzija (125+31.25)mg, (250+62.5)mg i (400+57)mg/5ml | (500+125) mg na 8 sati ili (875+125) mg na 12 sati      | od 20+5mg do 60+15 mg po kg telesne težine dnevno, podeljeno u 3 doze |
| Cefuroksim                                | Film tablete od 250 i 500 mg<br>Oralnasuspenzija 125mg/5ml I 250mg/5ml                                                | 250 – 500 mg na 12 sati                                 | Kod decestarije od 5 godina, 125 – 250 mg na 12 sati                  |
| Cefprozil                                 | Film tablete od 500 mg, oralnasuspenzija 250 mg/5 ml                                                                  | 500 – 1000 mg dnevno, u jednoj ili podeljeno u dve doze | 20 – 30 mg/kg/dan, u jednoj ili podeljeno u dve doze                  |
| Cefpodoksim                               | Tablete od 100 i 200mg,oralna suspenzija 40mg/5ml                                                                     | 100 – 200 mg na 12 sati                                 | 8 mg/kg/dan, podeljeno u 2 doze                                       |
| Cefiksim                                  | Tablete 400mg, Oralnasuspenzija 100mg/5ml                                                                             | 200-400 mg dnevno u jednoj ili podeljeno u dve doze     | Deca mlađa od 10 god.8 mg/kg/dan, starija kao odrasli                 |

STAC – napomena prema Listi lekova

*Clostridium difficile* je najčešći uzročnik diareje vezane za zloupotrebu antibiotika, i lošu bolničku higijenu.Incidenca i ozbiljnost infekcije uzrokovane *C.difficile* porasla je proteklih godina,posebno je ozbiljna infekcija uzrokovana sojem NAP1/B1/027. Oralni metronidazol se preporučuje u situacijama blage infekcije *C.difficile*. Pacijenti sa ozbiljnim simptomima infekcije leče se oralnom primenom vankomicina 125mg na 6 sati tokom 10-14 dana.

Prvi recidiv *C.difficile* infekcije tretira se kao i inicijalna epizoda iste(metronidazol za blaže oblike,vankomicin za teže oblike infekcije). Sledeći recidiv se tretira oralnom primenom vankomicina u trajanju od 10-14 dana.Metronidazol se ne preporučuje za hroničnu dugotrajnu terapiju zbog potencijalne kumulativne neurotoksičnosti (**Tabela 20**).

**Tabela 20: Antibiotici u terapiji *Clostridium difficile* infekcije**

| Generički naziv leka | Oblik leka i jačina     | Preporučena doza za odrasle | Preporučena doza za decu | Trajanje terapije                                                      |
|----------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Metronidazol         | Tablete 250 mg i 400 mg | 500 mg na 8 sati            | 7.5 mg/kg na 8 sati      | 10-14 dana                                                             |
| Vankomicin**         | Lagena, 500 mg ili 1g   | 125 mg PO na 6 sati         |                          | 10-14 dana kod pacijenata sa recidivima, pulsna terapija nakon 14.dana |
| Vankomicin***        | Kapsule 125mg i 250 mg  | 125 mg PO na 6 sati         |                          |                                                                        |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## MENINGITIS

Najčešći uzročnici bakterijskog meningitisa kod dece i odraslih u van bolničkim uslovima su *S. Pneumoniae* (pneumokok) i *Neisseria meningitidis* (meningokok), a takođe su zastupljeni i *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

Obavezna vakcinacija drastično je smanjila incidencu meningitisa kod dece uzrokovanih *H.influenzae* tip b i pneumokokom. Crevne gram-negativne bakterije mogu biti izazivači meningitisa kod novorođenčadi, starih, imunokompromitovanih i pacijenata sa predhodnim neurohiruškim intervencijama. *Koagulaza negativan stafilokok*, *S.aureus*, *Propionibacterium acnes* mogu dovesti do meningitisa kod pacijenata sa skorašnjim neurohiruškim zahvatima kao i kod pacijenata kod kojih postoji cerebros spinalni šant. Streptokok grupe B često izaziva meningitis kod novorođenčadi kao i starijih pacijenata. Infekcije uzrokovane *Listeriom monocytogenes* obično se dijagnostikuju kod trudnica, novorođenčadi, imunokompromitovanih pacijenata, pacijenata starijih od 50 godina kao i alkoholičara.

Empirijski tretman meningitisa kod odraslih i dece starije od 2 meseca podrazumeva primenu cefriaxona ili cefotaxima zajedno sa vankomicinom (koji pokriva penicilin ili cefalosporin rezistentne pneumokoke). Neki kliničari dodaju rifampicin vankomicinu u situacijama kada su pacijenti na terapiji kortikosteroidima. Vankomicin treba isključiti iz terapije ako je etiološki uzročnik osetljiv na ceftriaxon ili cefotaxim. Ampicilin u kombinaciji sa gentamicinom se uključuje u terapiju kada se sumnja ili je potvrđena infekcija *L.monocytogenes* ili *S. agalactiae*.

Meningitis kod novorođenčadi je najčešće uzrokovan streptokokom grupe B, crevnim gram-negativnim organizmima ili *L.monocytogenes*. Kod novorođenčadi mlađe od 2 meseca mnogi pedijatri empirijski uključuju ampicilin uz dodatak cefriaxona, cefotaxim ili cefepim sa ili bez gentamicina dok ne stignu rezultati zasejanih kultura. Za empirijski tretman nozokomijalnih meningitisa obično je terapijska preporuka vankomicin u kombinaciji sa cefalosporinom koji ima dobru osetljivost prema *P.aeruginosa* (ceftazidim). U bolničkim uslovima preporučuje se primena meropenema umesto cefalosporina.

Ceftriaxon ili cefotaxim se mogu najčešće, uz odsustvo anafilaktickog tipa reakcije na peniciline, bezbedno koristiti u tretmanu meningitisa osoba osetljivih na penicilin. Za pokriće gram-negativnih crevnih bacila i *P.aeruginosa* kod pacijenata alergičnih na peniciline i cefalosporine, može se koristiti aztreonam. Trimetoprim/sulfametoxazol se može koristiti u terapiji meningitisa uzrokovanog *Listerijom* kod pacijenata alergičnih na penicilin. Kao i kod pacijenata koji nisu alergični, vankomicin inicijalno treba dodati za pokriće rezistentnih sojeva pneumokoka.

Parenteralna primena kortikosteroida (dexametazon) kod dece koja započinje u isto vreme sa antibiotskom terapijom i traje 4 dana smanjuje incidencu oštećenja sluha posebno ako je uzrokovac meningitisa *H.influenzae* (Tabela 21).

**Tabela 21: Antibiotici u terapiji meningitisa**

| Generički naziv leka          | Oblik leka i jačina                  | Preporučena doza za odrasle                                                  | Preporučena doza za decu                                                                               | Trajanje terapije                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ceftriakson-STAC**            | Lagena, 250 mg, 500 mg, 1 ili 2g     | 2 g IV na 12 sati                                                            | 4– 50 mg/kg na 12 sati                                                                                 | <p>Dužina terapije zavisi od uzročnika:</p> <p><i>Neisseria meningitidis</i> i <i>H.influenzae</i> – 7 dana;</p> <p><i>S. Pneumoniae</i> 10-14 dana;</p> <p><i>S.agalactiae</i> 14-21 dan;</p> <p>aerobni gram negativni bacili 21 dan;</p> <p><i>Listeria monocytogenes</i> ≥ 21 dan</p> <p>U zavisnosti od kliničkog odgovora terapija može trajati i duže</p> |
| Cefotaksim-STAC               | Lagena, 500 mg, 1g ili 2g            | 2 g IV na 4 do 6 sati                                                        | 225 – 300 mg/kg dnevno, podeljeno u 3 – 4 doze; novorođenčad 100-200 mg/kg dnevno podeljeno u 3-4 doze |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Vankomicin**                  | Lagena, 500 mg ili 1g                | 30-45 mg/kg dnevno IV podeljeno u 2-3 doze                                   | 15 mg/kg na 6 sati                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ampicilin                     | Lagena, 1g                           | 12 g dnevno IV podeljeno u 6 doza                                            | 300 mg/kg dnevno podeljeno u 4 doze ; novorođenčad 150-200 mg/kg dnevno podeljeno u 3-4 doze           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Gentamicin                    | Ampula od 20, 40, 80 ili 120 mg/2 ml | 5 mg/kg dnevno IV podeljeno u 3 doze, pratiti serumske koncentracije         | 7,5 mg/kg dnevno podeljeno u 3 doze, pratiti serumske koncentracije                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Cefepim-STAC                  | Lagena, 500 mg ili 1g                | 2g IV na 8 sati                                                              | 50 mg/kg na 8 sati                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ceftazidim-STAC               | Lagena, 500 mg ili 1g                | 2g IV na 8 sati                                                              | 50 mg/kg na 8 sati                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Meropenem**                   | Lagena, 500 mg                       | 2g IV na 8 sati                                                              | 40 mg/kg na 8 sati                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Aztreonam *                   | Lagena, 1g ili 2g,                   | 1-2g na 6-8 sati                                                             | -                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Sulfametoksazol + trimetoprim | Lagena, 400 + 80 mg                  | 10-20 mg/kg dnevno IV podeljeno na 2-4 doze (doziranje na bazi trimetoprima) | 10-20 mg/kg dnevno podeljeno na 2-4 oze(doziranje na bazi trimetoprima)                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Rifampicin                    | Kapsula, 300mg                       | 600 mg na 24h                                                                | 10-20 mg/kg dnevno podeljeno u 2 doze (max 600mg dnevno)                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

## OSTALE INFEKCIJE

**Sepsa** U lečenju sepsa, izbor lekova zavisi od verovatnog uzročnika infekcije kao i pacijentovog imunološkog statusa i predhodne antibiotske terapije. Izbor takođe zavisi i od lokalne bakterijske rezistencije.

Inicijalni tretman ugroženih pacijenata sa sepsom podrazumeva primenu treće ili četvrte generacije cefalosporina (ceftazidim, cefepim), piperacilin/tazobaktama, imipenema, doripenema, meropenema uz dodatak vankomicina. Neki kliničari predhodnoj kombinaciji dodaju aminoglikozide ili fluorohinolone u kratkom periodu od 2-3 dana. Linezolid se može koristiti umesto vankomicina (**Tabela 22**).

**Tabela 22: Antibiotici u terapiji sepsa**

| Generički naziv leka     | Oblik leka i jačina                        | Preporučena doza za odrasle                       | Preporučena doza za decu                 |
|--------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Piperacilin+tazobaktam** | Lagena,<br>(2 + 0.25) g ili<br>(4 + 0.5) g | (4 + 0.5) g<br>na 8 sati                          | (100 + 12.5) mg/kg na<br>8 sati          |
| Imipenem+cilastatin**    | Lagena,<br>(500+500) mg                    | (500+500) mg<br>na 6 sati ili<br>(1+1)g na 8 sati | 15 – 25 mg/kg na 6 sati                  |
| Meropenem**              | Lagena, 500 mg                             | 1g na 8 sati                                      | 10-20 mg/kg<br>Na 8 sati                 |
| Doripenem***             | Lagena, 500 mg                             | 500 mg na 8<br>sati                               | -                                        |
| Cefepim-STAC             | Lagena, 500 mg ili<br>1g                   | 2g IV na 8<br>do 12 sati                          | 50 mg/kg na 12 sati                      |
| Ceftazidim-STAC          | Lagena, 500 mg ili<br>1g                   | 2g IV na 8 sati                                   | 150 mg/kg dnevno,<br>podeljeno na 3 doze |
| Vankomicin**             | Lagena, 500 mg ili<br>1g                   | 1 g na 12 sati                                    | 10 mg/kg na 6 sati                       |
| Ciprofloksacin-STAC      | Ampula,<br>100mg/10ml                      | 400 mg na 8-12<br>sati                            | 12 – 15 mg/kg na 12<br>sati              |
| Levofloksacin-STAC       | Infuzija,<br>500mg/100ml                   | 500 mg IV na<br>12 ili 24 sata                    | Ne koristi se kod dece                   |
| Amikacin-STAC            | Ampula od 100 i<br>500 mg/2 ml             | 15 mg/kg<br>dnevno                                | 15 mg/kg dnevno                          |
| Gentamicin               | Ampula od 20, 40,<br>80 ili 120 mg/2 ml    | 3-6 mg/kg<br>dnevno                               | 3-6 mg/kg dnevno                         |
| Linezolid**              | Infuzionaboca, 2<br>mg/ml                  | 600 mg na 12<br>sati                              | Kod dece se ne<br>primenjuje             |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

**Bakterijski endokarditis-** najčešći uzrokovaci su *Staphylococcus spp.* i *Streptococcus spp.* Kombinacija cefriaxona i vankomicina se preporučuje pre identifikacije uzročnika (**Tabela 23**).

**Tabela 23: Antibiotici u terapiji bakterijskog endokarditisa**

| Generički naziv leka  | Oblik leka i jačina              | Preporučena doza za odrasle | Preporučena doza za decu            | Trajanje terapije                                                       |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Ceftriakson - STAC ** | Lagena, 250 mg, 500 mg, 1 ili 2g | 2 g IV/IMjednom dnevno      | 100 mg/kg jednom dnevno             | Zависи od uzročnika I prisustva prostetične valvule; 4 nedelje ili duže |
| Vankomicin**          | Lagena, 500 mg ili 1g            | 1 g na 12 sati              | 40mg/kg dnevno podeljeno u 2-3 doze |                                                                         |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC\*\*-napomena prema Listi lekova

**Febrilna neutropenija-** uzročnici najčešće nisu poznati. Gram pozitivne bakterije dokazuju se u najvećem broju zasejanih kultura (posebno kod pacijenata sa centralnim venskim kateterima) ali u sve većem broju kultura dokazuju se i crevni gram-negativni organizmi posebno *P.aeruginosa*.

Empirijski tretman neutropeničnih pacijenata sa prisutnom temperaturom za koje se smatra da su niskog rizika težine bolesti podrazumeva primenu ciprofloxacina zajedno sa amoxicilin/klavulanatom. Za visoko rizične pacijente preporuka je piperacilin/tazobactam, imipenem, doripenem, meropenem, cefepim u kombinaciji sa aminoglikozidom. Dodavanje vankomicina u terapiju treba razmotriti kod pacijenata koji su rizični za infekciju MRSA ili pacijenata sa suspektom kateter infekcijom, pneumonijom, infekcijom kože i mekih tkiva. Ukoliko je odgovor na antibiotsku terapiju nezadovoljavajući, treba razmotriti moguću gljivičnu infekciju, posebno sojeve *Candida spp* (**Tabela 24**).

**Tabela 24: Antibiotici u terapiji febrilne neutropenije**

| Generički naziv leka                      | Oblik leka i jačina                                                                                                   | Preporučena doza za odrasle                        | Preporučena doza za decu                                              |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Amoksisicilin + klavulanska kiselina-STAC | Film tablete (250+125) mg, (500+125) mg i (875+125) mg, oralnasuspenzija (125+31.25)mg, (250+62.5)mg i (400+57)mg/5ml | (500+125) mg na 8 sati ili (875+125) mg na 12 sati | od 20+5mg do 60+15 mg po kg telesne težine dnevno, podeljeno u 3 doze |
| Ciprofloksacin                            | Tablete od 250 i 500 mg                                                                                               | 250-750 mg na 12 sati                              | 10 – 20 mg/kg/12 sati                                                 |
| Piperacilin+tazobaktam**                  | Lagena, (2 + 0.25) g ili (4 + 0.5) g                                                                                  | (4 + 0.5) g na 8 sati                              | (100 + 12.5) mg/kg na 8 sati                                          |
| Imipenem+cilastatin**                     | Lagena, ( 500+500) mg                                                                                                 | ( 500+500) mg na 6 sati ili (1+1)g na 8 sati       | 15 – 25 mg/kg na 6 sati                                               |
| Meropenem**                               | Lagena, 500 mg                                                                                                        | 1g na 8 sati                                       | 10-20 mg/kg Na 8 sati                                                 |

|               |                                      |                       |                     |
|---------------|--------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Doripenem***  | Lagena, 500 mg                       | 500 mg na 8 sati      | -                   |
| Cefepim-STAC  | Lagena, 500 mg ili 1g                | 2g IV na 8 do 12 sati | 50 mg/kg na 12 sati |
| Amikacin-STAC | Ampula od 100 i 500 mg/2 ml          | 15 mg/kg dnevno       | 15 mg/kg dnevno     |
| Gentamicin    | Ampula od 20, 40, 80 ili 120 mg/2 ml | 3-6 mg/kg dnevno      | 3-6 mg/kg dnevno    |
| Vankomicin**  | Lagena, 500 mg ili 1g                | 1 g na 12 sati        | 10 mg/kg na 6 sati  |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

## MULTI- REZISTENTNI MIKROORGANIZMI

**Enterococci-** Mnogi sojevi *Enterococcus spp.* posebno *E.faecium* pokazuju rezistenciju na penicilin, ampicilin, gentamicin, streptomycin, vankomicin. Neki od ovih sojeva su in vitro osjetljivi na chloramphenicol, doxycyclin ili fluorohinolone ali klinički rezultati sa ovim antibioticima su drugačiji. Linezolid, daptomicin i tigeciklin su aktivni prema većini gram-pozitivnih organizama uključujući *E.faecium* i *E.faecalis*. Polimikrobne hiruške infekcije koje uključuju antibiotik rezistentne enterokoke mogu odgovoriti na antibiotsku terapiju namenjenu drugim uzrokovateljima infekcije. Kada je rezistentni enterokok uzročnik endokarditisa, hiruško odstranjenje inficirane valvule može biti rešenje. Infekcije urinarnog trakta uzrokovane rezistentnim enterokokom mogu se lečiti ampicilinom ili amoxicilinom koji dostižu visoke koncentracije u urinu.

**Gram-negativne bakterije-** infekcije uzrokovne multi rezistentnim gram-negativnim bakterijama uključujući *Enterobacteriaceae* koje proizvode širok spektar beta-laktamaza (ESBL) ili karbapenemaza, *P.aeruginosa* i određeni sojevi *Acinetobacter*-a u značajnom su porastu među hospitalizovanim pacijentima. Ovi mikroorganizmi mogu uzrokovati različite kliničke sindrome; pneumoniju (posebno udruženu sa primenom mehaničke ventilacije -VAP), infekcije kože i mekih tkiva, intraabdominalne kao i urinarne infekcije. Terapija izbora za ozbiljne infekcije čiji su uzrokovatelji *Enterobacteriaceae* koje proizvode ESBL su karbapenemi (imipenem ili meropenem). Terapija izbora za *Enterobacteriaceae* koje proizvode karbapenemaze je upotreba polimixina B, colistina, tigeciklina. Fosfomicin se može koristiti kao oralna terapija kod infekcija urinarnog trakta uzrokovanih sojevima *Enterobacteriaceae* koji proizvode karbapenemaze. Multi rezistentni sojevi *P.aeruginosa* mogu biti senzitivni na polimixin B i colistin. *Acinetobacter spp.* je često osjetljiv na ceftazidim, cefepim, imipenem, meropenem ili ampicilin/sulbactam. Dodavanje ampicilina ili fluorohinolona kod ovakvih infekcija treba uvek imati u vidu. Multirezistentni sojevi *Acinetobacter spp.* mogu biti osjetljivi na polymixin B, colistin i tigeciklin. U ovakvim situacijama preporučuje se kombinovana terapija (**Tabela 25**).

**Tabela 25: Antibiotici u terapiji infekcija izazvanih multirezistentnim organizmima**

| <b>Generički naziv leka</b> | <b>Oblik leka i jačina</b>              | <b>Preporučena doza za odrasle</b>           | <b>Preporučena doza za decu</b>               |
|-----------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Linezolid**                 | Infuzionaboca, 2 mg/ml                  | 600 mg na 12 sati                            | Kod dece se ne primenjuje                     |
| Tigeciklin**                | Lagena, 50mg                            | 100 mg inicijalna doza, pa 50 mg na 12 sati  | Ne koristi se kod dece                        |
| Daptomicin*                 | Lagena, 350 ili 500 mg                  | 4-6 mg/kg na 24 sata                         | -                                             |
| Imipenem+cilastatin**       | Lagena, ( 500+500) mg                   | ( 500+500) mg na 6 sati ili (1+1)g na 8 sati | 15 – 25 mg/kg na 6 sati                       |
| Meropenem**                 | Lagena, 500 mg                          | 1g na 8 sati                                 | 10-20 mg/kg Na 8 sati                         |
| Kolistimetat natrijum ***   | Lagena, 1,000,000 – 2,000,000 IJ        | 1 – 2,000,000 IJ na 8 sati                   | 50,000 IJ/kg dnevno, podeljeno na 3 doze      |
| CeftazidimSTAC              | Lagena, 500 mg ili 1g                   | 2g IV na 8 sati                              | 150 mg/kg dnevno, podeljeno na 3 doze         |
| Cefepim-STAC                | Lagena, 500 mg ili 1g                   | 2g IV na 8 do 12 sati                        | 50 mg/kg na 12 sati                           |
| Ampicilin + sulbaktam-STAC  | Lagena, 1g+500mg                        | 3 g na 6 sati                                | (200 + 100) mg/kg dnevno, podeljeno na 4 doze |
| Fosfomicin***               | Granule za oralni rastvor, kesica od 3g | Jedna doza PO od 3 g                         | Ne daje se deci mlađoj od 12 godina           |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova



**BOL AKUTNI**

## BOL AKUTNI

Bol je najčešći razlog zbog koga se pacijenti javljaju kod lekara opšte prakse. On može biti simptom za mnoga stanja, od bezazlenih do životno ugrožavajućih. Njegova lokalizacija je različita. Može biti bol u grudima, bol u abdomenu, ekstremitetima, glavi, vratu, leđima, bol zbog infekcije u disajnim putevima,... . Svaki bol se mora ozbiljno shvatiti, dijagnostikovati i tretirati. Akutni bol treba shvatiti kao hitno stanje. Hitno stanje ne samo kao posledica povrede, oštećenja organa koje životno ugrožavaju bolesnika već i kao simptom koji je deo bolnog sindroma koji remeti druge funkcije organizma i utiče na zdravlje osobe. U pojedinim situacijama je teško naći uzrok bolu. Neretko je potrebno uključiti više lekara različitih specijalnosti kako bi se došlo do prave dijagnoze. Zato je važno pratiti odgovarajuće algoritme za dijagnostikovanje prirode bola i u odgovarajućem trenutku dati analgetik. Od terapije akutnog bola svi zaziru zbog straha da se ne maskiraju drugi znaci ozbiljnog oboljenja, kao i zbog straha od neženjenih efekata lekova, kako opioda tako i od nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). Iz ovih razloga brojni pacijenti nepotrebno pate zbog intenzivnog bola.

Davanje analgetika ne maskira značajno kliničke znake. Nivo svesti se neće značajno umanjiti davanjem malih doza opioda i abdominalni znaci se takođe neće značajno promeniti. Osetljivost i odbrambena reakcija kao nevoljni mehanizmi se ne menjaju. Najveće promene će se desiti u tome što će dalje ispitivanje biti mnogo lakše, verodostojnije, pacijent će biti kooperativniji. To je velika razlika u odnosu na pacijenta koji je bez analgetika uplašen, uzrujan i pati zbog intenzivnog bola.

Bol je subjektivno iskustvo koje se opisuje korišćenjem nekoliko različitih osobina ili karakteristika (kvalitetom, lokalizacijom, intenzitetom, emocionalnim promenama, promenom ponašanja, učestalošću,...). Intenzitet bola je prepoznat kao najvažnija klinička dimenzija doživljavanja bola. Stoga je i u terapiji akutnog bola važno adekvatno klinički proceniti bol i dati analgetik u pravom trenutku. Ta procena zavisi od:

- pacijentovog opisa bola
- ponašanja pacijenta
- poznatog oboljenja, stanja ili povrede
- primećenih znakova bola (znojenje, hladna koža, uznemirenost,...)
- korišćenja neke od skala bola (na primer numerička skala koja opisuje intenzitet bola od 0 do 10)

Posebnu pažnju obratiti kod dece i starih osoba koji ne mogu adekvatno opisati bol. Posebnu pažnju zahteva terapija bola kod osoba koje imaju insuficijenciju jetrine funkcije, koje su zavisnici od opioda, kod trudnica.

U akutni bol spadaju:

- akutni postoperativni bol,
- akutni bol u stanjima koja zahtevaju hitno zbrinjavanje (trauma, opekotine, povrede, akutni bol u abdomenu, grudnom košu, ekstremitetima,...),
- akutni bol posle dijagnostičkih i terapijskih procedura (biopsije, punkcije,...),
- akutni bol izazvan hemioterapijom ili radioterapijom,
- menstrualni grčevi,
- akutne glavobolje,
- zubobolje.

U slučaju akutnog bola (glavobolja, migrena, kolike, infarkt miokarda,...), analgetici se mogu dati oralno ili parenteralno.

Pored toga često je neophodno obezbediti intravenski pristup kako bi se bolesnik adekvatno hidrirao, ako je to potrebno i dobio adekvatnu farmakološku terapiju u obliku antiemetika, spazmolitika, antacida, ...

Ako povreda zahteva, važna je i imobilizacija bolesnika ili ekstremiteta. Posle analgetske terapije potrebno je obaviti odgovarajuće dijagnostičke procedure kako bi se našao uzrok bola i preduzeli dalji terapijski postupci, npr. hirurška intervencija.

U slučaju veoma jakih bolova koji su akutno nastali, pacijent treba da dobije analgetike i da se hospitalizuju radi daljeg ispitivanja.

#### **POJEDINA SPECIFIČNA STANJA:**

##### **Tretman akutnog postoperativnog bola:**

- zavisi od pacijentovog iskustva vezano za bol, njegovog odgovora na analgetsku terapiju koji treba da bude dokumentovan u postoperativnom periodu,
- terapiju analgeticima treba prilagoditi hirurškoj proceduri koja je obavljena,
- terapija postoperativnog bola treba da je maksimalno efikasna (kako u miru, tako i tokom kretanja),
- ako je potrebno koristiti i kombinovati analgetike sa različitim mehanizmom delovanja, pa i regionalnu analgeziju kako bi se postigao maksimalni efekat sa što manje neželjenih dejstava analgetika i smanjio postoperativni stres pacijenta,
- u slučaju da postoje razlozi za sumnju u razvoj postoperativnih komplikacija (ileus, infekcija, perforacija, peritonitis, krvarenje,...), pacijenta uputiti u odgovarajuću ustanovu.

##### **Akutni bol u abdomenu:**

- Titriranje analgetske doze, intravenski datih opioda ne smanjuje značajno klinički nalaz tako da ne dovodi do greške u dijagnostici niti odlaže hiruršku intervenciju.
- Abdominalni bol može biti:

Visceralni (bol u obliku čupanja, loše je lokalizovan, porekla je od solidnih ili šupljih unutrašnjih organa).

Somatski (bol je porekla od inflamacije parijetalnog peritoneuma, oštar je i dobro lokalizovan).

Preneti bol (bol se oseća na udaljenom mestu od patološkog procesa, što se objašnjava zajedničkim embrionalnim poreklom).

- Pacijenti sa akutnim bolom koji je porekla bubrežne kolike ili abdominalne aorte, treba da dobije odgovarajuće analgetike.

Terapija bola kod bolesnika sa mogućim ili jasnim znacima peritonitisa je problematična. Narkotici dati u umerenim dozama neće maskirati prave znake peritonealnog nadražaja i mogu povećati pouzdanost pregleda kod bolesnika sa peritonealnim znacima. Primenu analgetika kod bolesnika sa bolom ne treba odlagati bez dobrog razloga.

##### **Akutni bol u grudnom košu**

- Bol u grudnom košu može biti:

Visceralni (ovi bolni signali su loše lokalizovani, tup ili jednostavno kao bol). Ova senzacija dolazi od srca, perikarda, pluća i visceralnih struktura koje vode zajedničko embriološko poreklo sa njima.

Somatski bol je dobro lokalizovan i oštar je. Nastaje iz parijetalne pleure, peritoneuma i mišića, kože i kostiju.

Preneti bol, to je visceralni bol koji se prenosi u somatske strukture (npr. klasična radijacija kardijalnog bola u ruku, vrat, zube, vilicu.)

Atipični bol u grudima, onaj bol koji nije u gornjim kategorijama. Ovaj izraz treba izbeći jer se pod ovim bolom mogu kriti mnoga ozbiljna stanja.

- Za bol u grudnom košu karakteristične su brojne diferencijalne dijagnoze, koje treba imati u vidu, a pojedine

zahtevaju hitan specijalistički tretman. Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir:

- Infarkt miokarda i stabilna angina pectoris
- Disekcija aorte

- Tamponada srčanog mišića
- Perikarditis
- Prolaps mitralne valvule
- Oboljenja jednjaka
- Tenzioni pneumotoraks
- Zapaljenje pluća, pleure
- Akutna perforacija jednjaka
- Akutna stanja u abdomenu (patološki procesi u želudcu, jetri, žučnoj kesi, slezini, bubrezima mogu uzrokovati bol u grudnom košu)
- Mišićno koštana oboljenja

### **Infarkt miokarda**

Indikovano je davanje morfina u dozi od 2 do 5 mg sporo intravenski u slučaju da pacijent ima jak bol u grudima i povišen arterijski pritisak.

### **Bubrežna kolika**

Pacijenti sa tipičnim simptomima treba da dobiju analgetsku terapiju bez odlaganja radi analize urina ili radiološke dijagnostike.

Kombinacija intravenski datih NSAIL i opioida rezultuje bržem oslobađanju od bola sa smanjenjem mučnine i povraćanja.

### **Akutni bol u leđima**

Dijagnostičke procedure treba da se odlože sem u slučaju da anamnestički podaci i fizikalni pregled sugerišu da je u pitanju ozbiljna etiologija kao što je malignitet, infekcija, fraktura ili sindrom kaude ekvine.

Kao inicijalni tretman se koriste NSAIL ili paracetamol. Takođe za kratkotrajni tretman ovog bola, dok se ne izvrši dijagnostika se koriste i opiodi sa brzim delovanjem. Dugotrajna terapija opiodima zavisi od vodiča za vrstu bola, tj od rezultata kasnije dijagnostike.

### **Migrenozna glavobolja**

Kod one koja se retko javlja ili se javila prvi put i ne reaguje na NSAIL, pre uključenja terapije moraju da se isključe svi drugi ozbiljni razlozi za glavobolju.

## **PROCENA JAČINE BOLA I TERAPIJA**

U cilju bolje terapije bola i praćenja uspeha terapije, mogu se i u slučaju akutnog bola koristiti preporuke Svetske zdravstvene organizacije za terapiju hroničnog bola maligne etiologije (u vidu analgetskih stepenica). Intenzitet bola procenjujemo prema numeričkoj skali (NS), (ili nekoj drugoj), a analgetike primenjujemo prema preporukama za intenzitet bola (Tabela 1).

Pri tome nivo intenziteta bola 1 (blag bol, NS = 1 do 3), preporučuje primenu NSAIL i dodatnih lekova. Nivo intenziteta bola 2, umeren bol (NS = 4 do 7), preporučuje primenu blagih opioida uz primenu neopioidnih analgetika i dodatnu terapiju. Na kraju bol najvišeg intenziteta, tri (NS= 8 – 10), preporučuje jake opioide za umeren i jak bol uz terapiju neopioidima i dodatnu terapiju (dodatnu terapiju čine antiemetici, antiulkusna terapija, laksativi, sedativi,...)

Danas se preporučuje da bol treba tretirati analgeticima sa različitim mehanizmima delovanja, jer se tako poboljšava njihov analgetski efekat, a istovremeno smanjuju njihova neželjena dejstva (multimodalna analgezija).

U terapiji blagog i umerenog bola (prema numeričkoj skali) najčešće se koriste neopioidni analgetici kao što su Acetilsalicilna kiselina, paracetamol i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL). Za umeren akutni bol, mnogi NSAIL su efikasniji od korišćenja Acetilsalicilna kiselinaa i paracetamola. Čak neki imaju izraženiji efekat od datih oralnih opioida sa paracetamolom. Umereni bol koji se ne smanjuje na terapiju neopioidima treba da se tretira i sa kombinacijom opioioda i neopioida.

Tabela 1: Preporuke za primenu analgetika prema intenzitetu bola (NS)

| Blag bol (NS = 1 – 3)                   | Umeren bol (NS = 4 -7)                                                 | Jak bol (NS = 8 do 10)                                      |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| paracetamol<br>NSAIL<br><br>± adjuvanti | NSAIL<br>Kodein<br>Hidrokodeon<br>Oksikodon<br>Tramadol<br>± adjuvanti | Morfin<br>Hidromorfon<br>Metadon<br>Fentanil<br>± adjuvanti |

Terapija akutnog bola traje dok se ne nadje uzrok i primeni odgovarajuća terapija ili dok se na neki drugi način ne eliminiše razlog za nastanak akutnog bola (prestanak inflamacije, spazma, otvaranje zuba,...). Pri tome obratiti pažnju na neželjene efekte do kojih može da dovede dugotrajna upotreba pojedinih analgetika.

Analgetici koje može koristiti lekar opšte prakse, ili ih može preporučiti za terapiju akutnog bola su prikazani u donjim tabelama

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog bola**

| MKB<br>10<br>Šifra | Generički<br>naziv leka              | Farmaceutski oblik                                                                                                              | Dnevna doza                                                                                                                                                                            | Napomena                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>R 52.0</b>      | <b>Paracetamol</b><br>(acetaminofen) | *Tableta, 500 mg.<br>Film tableta, 500 mg.<br>Šumeća tableta, 500 mg.<br>Prašak za oralni rastvor, 500 mg.<br>*Granule, 500 mg. | Uobičajena doza za odrasle je 500 -1000 mg tri do četiri puta dnevno (maksimalno 4 g/dan).                                                                                             | Maksimalna dnevna doza paracetamola u mnogim zemljama je 4 g.<br><br>Koristi se za ublažavanje blagih i umerenih bolova različitog porekla (kao što su glavobolja, zubobolja, menstrualni bolovi, neuralgije, bolovi u zglobovima, itd). |
|                    |                                      | #Sirup, 120 mg /5 ml.                                                                                                           | Sirup mogu koristiti i odrasli, posebno stare osobe koje imaju probleme pri gutanju tableta. Doza iznosi 20 ml (4 kafene kašike) svakih 4-6 sati.                                      |                                                                                                                                                                                                                                          |
|                    |                                      | Rastvor za infuziju, 10 mg/ml.                                                                                                  | Adolescenti i odrasli teži od 50 kg; 100 ml rastvora (1 g paracetamola) do 4 puta dnevno. Minimalni interval između dve primene leka treba da bude 4 sata. Dnevna doza ne veća od 4 g. |                                                                                                                                                                                                                                          |

| MKB<br>10<br>Šifra | Generički naziv<br>leka         | Farmaceutski<br>oblik              | Dnevna doza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Napomena                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R 52.0             | Acetilsalicilna<br>kiselina *** | Tableta, 500 mg.                   | Za odrasle: 1 - 2 tablete (500 – 1000 mg) koje možete ponovo uzeti kroz 4-8 sati.<br>Za decu stariju od 16 godina: Preporučena dnevna doza je 60 mg/kg telesne mase, podeljena na 4 do 6 pojedinačnih doza (15 mg/kg svakih 6 sati ili 10 mg/kg svaka 4 sata).<br>Najveća dnevna doza je 8 tableta (4000 mg acetilsalicilne kiseline). | Koristi se u kratkotrajnoj terapiji glavobolja, plaznih bolova koštano mišićnog sistema i dismenoreje, blagih i umerenih bolova.<br>Najviše se koristi tri dana u kontinuiranoj terapiji |
|                    |                                 | Tableta, 300 mg.                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                          |
|                    |                                 | Gastrorezistentna tableta, 300 mg. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                          |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog bola, nastavak**

| MKB<br>10<br>Šifra | Generički<br>naziv leka | Farmaceutski<br>oblik                   | Dnevna doza                                                                                                                                                                                                                                              | Napomena                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|-------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R 52.0             | Metamizol-<br>natrijum  | Rastvor za<br>injekciju, 2,5<br>g/5 ml. | Može se davati kao intramuskularna ili intravenska (ne brže od 1 ml u min) injekcija u dozama do 4 g na dan, podeljeno u dve ili tri jednake doze.<br>Maksimalna dnevna doza je 4 g (u izuzetnim slučajevima 5 g).<br>Maksimalna dužina terapije je 72h. | Ima jako analgetsko, antipiretsko, antiinflamatorno i spazmolitičko dejstvo.<br><br>Koristi se u terapiji jakih bolova, postoperativnog bola, posttraumatskog bola kada se terapija drugim neopioidnim lekovima pokaže neuspešnom.<br><br>Ovaj lek se ne daje deci mlađoj od 18 godina |

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog bola, nastavak**

| <b>MKB 10 Šifra</b> | <b>Generički naziv leka</b> | <b>Farmaceutski oblik</b>         | <b>Dnevna doza</b>                                                                             | <b>Napomena</b>                                                                                                                                                           |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>R 52.0</b>       | <b>Ketoprofen</b>           | Rastvor za injekciju, 100 mg/2ml. | Intramuskularna injekcija, intravenska infuzija. 50 – 100 mg na 6-12 sati, najviše 200 mg/24h. | Za ublažavanje posttraumatskog, postoperativnog bola, bola kod koštanih metastaza, kod reumatoidnog artritisa, spondiloartritisa, gihta, artroza i vanzglavnog artritisa. |
|                     |                             | Film tableta, 100 mg.             | 1 do 2 puta dnevno po jedna tableta.                                                           |                                                                                                                                                                           |

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog bola, nastavak**

| <b>MKB 10 Šifra</b> | <b>Generički naziv leka</b> | <b>Farmaceutski oblik</b>       | <b>Dnevna doza</b>                                                                                                            | <b>Napomena</b>                                                                        |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>R52.0</b>        | <b>Ketorolak</b>            | Film tableta, 10 mg.            | Jedna tableta na 4-6 sati; terapija traje do 5 dana uz maksimalnu dnevnu dozu do 40 mg.                                       | Koristi se za kratkotrajno lečenje akutnog umereno jakog i jakog postoperativnog bola. |
|                     |                             | Rastvor za injekcije, 30 mg/ml. | Parenteralno im ili iv 10 – 30 mg 2 do 3 puta na dan, terapija traje dva dana, do 90 mg/dan, a kod starih osoba do 60 mg/dan. |                                                                                        |

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog bola, nastavak**

| <b>MKB<br/>10<br/>Šifra</b> | <b>Generički<br/>naziv leka</b> | <b>Farmaceutski<br/>oblik</b>                                                    | <b>Dnevna doza</b>                                                                                                                                    | <b>Napomena</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>R 52.0</b>               | <b>Ibuprofen</b>                | *Film tableta, 200 mg<br><br>Film tableta, 400 mg i 600 mg.                      | Preporučena doza za odrasle je 1200 do 1800 mg/dan u podeljenim dozama u intervalima ne manjim od četiri sata. Maksimalna dnevna doza iznosi 2400 mg. | Može se kratkotrajno upotrebljavati u terapiji bolnih stanja poput zubobolje, bolova nakon operativnih zahvata, bolnih menstruacija i glavobolje (uključujući migrenu), bol kod reumatoidnog artritisa, vanzglobnog artritisa, ....<br>Može da se koristi kod povreda mekih tkiva kao što su uganuća i istegnuća. |
|                             |                                 | <sup>#</sup> Sirup, 100 mg/5 ml.<br><sup>#</sup> Oralna suspenzija, 100 mg/5 ml. |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog bola, nastavak**

| MKB<br>10<br>Šifra | Generički<br>naziv leka | Farmaceutski oblik                                                                                                                                            | Dnevna doza                                                                           | Napomena                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R 52.0             | Diklofenak              | Rastvor za injekciju, 75 mg/3 ml                                                                                                                              | Jednom do dva puta dnevno po 75 mg (najduže dva dana);<br>Maksimalna doza 150 mg/dan. | Indikovano je za lečenje bola i zapaljenja kod: reumatoidnog artritisa-(zapaljenske bolesti zglobova), osteoartroze, bola u donjem delu leđa, akutnih mišićno-koštanih poremećaja i trauma kao što su iščašenja, nategnuća i dislokacije, olakšanja bola kod preloma, ankilozirajućeg spondilitisa-(ukočenost i zapaljenje zglobova kičmenog stuba), akutnog gihta-podagre, kontrole bola i zapaljenja u ortopedskim, dentalnim i drugim manjim hirurškim intervencijama i u ginekološkim stanjima (npr. primarno bolna menstruacija). |
|                    |                         | Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 75 mg i 100 mg.<br><br>Tableta sa produženim oslobađanjem, 100 mg.<br><br>Kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, 75 mg | Maksimalna doza 100 do 150 mg/dan, podeljeno u više doza.                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                    |                         | Obložena tableta, 50 mg.<br><br>Film tableta, 50 mg.                                                                                                          |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                    |                         | Supozitorija, 50 mg                                                                                                                                           | Rektalno 50 do 150 mg/dan, podeljeno u više doza.                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                    |                         | Kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, tvrda, 75 mg                                                                                                           | Ne više od dve kapsule za 24 časa.                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                    |                         |                                                                                                                                                               |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog bola, nastavak**

| MKB<br>10<br>Šifra | Generički<br>naziv leka | Farmaceutski<br>oblik             | Dnevna doza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Napomena                                                                                                     |
|--------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R 52.0             | Morfin-<br>hidrochlorid | Rastvor za injekciju,<br>20 mg/ml | Uobičajena doza za odrasle je 10 mg/70 kg (u opsegu od 5 do 20 mg) i.m. ili s.c. Primenuje se svakih 4-6 sati. Potrebna je postepena titracija leka do postizanja efekta. Npr. kod infarkta miokarda (IM) 2 mg i.v. uz postepeno povećanje doze na 5 minuta. Inače preporučena inicijalna doza u IM je 5 do 10 mg sporom i.v. injekcijom (1-2 mg/min), praćena dodatnom dozom od 5-10 mg, ako je potrebno. | Za jake bolove koji se ne mogu umanjiti neopioidnim analgeticima. Ne primenjivati duže nego što je potrebno. |

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog bola, nastavak**

| MKB<br>10<br>Šifra | Generički<br>naziv leka | Farmaceutski<br>oblik                                  | Dnevna doza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Napomena                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R 52.0             | Tramadol                | Rastvor za injekciju, 50 mg/ml i 100 mg/2 ml.          | Za odrasle i decu stariju od 12 godina tramadol rastvor za injekciju se može primeniti i.m., s.c., sporo u i.v. injekciji ili u infuziji. Uobičajena doza iznosi 50-100 mg, na 4-6 sati, intravenski ili intramuskularno. Intravenska injekcija se daje sporo, tokom 2-3 minuta. Doza se prilagođava u skladu sa jačinom bola i kliničkim odgovorom pacijenta. Početna dnevna doza je 200 mg (50 mg na svakih 6h ili 2 x 100 mg ako se koriste tablete sa produženim oslobađanjem). Početna doza tramadola se individualno titrira do maksimalne doze leka od 600 mg za 24h. | Koristi se u terapiji umerenog i jakog bola. Bol kod povreda, rana i preloma. Bol kod teških neuralgija, malignih bolesti, infarkta miokarda. Bol kod terapijskih i dijagnostičkih procedura. Ne primenjivati duže nego što je potrebno. |
|                    |                         | Kapsula, tvrda od 50 mg                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                          |
|                    |                         | Oralna disperzibilna tableta, 50 mg.                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                          |
|                    |                         | Tableta sa produženim Oslobađanjem, 100, 150 i 200 mg. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                          |
|                    |                         | Tableta sa produženim oslobađanjem, 200 mg.            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                          |
|                    |                         | Tableta sa produženim oslobađanjem, 100 i 150 mg.      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                          |

\*Nije na Listi RFZO.

#Oblike lekova za primenu kod dece (sirup, oralna suspenzija) koriste i odrasle osobe koje ne mogu da gutaju.

**BOL KANCERSKI**

## BOL KANCERSKI

### NEOPIOIDNI ANALGETICI

**Analgetici izbora za slab kancerski bol (1-4 na skali od 0-10; 0: bola nema, 10: najjači mogući bol). Kombinuju se sa opioidima u lečenju umereno jakog (5-6/10) odnosno jakog bola (7-10/10)**

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi su efikasni u lečenju bola udruženog sa inflamacijom ili bola koštanog porekla. Paracetamol ne poseduje antiinflamatorno dejstvo. Između pojedinih NSAIL, nema značajnih razlika u efikasnosti. Zbog neželjenih dejstava na gastrointestinalni trakt, bubrege i kardiovaskularni sistem kao i inhibitornog dejstva na agregaciju trombocita, koja mogu da pogoršaju toksičnost onkološkog lečenja, NSAIL treba primeniti u što kraćem periodu i u najmanjoj efektivnoj dozi. U dozi  $\leq 1,200\text{mg}/24\text{h}$  ibuprofen je NSAIL prvog izbora. Paracetamol se smatra najbezbednijim neopioidnim analgetikom. Esencijalni neopioidni analgetici za lečenje kancerskog bola su paracetamol i ibuprofen - **Tabela 1. Neopioidni analgetici**

### SLABI OPIOIDI

**Koriste kod bolensika sa jačinom bola 5-6 na skali od 0-10 (0: bola nema, 10: najjači mogući bol) sami, ili u kombinaciji sa neopioidima odnosno koanalgeticima**

#### *TRAMADOL: KRATKODELUJUĆE I DUGODELUJUĆE FORMULACIJE*

Slab opioid sa opioidnim i neopioidnim mehanizmom dejstva. Kratkodelujući tramadol (kapsula, oralna disperzibilna tableta) je lek izbora za incijalno lečenje nekontrolisanog bola, kada je bol potrebno brzo staviti pod kontrolu, kao I za interventnu terapiju u slučajevima tzv. proboja bola (prolazna pojačanja bola uprkos dobroj kontroli osnovnog bola). Bolesniku sa perzistentnim bolom potrebno je propisati redovne doze tramadola po satnici (na svakih 6 sati) i doze za interventnu analgetičku terapiju koje se daju po potrebi. Tablete tramadola sa produženim delovanjem se preporučuju za održavanje analgezije kod bolesnika kod kojih je bol prethodno stavljen pod kontrolu sa najmanje 200 mg tramadola /24h. Tableta se uzima na svakih 12h. Tramadol se ne preporučuje se kada postoji rizik za konvulzije: anamneza epileptičnih napada, primarni tumori mozga, metastaze na mozgu ili leptomeningealne metastaze. Preporučuju se i laksativi (bisakodil i laktuloza) i antiemetici (metoklopramid) kao lekovi za prevenciju i lečenje neželjenih dejstava tramadola. **Tabela 2. Slabi opioidi: tramadol**

**Lekar sa primarnog nivoa šalje pacijenta na sledeći nivo zdravstvene zaštite:**

- Kada bol nije adekvatno kontrolisan
- Kada se pojave neželjena dejstva uprkos preventivnoj primeni antiemetika i laksativa,
- Kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina  $< 30\text{ ml/min}$ ).

### JAKI OPIOIDI

#### *KRATKODELUJUĆI LEKOVI: MORFIN*

Morfin je predstavnik grupe jakih opioida. Na našem tržištu nalaze se samo tzv. kratkodelujuće formulacije (IR). Kratkodelujući (tzv. IR morfin) je lek izbora za incijalno lečenje nekontrolisanog bola, kada je potrebno bol brzo staviti pod kontrolu, kao I za interventnu analgetičku terapiju u slučajevima tzv. proboja bola (prolazna pojačanja bola uprkos dobroj kontroli osnovnog bola). Bolesniku sa perzistentnim bolom potrebno je propisati redovne doze IR morfina po satnici za kontrolu osnovnog bola (na svaka 4h) i doze za interventnu analgetičku terapiju koje se daju po potrebi. Optimalna doza oralnog morfina je ona koja otklanja bol tokom intervala doziranja od 4h bez neželjenih dejstava. U slučaju tzv.

proboja bola, bolesnik bi trebalo da uzme dodatnu dozu IR morfina, koja iznosi oko 10% ukupne doze za 24h, zaokruženo na najbližih 5 mg. Ako se bol ne otkloni, interventna doza oralnog morfina se može ponoviti za 1h. Preporučuju se i laksativi (bisakodil i laktuloza) i antiemetici (metoklopramid) kao lekovi za prevenciju i lečenje neželjenih dejstava morfina. **Tabela 3. Jaki opioidi, kratkodelujući lekovi - Morfin**

**U sledećim slučajevima lekar sa primarnog nivoa šalje pacijenta na sledeći nivo zdravstvene zaštite:**

- kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- kada bol nije na adekvatan način kontrolisan
- kada se jave neželjena dejstva morfina koja se ne mogu kontrolisati uprkos preventivnoj primeni laksativa i antiemetika

#### **DUGODELUJUĆI LEKOVI**

Dostupni su tablete hidromorfona sa produženim delovanjem (SR hidromorfon) i fentanil za transdermalnu (TD) primenu (tzv. flaster fentanila). Preporučuju se za održavanje analgezije, a posle perioda titracije doze opioida, kada je bol stavljen pod kontrolu I pošto je ustanovljena optimalna doza opioida za 24h. Svaki pacijent koji se leči dugodelujućim opioidom mora da ima na raspolaganju dodatne doze morfina sa brzim oslobađanjem za interventnu analgetičku terapiju u slučaju tzv. proboja bola (prolazna pojačanja bola bola uprkos dobroj kontroli osnovnog bola) koje će uzimati po potrebi.

**Tableta hidromorfona sa produženim delovanjem:** preporučuje se za održavanje analgezije kod bolesnika kod kojih je bol prethodno stavljen pod kontrolu sa najmanje 60 mg oralnog morfina/24h. Tableta se uzima jedanput dnevno, uvek u isto vreme i deluje 24h. Dugodelujući jak opioid prve linije, zbog oralnog načina primene. Ne sme da se koristi za lečenje nekontrolisanog bola, kada je neophodna brza titracija doze opioida ili za interventnu terapiju u slučaju tzv. proboja bola. Preporučuje se da se uz redovne doze SR hidromorfona bolesniku propiše i morfin sa brzim oslobađanjem (IR morfin) za interventnu primenu (“po potrebi”) u slučaju tzv. proboja bola. Preporučuju se i laksativi (bisakodil i laktuloza) i antiemetici (metoklopramid) kao lekovi za prevenciju i lečenje neželjenih dejstava SR hidromorfona.

**Flaster fentanila:** Preporučuje se za održavanje analgezije kod bolesnika kod kojih je bol prethodno stavljen pod kontrolu sa najmanje 60 mg oralnog morfina/24h a primena tableta SR hidromorfona nije moguća (disfagija, mučnina, povraćanje, mehanička opstrukcija creva, dijareja) ili su se tokom lečenja SR hidromorfonom razvila neželjena dejstva. Jak opioid izbora za dugotrajnu analgeziju kod bolesnika sa oštećenjem bubrežne funkcije. Početna doza TD fentanila je 25 ugr/h (približno odgovara dozi oralnog morfina od 60 mg/24h, odnosno 1 tableti SR hidromorfona od 8 mg/24h). Flaster fentanila se menja na svaka 72h. Ne sme da se koristi za lečenje nekontrolisanog bola kada je neophodna brza titracija doze opioida ili za interventnu terapiju u slučaju tzv. proboja bola. Uz TD fentanil, obavezno propisati I morfin sa brzim oslobađanjem (IR morfin) za interventnu primenu (“po potrebi”) u slučaju tzv. proboja bola. Preporučuju se i laksativi (bisakodil i laktuloza) i antiemetici (metoklopramid) kao lekovi za prevenciju i lečenje neželjenih dejstava TD fentanila. **Tabela 4. Jaki opioidi, dugodelujući lekovi**

**U sledećim slučajevima lekar sa primarnog nivoa šalje pacijenta na sledeći nivo zdravstvene zaštite:**

- Neadekvatno kontrolisani bol
- Neželjena dejstva jakog opioida uprkos primeni lakstaiva i antiemetika,
- Teška insuficijencija bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- Teška insuficijencija jetre

#### **METADON**

Metadon pripada grupi jakih opioida. Metadon je lek izbora za incijalno lečenje nekontrolisanog bola kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 ml/min) kada je potrebno bl brzo staviti pod kontrolu. Zbog kompleksne farmakokinetike i rizika od toksičnosti u periodu titracije, predlaže se da lekar PZZ propisuje metadon samo na preporuku i uz nadzor lekara specijaliste određene ustanove (referentni onkološki centri, centri zalečenje bola, ili jedinice za palijativno zbrinjavanje na sekundarnom i terciarnom nivou). Preporučuje se da se uz doze metadona po satnici propišu I doze

metadona za interventnu primenu (“ po potrebi”) u slučaju tzv. proboja bola. Preporučuju se i laksativi (bisakodil i laktuloza) i antiemetici (metoklopramid) kao lekovi za prevenciju i lečenje neželjenih dejstava metadona. **Tabela 5. Jaki opioidi - Metadon**

#### **KOANALGETICI**

**Koriste se pri svim jačinama bola, sami ili u kombinaciji sa analgeticima (neopiodma, odnosno opioidima)**

Lekovi koji deluju koanalgetički u određenim bolnim stanjima (npr. neuropatski bol usled kompresije ili infiltracije nerava tumorom, bol usled istezanja kapsula visceralnih organa, metastaze u kostima) i bez kojih nije moguće uspšeno lečenje ovih bolnih stanja. Kada bol nije na adekvatan način kontrolisan ili se jave neželjena dejstva lekar PZZ se odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite. **Tabela 6.**

**Koanalgetici**

#### **LAKSATIVI I ANTIEMETICI**

##### **LEKOVI ZA PREVENCIJU I OTKLANJANJE NEŽELJENIH DEJSTAVA OPIOIDA**

Svakom bolesniku koji otpočinje lečenje opioidnim analgetikom obavezno propisati antiemetik. Na emetičko dejstvo opioida razvija se tolerancija u prvih 5-7 dana lečenja. Opstipacija je trajno neželjeno dejstvo opioida na koje se ne razvija tolerancija. Preporučuje se kombinacija stimulatnog laksativa (bisakodil) i laktuloze kod svakog bolesnika koji se leči opioidnim analgeticima. Prevencija opstipacije započinje od trenutka kada bolesnik započne lečenje opioidima i traje sve dok traje lečenje opioidima.

**Tabela 7. Laksativi i antiemetici**

**Tabela 1. Neopioidni analgetici**

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                                                                 | Dnevna doza                                                                                                                                                            | Trajanje terapije                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Paracetamol          | Tableta 500 mg,                                                                    | Uobičajena doza za odrasle je 500-1000 mg, svakih 4 do 6h. Maksimalna doza je 4 gr za 24h                                                                              | Ako bol nije na adekvatan način kontrolisan sa 4 gr paracetamola/24h prevesti bolesnika na opioidni analgetik                                                                                                   |
|                      | Sirup 120 mg /5 ml, za oralnu primenu                                              | 20 ml (4 kafene kašike, 480 mg) svakih 4-6 sati; Paracetamol sirup je pogodan kod bolesnika koji imaju problema sa gutanjem                                            |                                                                                                                                                                                                                 |
|                      | Rastvor za infuziju 10 mg/ml; daje se intravenski                                  | Adolescenti I odrasli teži od 50 kg; 100ml rastvora (1 gr paracetamola) do 4 putadnevno. Minimalni interval između doziranja je 4 sata. Maksimalna dnevna doza je 4 gr |                                                                                                                                                                                                                 |
| Ibuprofen            | Film tableta za oralnu primenu od 200 mg, 400 mg i 600 mg<br><br>Sirup 100 mg/5 ml | Početna doza je 400 mg, na svakih 8h. Ako je potrebno povećati na 600 mg, na svakih 8h. Maksimalna doza je 1800 mg/dnevno                                              | Koristiti najmanju efektivnu dozu u što kraćem periodu. Kada bol nije na adekvatan način kontrolisan sa 1200 mg/ dnevno ili ako se jave neželjena dejstva ibuprofena, prevesti bolesnika na opioidni analgetik. |

**Tabela 2. Slabi opioidi: tramadol**

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                                 | Dnevna doza                                                                                                         | Trajanje terapije                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tramadol             | Rastvor za injekciju od 50 mg                      | Početna dnevna doza je 200 mg (50 mg na svakih 6h ili 2 x 100 mg ako se koriste tablete sa produženim oslobađanjem) | Ako bol nije adekvatno kontrolisan sa maksimalnom dozom od 400 mg tramadola ili ako se pojave neželjena dejstva tramadola prevesti bolensika na morfin.<br><br>Ekvivalentna doza morfina / 24h: podeliti dozu tramadola/24h sa 10 . |
|                      | Rastvor za injekciju od 100 mg                     |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                     |
|                      | Kapsula, tvrda od 50 mg                            |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                     |
|                      | Oralna disperzibilna tableta od 50 mg              | Početna doza tramadola se individualno titrira do maksimalne doze leka od 400 mg za 24h                             |                                                                                                                                                                                                                                     |
|                      | Tableta sa produženim oslobađanjem od 100 mg       |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                     |
|                      | Tableta sa produženim oslobađanjem od 200 mg       |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                     |
|                      | Tableta sa produženim oslobađanjem od 100 i 150 mg |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                     |

**Tabela 3. Jaki opioidi, kratkodjelujući lekovi – Morfin**

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                                      | Dnevna doza                                                                                                                                                                                                                      | Trajanje terapije                                                         |
|----------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Morfin               | Rastvor za injekciju ampula,20 mg/ml                    | Početna doza oralnog morfina je 30 mg /24h (5 mg morfina na svaka 4h).<br>Početna doza.se postepeno povećava za oko 30%/24h, dok se ne postigne adekvatna analgezija ili se jave neželjena dejstva koja se ne mogu kontrolisati. | Doživotno, ako se specifičnom onkološkom terapijom ne otkloni uzrok bola. |
|                      | Oralne kapi, rastvor, 20 mg/ml                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                           |
|                      | Kontejner jednodozni, 20 po 5 ml (10 mg/5 ml i 30mg/ml) | Standardna doza leka ne postoji.                                                                                                                                                                                                 |                                                                           |
|                      | Sirup bočica stak 1 po 100 ml (10 mg/5ml)               |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                           |
|                      | Oralne kapi, rastvor, 20mg/ml                           | Optimalna doza leka se određuje individualnom titracijom.<br><br>Maksimalna doza leka ne postoji                                                                                                                                 |                                                                           |



**Tabela 4. Jaki opiodi, dugodelujući lekovi**

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                                          | Dnevna doza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Trajanje terapije                                                      |
|----------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| TD fentanil          | Transdermalni flaster od 25,50,75 i 100 mcg/h               | <p>Početna doza je 25 mcgr/h.</p> <p>Početna doza se postepeno povećava za po 25 mcgr/h svaka 3 dana dok ne nastupi otklanjanje bola ili se jave neželjena dejstva koja se ne mogu kontrolisati.</p> <p>Standardna doza leka /24h ne postoji.</p> <p>Optimalna doza se utvrđuje individualnom titracijom.</p> <p>Maksimalna doza leka ne postoji.</p>       | Doživotno, ili do otklanjanja uzroka bola                              |
| Hidromorfon          | Tableta sa produženim delovanjem od 8mg,16 mg ,32mg i 64 mg | <p>Početna dnevna doza je 8 mg /24h.</p> <p>Početna doza hidromorfona se postepeno povećava za po 8 mg/2h dok ne nastupi otklanjanje bola ili neželjena dejstva koja se ne mogu kontrolisati.</p> <p>Standardna dnevna doza leka ne postoji.</p> <p>Optimalna dnevna doza se određuje individualnom titracijom.</p> <p>Maksimalna doza leka ne postoji.</p> | Dok se antineoplastičnom terapijom ne otkloni uzrok bola ili doživotno |

**Tabela 5. Jaki opiodi - Metadon**

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                                                                             | Dnevna doza                                         | Trajanje terapije                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Metadon              | <p>Oralne kapi 10mg/ml</p> <p>Oralni rastvor 10mg/ml</p> <p>Oralni rastvor 1mg/ml i 5mg/ml</p> | Početna dnevna doza je 10 mg ( 5 mg na svakih 12h). | Doživotno, ako se specifičnom onkološkom terapijom ne otkloni uzrok bola. |

**Tabela 6. Koanalgetici**

| <b>Generički naziv leka</b> | <b>Farmaceutski oblik</b>                                                                                                                                             | <b>Dnevna doza</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Trajanje terapije</b>                                                                                                                 |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amitriptilin                | Film tablete, 25 mg, i od 10 mg<br><br>Film tablete, 25 mg                                                                                                            | Početna doza je 10 mg (1 tbl a 10 mg uveče). Početna doza se povećava za po 10 mg na svakih 7 dana dok ne nastupi otklanjanje bola ili neželjena dejstva. Maksimalna doza 75 mg /24h , veće doze pod nadzorom specijaliste do 150 mg/24h . Lek prve linije za neuropatski bol                                   | Doživotno ako se specifičnom onkološkom terapijom ne otkloni uzrok bola.<br><br>Ne davati kod pacijenata sa anamnezom aritmija           |
| Gabapentin                  | Tvrda kapsula od 100 i 300 mg<br><br>Tvrda kapsula od 300 mg<br><br>Tvrda kapsula od 300 mg                                                                           | Početna doza je 300 mg dnevno (1 caps a 300 mg uveče). Početna doza se postepeno povećava za po 300 mg/24h dok ne nastupi otklanjanje bola ili neželjena dejstva. Maksimalna doza 1800 mg /24h (600 mg x 3). Veće doze su moguće pod nadzorom specijaliste do 3600 mg/24h<br>Lek prve linije za neuropatski bol | Doživotno ako se specifičnom onkološkom terapijom ne otkloni uzrok bola<br><br>Redukovati dozu kod bolesnika sa insuficijencijom bubrega |
| Deksametazon                | Rastvor za injekciju 4mg/mL                                                                                                                                           | Početna doza je 8 mg /24h. Veće doze su moguće pod nadzorom specijaliste do 20 mg/24h. Koanalgetik širokog spektra.                                                                                                                                                                                             | Evaluirati efekat posle 5 dana i održavati analgeziju sa minimalnom efikasnom dozom.                                                     |
| Karbamazepin                | Tablete sa modifi kovanim oslobađanjem, 400mg,<br><br>Tablete a 200 mg<br><br>Film tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 400mg,<br><br>Oralna suspenzija, 100mg/5mL, | Početna doza je 50–100mg PO dva puta dnevno. Lek druge linije za neuropatski bol. Lek prvog izbora za trigeminalnu neuralgiju.                                                                                                                                                                                  | Doživotno ako se specifičnom onkološkom terapijom ne otkloni uzrok bola                                                                  |
| Pregabalin                  | Tvrde kapsule a 25mg,75 mg, 150 mg, 225 mg i 300 mg                                                                                                                   | Početna doza je 150 mg /24h ( 2 x 75 mg) Početna doza se individualno titrira dok ne nastupi otklanjanje bola ili neželjena dejstva do maksimalne doze od 300 mg dnevno. Veće doze su moguće pod nadzorom specijaliste.                                                                                         | Dok se ne otkloni uzrok bola ili doživotno. Redukovati dozu kod bolesnika sa insuficijencijom bubrega                                    |

**Tabela 7. Laksativi i antiemetici**

| <b>Generički naziv leka</b> | <b>Farmaceutski oblik</b>        | <b>Dnevna doza</b>                                                                           | <b>Trajanje terapije</b>     |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| metoklopramid               | Tableta 10 mg                    | Početna doza je 40 mg (10 mg na svakih 6h, do maksimalne doze od 120 mg/24h)                 | Dok traje terapija opioidima |
| metoklopramid               | Tableta 10 mg                    |                                                                                              |                              |
| bisakodil                   | gastrorezistentna tableta 5 mg   | Početna doza je 10 mg (5mg na svakih 12h).<br>Može da se poveća do doze od 20 mg (2 x 10 mg) | Dok traje terapija opioidima |
|                             | gastrorezistentna tableta a 5 mg |                                                                                              |                              |
|                             | gastrorezistentna tableta a 5 mg |                                                                                              |                              |
| laktuloza                   | oralni rastvor 66,7g/L           | Početna doza je 2 x 15 ml rastvora                                                           | Dok traje terapija opioidima |
|                             | Sirup 65g/100ml                  |                                                                                              |                              |
|                             | Sirup 66,7 g/ 100 mL             |                                                                                              |                              |
|                             | Sirup 66,7 g/ 100 mL             |                                                                                              |                              |

## **BOLESTI VENA**

## PROŠIRENJE VENA NOGU I83

Varikozne vene su, po definiciji SZO, abnormalno dilatirane (sakularno ili cilindrično, cirkumskriptno ili segmentno) površne vene. Pod time se podrazumevaju kako sitne, paukolike telangiektazije, tako i upadljivi varikoziteti safenske vene. Proširenje površnih vena na donjim ekstremitetima je jedno od najčešćih oboljenja krvnih sudova. Osim što izaziva simptome u zahvaćenim ekstremitetima, proširenje vena predstavlja faktor rizika za nastanak akutnih komplikacija kao što je površni tromboflebitis odnosno tromboza dubokih vena kao i hroničnih komplikacija (venski ulkus).

Postoje nekoliko različitih teorija o etiologiji primarnih proširenih vena, kao što su inkompetencija valvula safenske vene, inherentna slabost venskog zida, i postojanje arterio-venskih fistula. Zajednički patogenetski mehanizam u svim tim hipotezama je povećani pritisak u površnim venama, sa njihovom dilatacijom i sledstvenom inkompetencijom zalistaka, ali sasvim tačan uzrok ostaje nejasan. Faktori rizika koji povećavaju opasnost razvoja varikozne bolesti su pozitivna porodična anamneza, starost ( $\geq 50$  godina), ženski pol, 2 ili više trudnoća, upotreba oralnih kontraceptiva, stojeći posao ( $> 6$  sati dnevno), gojaznost itd.

### Profilaksa venskih oboljenja

Aktiviranje mišićne, venske pumpe i izbegavanje faktora rizika su najvažniji faktori za sprečavanje nastanka ili usporenog razvijanja hronične venske insuficijencije. To podrazumeva šetanje, hodanje, plivanje, vožnja bicikla, povremene elevacije nogu, upotreba graduisane kompresivne elastične bandage kod pacijenata kad su u uspravnom stavu.

### Dijagnostički postupci za otkrivanje etiologije

Klinička slika i anamnestički podaci ukazuju na proširenje vena, koje je najčešće vidljivo već kliničkom inspekcijom. Osnovno dijagnostičko sredstvo kojim se evaluira status površnog venskog sistema je ultrasonografija.

**Tabela 1. Osnovni dijagnostički postupci za dijagnozu tromboze dubokih ili površnih vena**

|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamneza</b>                                                           | <ul style="list-style-type: none"><li>- Prisutan neki od faktora rizika</li><li>- Tipične smetnje</li></ul>                                                                                                                                                                   |
| <b>Klinički pregled</b>                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Vidljivi venskih varikoziteti</li><li>- Mogu biti uočljivi i drugi znaci koji ukazuju na hroničnu vensku slabost</li></ul>                                                                                                            |
| <b>Rutinske laboratorijske analize:</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Laboratorijski nalazi nisu od značaja kod bolesnika sa hroničnim proširenjem vena bez komplikacija</li></ul>                                                                                                                          |
| <b>Color Duplex sonografski pregled krvnih sudova donjih ekstremiteta</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Kod bolesnika sa varikoznim venama u slučaju potrebe može se kompletirati dijagnoza ultrazvučnim pregledom dubokih, površinskih, perforantnih vena, u slučaju da se planira hirurško lečenje ili se sumnja na komplikacije.</li></ul> |

### Lečenje

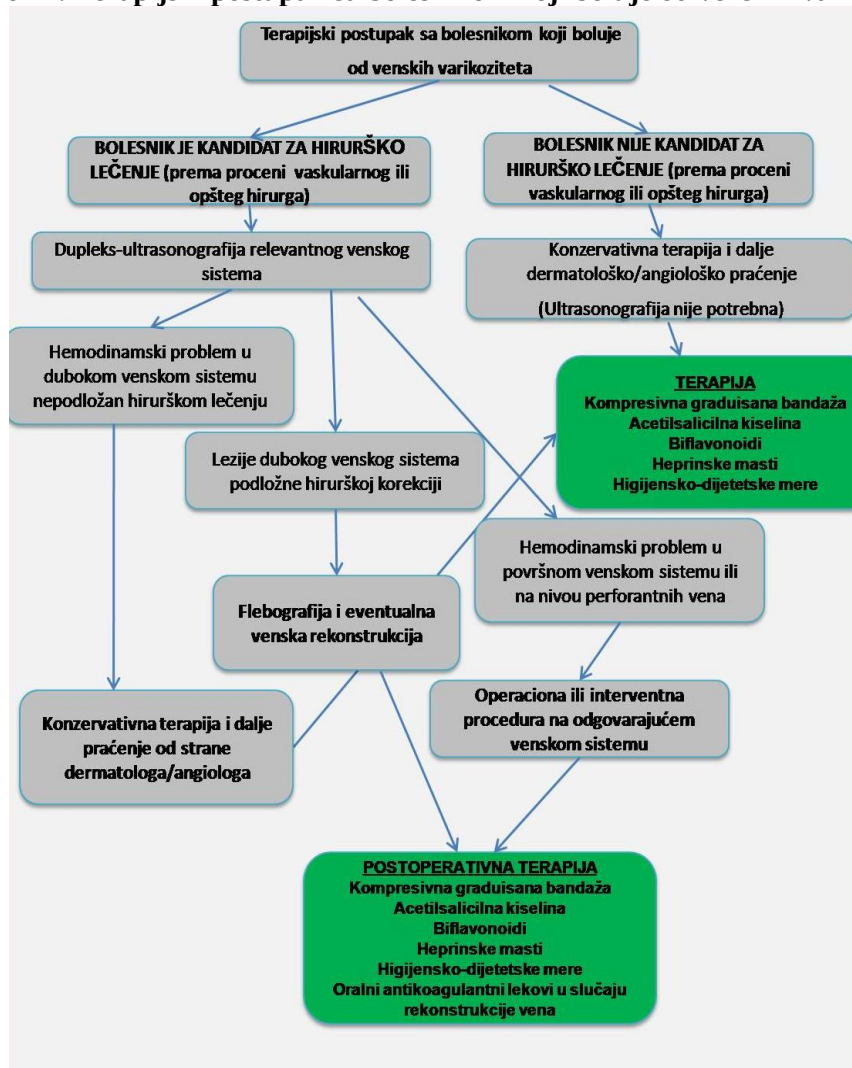
Cilj lečenja je kontinuirana potpora venskom sistemu u obavljanju osnovne funkcije – dopremanje krvi ka srcu. Zbog toga se savetuje obavezna elastična graduisana kompresivna bandaza, dok se smanjenje inflamacije venskog zida, redukcija edema i tegoba postiže flavonoidima i lokalnim heparinskim mastima, sprevenje trombotskih komplikacija postiže antitrombotnom terapijom.

Sa aspekta PZZ, dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom,  
Ukoliko je bolest uznapredovala da zahteva hirurško lečenje, ili postoji sumnja na komplikacija,  
lekar PZZ se odlučuje za slanje na viši nivo ZZ.

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji

| MKB<br>10<br>Šifra | Generički<br>naziv leka                                                            | Farmaceutski oblik                                           | Dnevna doza                                                      | Trajanje<br>terapije |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------|
| I83                | Heparin-<br>natrijum                                                               | gel (300 ij./g) 40 g i mast<br>(300 ij/g) 40 g               | 2-3 puta dnevno<br>nanositi gel ili mast uz<br>blago utrljavanje | Doživotno            |
|                    |                                                                                    | gel (500 ij/g) 40 g i mast<br>(500 ij/g) 40 g                | 2-3 puta dnevno<br>nanositi gel ili mast uz<br>blago utrljavanje | Doživotno            |
|                    |                                                                                    | gel (1000 ij/g) 20 g, 30 g, 50<br>g, 100 g                   | 3-4 puta dnevno naneti<br>gel u tankom sloju<br>odozdo na gore   | Doživotno            |
|                    |                                                                                    | Sprej za kožu, gel (2400 ij/g)<br>25g                        | 3-4 puta dnevno naneti<br>gel u tankom sloju<br>odozdo na gore   | Doživotno            |
|                    | Heparin-<br>natrijum +<br>dekspantenol                                             | Krem (300 ij + 4 mg)/g 40 g,<br>gel (300 ij + 2,5 mg)/g 40 g | 2-4 puta dnevno mazati<br>u tankom sloju bez<br>utrljavanja      | Doživotno            |
|                    |                                                                                    | gel (500 ij + 50 mg)/g 50 mg                                 | 2-4 puta dnevno mazati<br>u tankom sloju bez<br>utrljavanja      | Doživotno            |
|                    | Heparin-<br>natrijum +<br>esencijalni<br>fosfolipidi +<br>escin                    | gel (100 ij + 10 mg + 10<br>mg)/g 40 g                       | 2-4 puta dnevno mazati<br>u tankom sloju                         | Doživotno            |
|                    | Diosmin                                                                            | film tbl. 15 i 30 x 600 mg                                   | 600 mg ujutro pre<br>doručka                                     | Doživotno            |
|                    | Diosmin +<br>hesperidin                                                            | film tbl.30 i 60 x (450 +50<br>mg)                           | 2 tablete ujutro                                                 | Doživotno            |
|                    | Trokserutin,<br>list ginka,<br>suvi<br>standardizova<br>ni ekstrakt,<br>heptaminol | Kaps. tvrda 30 x (14 mg +<br>300 mg + 300 mg)                | 2x1kaps                                                          | Doživotno            |
|                    | Kalcijum-<br>dobesilat                                                             | Kaps. tvrda 30 x 50 mg                                       | 3x500 mg posle jela                                              | Doživotno            |

**Grafikon 1. Terapijski postupak sa bolesnikom koji boluje od venskih varikoziteta**



## ZAPALJENJE VENA I ZAPALJENJE VENE SA STVARANJEM KRVNOG UGRUŠKA I80

Zapaljenje vena i zapaljenje vena sa stvaranjem krvnog ugruška predstavlja akutno vensko oboljenje. Zapaljenje sa stvaranjem krvnog ugruška je znatno češće u kliničkoj praksi i može se odnositi na površni (tromboflebitis) odnosno duboki venski sistem (tromboza dubokih vena).

Ukoliko zahvata površni sistem naziva se površni tromboflebitis i odnosi se na trombozu površinske vene, praćene zapaljenjem svih slojeva venskog zida (panflebitis) i okolnog tkiva (periflebitis) sa ispoljenim faktorima potkožne inflamacije (rubor, calor, dolor dr.). Ukoliko zahvata duboki sistem naziva se tromboza dubokih vena (TDV) i najčešće lokalizuje na donjim ekstremitetima, i to distalno (popliteokruralna) ili proksimalno (femoroilijakalna).

Mehanizam nastanka u osnovi počinje od poremećaja jednog od parametara Virhovljeve trijade (staza, povreda endotela, hiperkoagulabilnost) za šta su zaslužni brojni uzroci. Među najčešćima su hirurške intervencije, trauma, malignitet, hiperkoagulabilnost itd.

Tromboza vena i/ili tromboflebitis može dovesti do plućne embolije i smrtnog ishoda. Stoga je važno otkriti rizične grupe i pre pojave flebotromboze i započeti profilaksu (primarna profilaksa) a u slučaju pojave oboljenja neophodno je što ranije postaviti dijagnozu i otpočeti lečenje (sekundarna profilaksa).

### Dijagnostički postupci za otkrivanje etiologije

Klinička slika i anamnestički podaci postavljaju sumnju da se radi o venskoj trombozi. Akutna simptomatologija vezana za površni venski sistem (crvenilo, lokalizovani otok i bolna osetljivost u projekciji površnog venskog suda) ili akutni elastični otok ekstremiteta u prisustvu nekog od faktora rizika pobuđuju sumnju na ovo oboljenje. Osnovno dijagnostičko sredstvo kojim se dijagnostike tromboza površnog ili dubokog sistema je ultrasonografija.

**Tabela 1. Osnovni dijagnostički postupci za dijagnozu tromboze dubokih ili površnih vena**

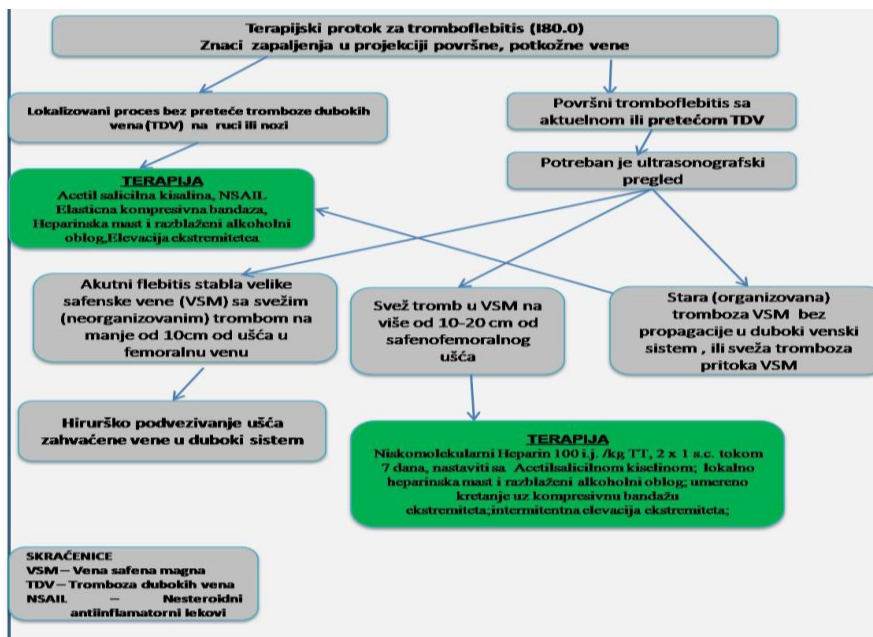
|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamneza</b>                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prisutan neki od faktora rizika Virhovljeve trijade, kongenitalne ili stečene trombofilije</li> <li>- Naglo nastala simptomatologija</li> </ul>                                             |
| <b>Klinički pregled</b>                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Elastični otok čitavog ekstremiteta (za trombozu dubokih vena)</li> <li>- Otok, bol i crvenilo u projekciji površnog venskog suda</li> </ul>                                                |
| <b>Rutinske laboratorijske analize:</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Krvna slika i leukocitarna formula,</li> <li>- D Dimer (µg/L),</li> <li>- (Glikemija, urea, kreatinin, ALT, ALP, AST, kalijum, natrijum, hloridi, albumini, proteini, bilirubin,</li> </ul> |
| <b>Color Duplex sonografski pregled krvnih sudova donjih ekstremiteta</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patološke morfološke promene na venskom sistemu (nekompresibilnost, prisustvo trombnih masa, flebitis)</li> <li>- Hemodinamske promene na venskom sistemu</li> </ul>                        |

### Lečenje

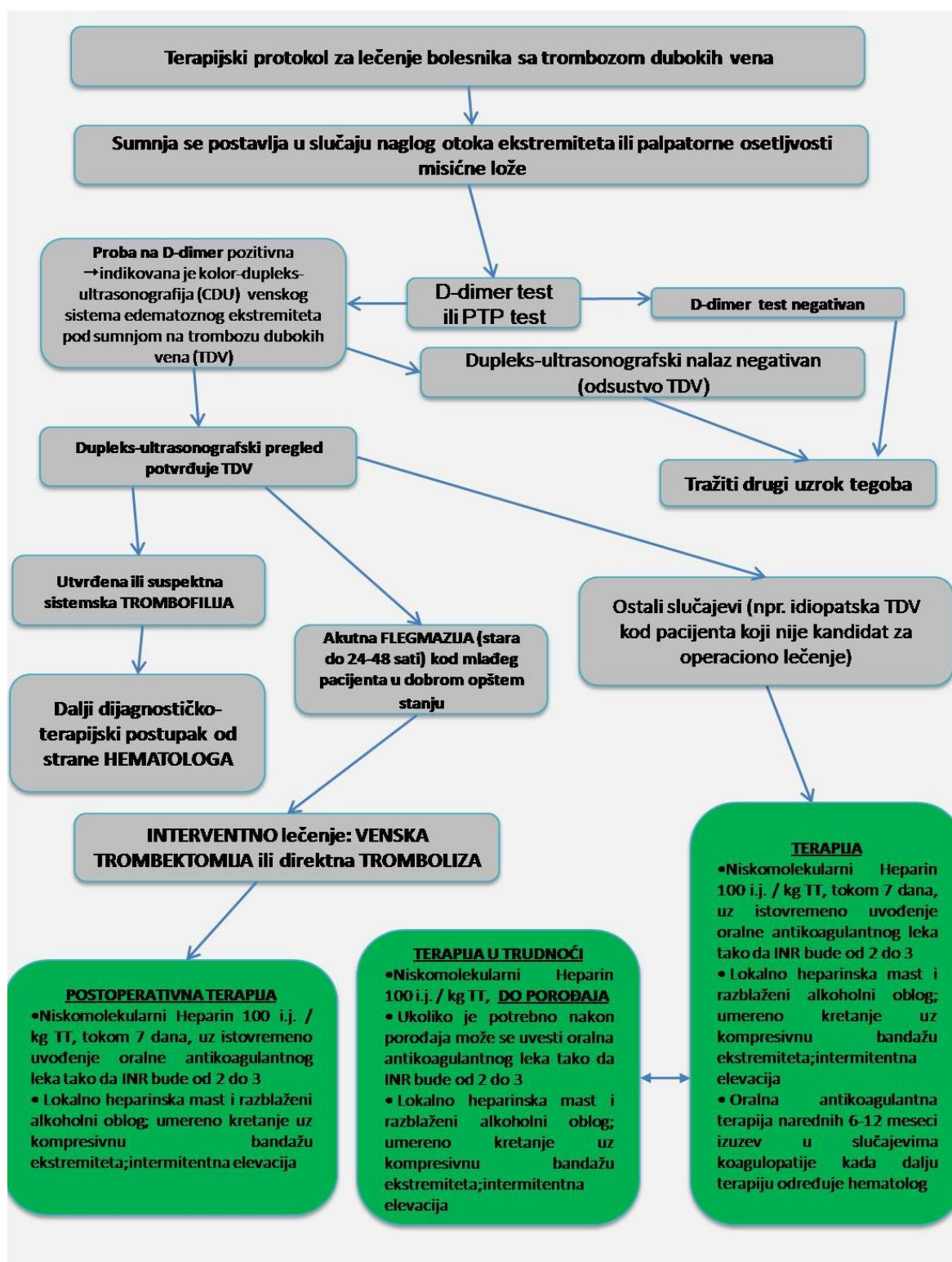
Cilj lečenja je zaustavljanje progresivnog širenja trombotskog procesa, liziranje prisutnog tromba ukoliko je to indikovano, otklanjanje uzroka nastale tromboze, zaštita od nove epizode tromboze ukoliko je uzrok i dalje prisutan, smanjenje edema. To se može postići primenom sledećih terapijskih postupaka: trombolitička (fibrinolitička) terapija, hirurška terapija (trombektomija duboke vene, podvezivanje safenofemoralne junkcije sa krosektomijom i parcijalnim stripingom kod visokogtromboflebitisa v. safene magne), primena antikoagulantne terapije (standardni heparin u kontinuiranoj infuziji, niskomolekularni heparin u terapijskim dozama), građuisana kompresivna bandaza, higijensko-dijetetske mere u koje spadaju i redukcija telesne težine (ukoliko je potrebno). Lokalna terapija, antibiotska terapija u slučaju prisustva infekcije i zapaljenja. Inflamacija, bol i infekcija se suzbijaju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) i ciljanom antibiotskom terapijom prema nalazu brisa.



Grafikon 2. Terapijski protokol za tromboflebitis



Grafikon 3. Terapijski protokol za lečenje bolesnika sa trombozom dubokih vena



Sa aspekta PZZ kliničkim pregledom se postavlja sumnja na dijagnoze I80.0 i I80.2  
 Kada se postavi sumnja na akutno oboljenje vena (tromboza dubokih vena ili tromboflebitis),  
 lekar PZZ se odlučuje za slanje na viši nivo ZZ.

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji tromboze dubokih vena odnosno tromboflebitisa

| MK<br>B 10<br>Šifra    | Generički naziv<br>leka                                                        | Farmaceutski oblik           | Dnevna doza           | Trajanje<br>terapije                   |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|
| <b>I80.0<br/>I80.2</b> | Varfarin                                                                       | Tablete                      | 5 mg                  | Na predlog<br>specijaliste             |
|                        | Acenokumarol                                                                   | Tablete                      | 4 mg                  |                                        |
|                        | Heparin- natrijum                                                              | Ampula                       | 25000 i.j.            |                                        |
|                        | Dalteparin-<br>natrijum                                                        | Napunjen injekcioni<br>špric | 100-200 i.j./kg       |                                        |
|                        | Enoksaparin-<br>natrijum                                                       | Napunjen injekcioni<br>špric | 100-200 i.j./kg       |                                        |
|                        | Nadroparin-<br>kalcijum                                                        | Napunjen injekcioni<br>špric | 100-200 i.j./kg       |                                        |
|                        | Heparin- natrijum                                                              | Mast/gel                     |                       |                                        |
|                        | Heparin natrijum +<br>deksantenol                                              | Gel                          |                       |                                        |
|                        | Heparin- natrijum +<br>esencijalni<br>fosfolipidi + escin                      | Gel                          |                       |                                        |
|                        | Trokserutin                                                                    | Tablete                      | 2x300 mg              | Do<br>sanacija<br>tegoba/doži<br>votno |
|                        | Diosmin                                                                        | Tablete                      | 1x600 mg              | Do<br>sanacija<br>tegoba/doži<br>votno |
|                        | Diosmin +<br>hesperidin                                                        | Tablete                      | 2x500 mg              | Do<br>sanacija<br>tegoba/doži<br>votno |
|                        | Trokserutin, list<br>ginka, suvi<br>standardizovani<br>ekstrakt,<br>heptaminol | Kapsula                      | 300 mg+300<br>mg+14mg | Do<br>sanacija<br>tegoba/doži<br>votno |
|                        | Graduisana<br>kompresivna čarapa                                               |                              |                       |                                        |

## GRIZLICA NA NOZI L97

Grizlica na nozi označava ulceraciju na donjem ekstremitetu koja može biti različite etiologije. Ovako širok pojam obuhvata ranu kao prvu manifestaciju različitih oboljenja, dok se u užem smislu najčešće radi o ulceraciji venske etiologije. Drugi uzroci grizlica su: arterijska insuficijencija, kombinovana, udružena, arterijska i venska insuficijencija, neuropatija, reumatska oboljenja ili druge etiologije (trauma, neoplazma, infekcija, panikulitis). Kako se ulceracije posledice drugih uzroka najčešće podrazumevaju pod dijagnozom osnovnih oboljenja, ovim terapijskim vodičem je obrađena grizlica kao posledica venske insuficijencije.

Mehanizam nastanka venskih ulceracija podrazumeva u osnovi venski zastoj (površinskog i/ili dubokog sistema) sa inkompetencijom perforantnih (komunikantnih) vena. To dovodi do patološkog refluksa krvi iz dubokog u površinski sistem i sledstvene venske hipertenzije praćene progresivnom patološkom permeabilnošću kapilara, taloženja fibrinogena i ekstravazacije eritrocita i dermatitisom. Ove promene završavaju lipodermatoskleroza i sklonosti ka stvaranju ulceracije. Osim što utiče na radnu sposobnost, životne navike i kvalitet života, ovo oboljenje uzrokuje velike troškove lečenja i učestalo bolovanje kod rizičnih profesija. Najčešća lokalizacija je perimaleolarno, ukoliko se ne zaustavi tok bolesti podrazumeva širenje ulceracije uz superinfekciju. U zavisnosti od progresije lokalnog statusa i uzročnika infekcije ova lezija može u krajnjoj fazi uzrokovati trajni invaliditet pa i gubitak ekstremiteta. Zbog toga je osim prevencije važna i rana dijagnoza uz pravovremenu terapiju.

### Dijagnostički postupci za otkrivanje etiologije

Informacije od značaja za adekvatno lečenje su one koje se odnose na definisanje etiologije nastanka same grizlice, kao i one koje određuju uzročnike pratećih komplikacija ovog oboljenja.

Klinička slika i anamnestički podaci postavljaju sumnju da se radi o venskoj ulceraciji. Perimaleolarna lokalizacija, hronični dugogodišnji postepeni tok nastanka, klinički znaci venske insuficijencije i uredan arterijski status su osnovni parametri koji ukazuju na vensku ulceraciju.

U Tabeli 1. su prikazani dijagnostički postupci koji su neophodni za postavljanje dijagnoze

**Tabela 1. Osnovni dijagnostički postupci za grizlicu na nozi**

|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamneza</b>                                                           | <ul style="list-style-type: none"><li>- Podaci o predhodnom dugogodišnjem oticanju noge</li><li>- Dokazana ranija tromboza dubokih vena ili tromboflebitisu</li><li>- Podaci o povredi zahvaćenog ekstremiteta ili učinjenim hirurškim procedurama (ortopedske, vaskularne)</li><li>- Pozitivna porodična anamneza</li></ul>                                                                                                                                                                        |
| <b>Klinički pregled</b>                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Znaci venske insuficijencije (venski varikoziteti, hiperpigmentacija)</li><li>- Jedna ili više ulceracija nepodriivenih ivica, sa dnom prekrivenim granulacionim, nekrotičnim ili gnojnim tkivom</li><li>- Induracija okolne kože (lipodermatoskleroza)</li><li>- Otok i eritem okolne kože uz hiperpigmentaciju i atrofiju kože</li><li>- Odsustvo intenzivnog bola</li></ul>                                                                              |
| <b>Rutinske laboratorijske analize:</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Krvna slika i leukocitarna formula, sedimentacija</li><li>- (Glikemija, urea, kreatinin, ALT, ALP, AST, kalijum, natrijum, hloridi, albumini, proteini, bilirubin, visokosenzitivni C-reaktivni protein hsCRP (mg/L), bris ulceracije sa antibiogramom)</li></ul>                                                                                                                                                                                           |
| <b>Doppler-sonografski pregled</b>                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>- Dopler indeksi ("Ankle Brachial Index")</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Color Duplex sonografski pregled krvnih sudova donjih ekstremiteta</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Određivanje prisustva patoloških morfoloških promena na arterijskom sistemu aortoiliaknog i femoro-poplitealno-kruralnog segmenta</li><li>- Patološke morfološke promene na venskom sistemu</li><li>- Hemodinamske promene na venskom sistemu (insuficijencija valvula u dubokom sistemu, safenofemoralne/safenopoplitealne valvule, insuficijencija perforantnih vena, venski varikoziteti stable odnosno grana vene safene magne odnosno parve)</li></ul> |
| <b>Biopsija ivica rane</b>                                                | <ul style="list-style-type: none"><li>- Ukoliko nema efekta primenjene terapije</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Angiografija</b>                                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>- Ukoliko nema efekta primenjene terapije</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**Lečenje**

Cilj lečenja je smanjenje edema koji je glavna posledica venske insuficijencije i uzročnik ulceracije. U tome učestvuju elastična graduisana kompresivna bandaza, higijensko-dijetetske mere u koje spadaju i redukcija telesne težine (ukoliko je potrebno), biflavonoidi. Prevencija tromboze se postiže antitrombotičnom terapijom, osim ukoliko ne postoji hiperkoagulabilno stanje kada se primenjuje antikoagulantna terapija. Inflamacija, bol i infekcija se suzbijaju NSAIL i ciljanom antibiotskom terapijom prema nalazu brisa. Ukoliko je potrebno i moguće primenjuje se i hirurška korekcija venske insuficijencije (ligatura inkompetentnih perforatora, flebektomije, stripping safene, rekonstrukcije dubokih vena). Poslednjih decenija, velike studije su pokazale efikasnost primene stalne graduisane kompresivne bandage posebne gradje pri čemu je važno da se uzme mera obima ekstremiteta kod bolesnika.

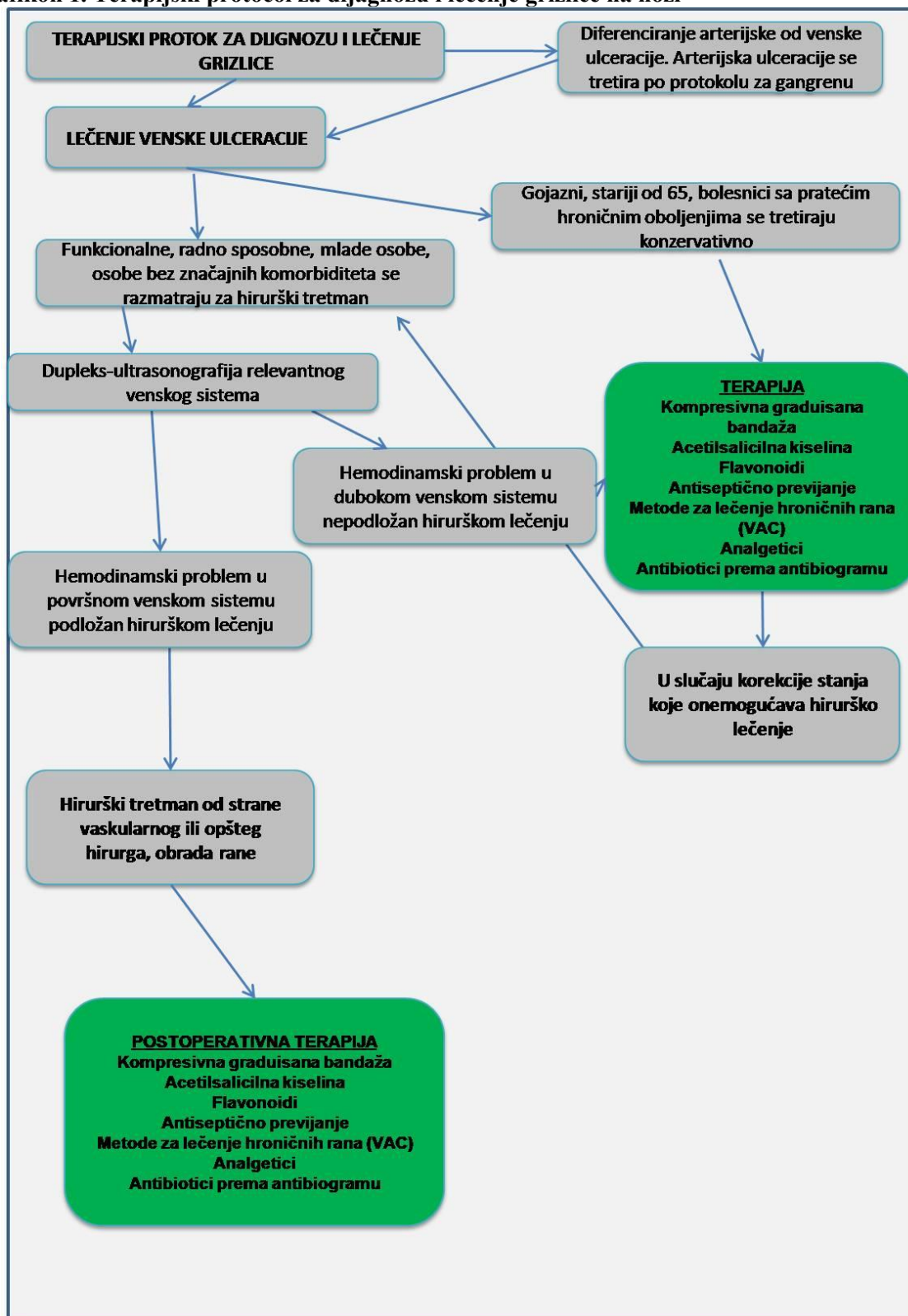
**L 97.2**

Postavljanje dijagnoze se u slučaju venske grizlice obavlja na specijalističkom nivou (primarno od strane dermatologa), a lekar se odlučuje za slanje na viši nivo kada posumnja na postojanje grizlice.

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji grizlice**

| <b>MKB<br/>10<br/>Šifra</b> | <b>Generički naziv<br/>leka</b>                                             | <b>Farmaceutski<br/>oblik</b> | <b>Dnevna<br/>doza</b>   | <b>Trajanje terapije</b>                                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                             | Graduisana<br>kompresivna čarapa                                            |                               |                          | Do sanacije grizlice                                               |
| <b>L97.2</b>                | Varfarin                                                                    | Tablete                       | 5 mg                     | U zavisnosti od indikacija od<br>6 meseci do doživotne<br>terapije |
|                             | Acenokumarol                                                                | Tablete                       | 4mg                      | U zavisnosti od indikacija od<br>6meseci do doživotne<br>terapije  |
|                             | Acetilsalicilna<br>kiselina                                                 | Tablete                       | 100 mg                   | Doživotno                                                          |
|                             | Trokserutin                                                                 | Tablete                       | 2x300 mg                 | Do sanacija<br>tegoba/doživotno                                    |
|                             | Diosmin                                                                     | Tablete                       | 1x600 mg                 | Do sanacija<br>tegoba/doživotno                                    |
|                             | Diosmin +<br>hesperidin                                                     | Tablete                       | 2x500 mg                 | Do sanacija<br>tegoba/doživotno                                    |
|                             | Trokserutin, list<br>ginka, suvi<br>standardizovani<br>ekstrakt, heptaminol | Kapsula                       | 300<br>mg+300<br>mg+14mg | Do sanacija<br>tegoba/doživotno                                    |
|                             | Pentoksifilin                                                               | Tableta                       | 3x400 mg                 | Do sanacije grizlice                                               |
|                             | Nicergolin                                                                  | Tableta                       | 30 mg                    | Do sanacije grizlice                                               |
|                             | Deproteinizovani<br>hemodijalizat teleće<br>krvi                            | Mast                          |                          | Do sanacije grizlice                                               |

Grafikon 1. Terapijski protocol za dijagnozu i lečenje grizlice na nozi





## GANGRENA R02

Gangrena, izumiranje tkiva, je najčešće posledica arterijske insuficijencije. Mehanizam nastanka podrazumeva u osnovi redukovanu arterijsku perfuziju zbog čega dolazi do ireverzibilnih trofičkih promena i nekroze tkiva. Najčešća lokalizacija je na distalnim delovima ekstremiteta znatno češće donjih. U zavisnosti od progresije lokalnog statusa i ishoda ova lezija može u krajnjoj fazi uzrokovati trajni invaliditet, gubitak ekstremiteta i smrtni ishod. Zbog toga je osim prevencije važna i rana dijagnoza uz pravovremenu terapiju.

### Dijagnostički postupci za otkrivanje etiologije

Aдекватno lečenje zahteva definisanje etiologije nastanka hipoperfuzije. Najčešći razlog su aterosklerotske promene na magistralnim krvnim sudovima (aortoilijačni, femoropoplitalni odnosno kruralni segment).

Klinička slika i anamnestički podaci (ranije klaudikacije, bol u mirovanju) postavljaju sumnju da se radi o gangreni. Nekroza distalnog dela ekstremiteta je praćena nesnosnim bolom. Treba napomenuti da bolesnici sa dijabetском ulceracijom i gangrenom, zbog periferne neuropatije, mogu imati i teške ulceronekrotične promene a da to stanje nije praćeno bolom.

Dijagnoza gangrene se može postaviti već inspekcijom i fizikalnim nalazom (odsustvo pulseva, prisustvo nekrotičnog, odumrlog tkiva vlažnog ili suvog tipa, itd)

U Tabeli 1. su prikazani dijagnostički postupci koji su neophodni za postavljanje dijagnoze

**Tabela 1. Osnovni dijagnostički postupci za grizlicu na nozi**

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamneza</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>- Podaci o predhodnim dugogodišnjim tegobama</li><li>- Prisutni faktori rizika (konzumiranje duvana, gojaznost, hipertenzija)</li><li>- Pozitivna porodična anamneza</li></ul>                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Klinički pregled</b>                               | <ul style="list-style-type: none"><li>- Vidljiva nekroza distalnih delova ekstremiteta</li><li>- Odsustvo perifernih pulseva</li><li>- Bol u miru</li><li>- Prisutni znaci okolne inflamacije/infekcije</li></ul>                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Rutinske laboratorijske analize:</b>               | <ul style="list-style-type: none"><li>- Krvna slika i leukocitarna formula, sedimentacija</li><li>- (glikemija, urea, kreatinin, ALT, ALP, AST, kalijum, natrijum, hloridi, albumini, proteini, bilirubin,), visokosenzitivni C-reaktivni protein hsCRP (mg/L), Mokracna kiselina (<math>\mu\text{mol/L}</math>), LDH (U/L), CK (U/L), homocistein (<math>\mu\text{mol/L}</math>)), bris ulceracije sa antibiogramom</li></ul> |
| <b>Doppler-sonografski pregled</b>                    | <ul style="list-style-type: none"><li>- Dopler indeksi ("Ankle Brachial Index")</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Color Duplex sonografski pregled krvnih sudova</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Određivanje prisustva patoloških morfoloških promena na arterijskom sistemu aortoilijačnog i femoro-poplitealno-kruralnog segmenta (stenozantno okluzivna ili aneurizmatična bolest)</li></ul>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Angiografija</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Digitalna subtrakciona odnosno multislajсна kompjuterizovana tomografija</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

### Lečenje

Cilj lečenja je korekcija stenozantno okluzivnih lezija vaskularnom odnosno endovaskularnom procedurom uz naknadno odstranjenje nekrotičnog tkiva po demarkaciji. OSTRANJIVANJE NEKROTIČNOG PROCESA PRE PREDHODNO RAZMOTRENE REVASKULARIZACIJE JE KONTRAINDIKOVANO. Prateća terapija ima za cilj smanjenje bola (analgetici), poboljšanje perfuzije (reološki lekovi), kontrolu infekcije (antibiotici), prevenciju trombotskog procesa (antitrombocitna i antikoagulantna terapija), kontrola ateroskleroze (hipolipemici) i primena hiperbarične oksigenoterapije (po posebnim indikacijama: ukoliko postoji barem jedno magistralno stablo od prepone do stopala).

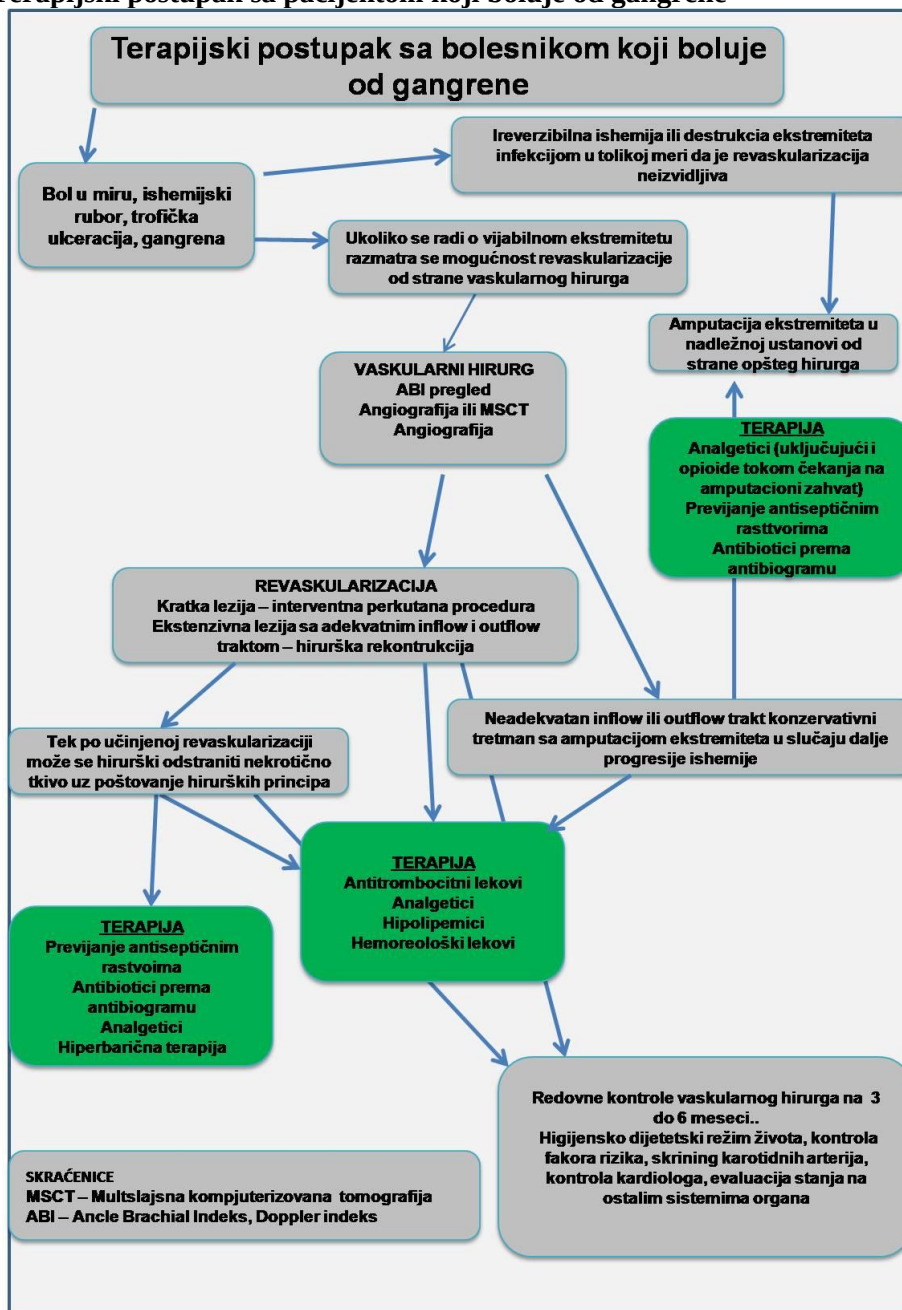


Kontrola i zabrana faktora rizika (prekid konzumiranja duvana i alkohola, regulacija glikemije, hipertenzije).

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji gangrene, R02**

| <b>MKB<br/>10<br/>Šifra</b> | <b>Generički naziv<br/>leka</b>                  | <b>Farmaceutski<br/>oblik</b>                                                                           | <b>Dnevna doza</b>                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Trajanje terapije</b>                    |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>R02</b>                  | Acetilsalicilna<br>kiselina                      | tabl 100 mg                                                                                             | 100 mg dnevno                                                                                                                                                                                                                                                | doživotno                                   |
|                             |                                                  | Gastrorezistentna<br>tablet 50 mg, 100<br>mg, 300 mg                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                             |
|                             | Klopidogrel                                      | Film tabl. 75mg                                                                                         | 75mg dnevno                                                                                                                                                                                                                                                  | 3-6 meseci, a nekada i<br>doživotno         |
|                             | Tiklopidin                                       | Film tabl 250 mg                                                                                        | 2x250 mg u toku jela                                                                                                                                                                                                                                         | 3-6 meseci, a nekada i<br>doživotno         |
|                             | Acetilsalicilna<br>kiselina +<br>Dipiridamol     | Kaps. tvrda sa<br>modifikovanim<br>oslobađanjem<br>(25mg + 200 mg)                                      | 2x1 kaps dnevno                                                                                                                                                                                                                                              | U dužem vremenskom<br>periodu ili doživotno |
|                             | Klopidogrel +<br>Acetilsalicilna<br>kiselina     | Film tabl. (75mg +<br>100 mg)                                                                           | 1 tabl dnevno                                                                                                                                                                                                                                                | 3-6 meseci, a nekada i<br>doživotno         |
|                             | Pentoksifilin                                    | Tableta sa<br>produženim<br>oslobađanjem 400<br>mg                                                      | 2-3 x 400 mg posle jela                                                                                                                                                                                                                                      | U dužem vremenskom<br>periodu               |
|                             |                                                  | Obložena tabl 400<br>mg                                                                                 | 2-3 x 400 mg posle jela                                                                                                                                                                                                                                      | U dužem vremenskom<br>periodu               |
|                             | Nicergolin                                       | Film tabl. 30 mg                                                                                        | 3x1-2tabl u toku obroka                                                                                                                                                                                                                                      | U dužem vremenskom<br>periodu               |
|                             | Deproteinizovani<br>hemodijalizat<br>teleće krvi | Rastvor za iv inj 25<br>x (42,5 mg/ml) 2 ml<br>i 5ml, mast (2,07<br>mg/g) 20 g, gel<br>(4,15 mg/g) 20 g | Parenteralno: 1-2 inj<br>dnevno uz istovremenu<br>primenu gela do pojave<br>granulacija, zatim masti<br>do potpune epitelizacije<br>Lokalno gel i mast: 2x<br>dnevno mazati obolel<br>mesto gelm, a kada se<br>pojave granilacije<br>nastaviti mazanje mašću | U dužem vremenskom<br>periodu               |

Grafikon 1. Terapijski postupak sa pacijentom koji boluje od gangrene



## DEKUBITUS

## DEKUBITUS L 89

### Definicija bolesti

Dekubitalni ulkus (uklj. dekubitus), je lokalizovano oštećenje kože sa ili bez oštećenja potkožnog tkiva, različitog stepena, koje se javlja nad koštanim ispupčenjima, a kao posledica produženog delovanja pritiska ili kombinacije pritiska, smicanja i/ili trenja. Najčešće ovakvim oštećenjem zahvaćene regije tela su sakralna, trohanterična, ishijadična i petna, a neretko i lakatna, kolena gležna kao i potiljačna.

Lečenje dekubitalne rane iziskuje interdisciplinarni pristup, koji uključuje sukcesivno i simultano učešće izabranog lekara, dermatologa, infektologa, socijalnog radnika, psihologa, nutricioniste, patronažne službe, hirurga i fizijatra. Osnovne komponente procesa prevencije i lečenja dekubitalne rane su smanjenje delovanja pritiska ili njegovu preraspodelu na površinu kože, debridman nekrotičnog tkiva, održavanje rane čistom, kontrola i upravljanje prisustva mikroba i njihove kolonizacije u rani kao i adekvatan izbor obloga za ranu i njegova pravilna upotreba.

### Napomena

**Dekubitus** je naziv koji se koristi samo za slučaj I stepena gradacije s' obzirom na činjenicu da nema prekida kontinuiteta kože.

**Dekubitalni ulkus** je naziv koji se koristi za sve ostale stepene gradacije.

Terapijskim protokolom nije obrađena terapija bola kod postojanja dekubitusa/dekubitalnog ulkusa. Terapija akutnog i hroničnog bola obrađena je posebnim protokolima.

### A. gradacija (prema MKB 10)

#### **L89.0 Dekubitus I stepena - Decubitus gradus I et area pressogenes**

Dekubitus se pojavljuje kao definisana površina crvenila (eritema) na lako pigmentovanoj koži tamnije boje, sa upornim crvenim, plavim, ili ljubičastim nijansama, bez gubitka kože.

#### **L89.1 Dekubitus II stepena - Decubitus gradus II**

Dekubitus se pojavljuje sa abrazijom, plikovima i različitom debljinom epiderma i derma.

#### **L89.2 Dekubitus III stepena - Decubitus gradus III**

Dekubitalni ulkus se pojavljuje sa gubitkom kože, sa oštećenjem, ili nekrozom subkutanog tkiva koje se širi do mišića, ali ne i kroz njih.

#### **L89.3 Dekubitus IV stepena - Decubitus gradus IV**

Dekubitalni ulkus se pojavljuje sa nekrozom mišića i potpornih tkiva kostiju i zglobova (mpra tetiva i kapsula).

#### **L89.4 Dekubitus Va stepena - Decubitus gradus Va**

Dekubitalni ulkus zahvata, pored nekroze mišića, vezivnog tkiva i kosti (nekroza kosti).

#### **L89.5 Dekubitus Vb stepena - Decubitus gradus Vb**

Dekubitalni ulkus, pored nekroze mišića, vezivnog i koštanog tkiva, zahvata i zglob (raspad zgloba).

#### **L89.8 Dekubitus X stepena - Decubitus gradus X**

Dekubitalni ulkus neoznačenog stepena.

#### **L89.9 Dekubitus neoznačen - Decubitus non specificatus**

Dekubitus sa gubitkom pune debljine kože, u kojem je dekubitalna rana pokrivena izumrlim tkivom, zbog čega se ne može tačno odrediti stepen oštećenja.

## PROCENA RIZIKA

- A. Stepen pokretljivosti, očuvanost senzorijuma, aktivnost, način ishrane i uticaj pritiska na kožu (stav tela, pritisak na potporne tačke, smicanje, trenje i vlažnost kože)

### a. Bradenova skala za procenu rizika nastanka dekubitusa/dekubitalnog ulkusa

|                                        |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                              |                                                                                                                    |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b><br><b>SENZORNA PERCEPCIJA</b> | <b>1. Kompletno ograničena</b><br>Ne reaguje na podražaje, ograničen osećaj bola na većem delu tela                                                                                            | <b>2. Jako ograničena</b><br>Reaguje na bolni podražaj. Reaguje jaukom i nemirom ili zbog oštećenja ima smanjenu sposobnost osećaja                         | <b>3. Lako ograničena</b><br>Reaguje na verbalne podražaje ali ne može iskazati potrebu da se okrene i reaguje.                                              | <b>4. Bez oštećenja</b><br>Reaguje na verbalne podražaje. Nisu prisutna oštećenja može iskazati bol i nelagodnost. |
| <b>II</b><br><b>VLAŽNOST</b>           | <b>1. Koža stalno vlažna</b><br>Stalno prisutna. Primećuje se pri svakom okretanju.                                                                                                            | <b>2. Koža često vlažna</b><br>Često, ali ne uvek. Posteljina se menja jednom u smeni.                                                                      | <b>3. Koža povremeno vlažna</b><br>Posteljina je potrebno menjati jednom u toku dana                                                                         | <b>4. Koža je retko vlažna</b><br>Koža je obično suva. Posteljina se rutinski menja.                               |
| <b>III</b><br><b>AKTIVNIOSTI</b>       | <b>1. U postelji</b><br>Pacijent je stalno u postelji.                                                                                                                                         | <b>2. U stolici</b><br>Hodanje je ograničeno ili ne može da hoda. Potrebna pomoć za premeštanje na stolicu ili kolica.                                      | <b>3. Povremeno hoda</b><br>U toku dana, na kratko, sa ili bez pomoći. Proviđeno deo smene u postelji ili stolici.                                           | <b>4. Često hoda</b><br>Barem dva puta izvan sobe u toku smene. Po sobi šeta barem 2 sata tokom dana               |
| <b>IV</b><br><b>POKRETLJIVOST</b>      | <b>1. Potpuno nepokretan</b><br>Ne menja položaj tela niti ekstremiteta bez pomoći                                                                                                             | <b>2. Značajno ograničena</b><br>Povremeno učini samo male promene položaja tela ili ekstremiteta                                                           | <b>3. Lako ograničena</b><br>Pravi samostalno učestale male promene položaja                                                                                 | <b>4. Nema ograničenja</b><br>Pravi samostalno velike i česte promene položaja                                     |
| <b>V</b><br><b>ISHRANA</b>             | <b>1. Značajno slaba</b><br>Nikad ne pojede ceo obrok. Jede manje od dva obroka proteina, slab unos tečnosti, više od 5 dana na tečnoj dijeti ili infuziji.                                    | <b>2. Značajno neadekvatna.</b><br>Retko pojede pola obroka, dnevno unese tri obroka proteina, prima manje od dijeta ili se hrani NG sondom.                | <b>3. Adekvatna</b><br>Jede više od pola obroka, unese 4 j proteina, povremeno odbija. Hrani se putem NG sonde ili TPP verovatno zadovoljava većinu potreba. | <b>4. Odlična</b><br>Pojede većinu obroka ne odbija unosi više od 4 j proteina, jede između obroka.                |
| <b>VI</b><br><b>TRENJE</b>             | <b>1. Prisutan problem</b><br>Velika pomoć pri kretanju, dizanje bez klizanja po postelji je nemoguće. Česta promena položaja. Spastičnost, agitiranost ili kontrakture dovode uvek do trenja. | <b>2. Potencijalni problemi</b><br>Malaksalost pri kretanju, zahteva pomoć. Tokom pokreta koža verovatno klizi po postelji, pri sedenju povremeno isklizne. | <b>3. Nema problema</b><br>U postelji i stolici. Samostalno se kreće i ustaje. Održava dobar položaj tela u postelji i na stolici.                           |                                                                                                                    |

- A. Kontinencija  
B. Stanje svesti  
C. Komorbiditet  
D. Psihosocijalni status  
E. Uzrast  
F. Prethodno postojanje dekubitalnog ulkusa

#### Izračunavanje rizika po Bradenovoj skali:

Raspon bodova kreće se od 6 do 23.  
Bodovi iz kategorija 1-6 se sabiraju u konačni zbir.  
Manji broj bodova predstavlja veći stepen rizika za nastanak dekubitusa/dekubitalnog ulkusa

|           |                   |
|-----------|-------------------|
| 19-23     | Nema rizika       |
| 15-18     | Prisutan rizik    |
| 13-14     | Umeren rizik      |
| 10-12     | Visoki rizik      |
| 9 i manje | Vrlo visoki rizik |

## **MERE PREVENCIJE**

- A. Pregled rizičnih mesta, proveriti postojanje crvenila i da li ono bleedi na pritisak prstom ili ne proveriti da li postoje oštećenja kože
- B. Mere mobilisanja, pozicioniranja i repozicioniranja u postelji, stolici i kolicima, koristiti sve položaje (leđni, bočni, potrbušni), ako nisu kontraindikovani
- C. Vreme bivanja u jednom položaju do 2 (dva) sata
- D. Minimiziranje pritiska na koštanim ispupčenjima tela i izbegavanje postavljanja pacijenta na već postojeći dekubit/dekubitalni ulkus
  - a. Naizmenično postavljati podloške (peškire, male jastučiće) ispod ramena i bokova
  - b. Upotreba podupirača uz posebnu zaštitu peta
  - c. Upotreba pomagala za specifičnu distribuciju pritiska na potporne tačke tela
    - sa sistemom kontinuiranog sniženog pritiska (spec. dušeci, spec. penasti prekrivači za dušeke)
    - sa sistemom promenljivog površinskog pritiska (rebrasti dušek sa vazдушnim kompresorom na električni pogon)
- E. Podučiti bolesnika, ako je moguće, da samostalno i bar u manjoj meri, samostalno promeni položaj prilikom sedenja ili ležanja
- F. Bolesnika kod promene položaja podizati, a ne povlačiti, podučiti bolesnika da pri samostalnom pomeranju čini isto
- G. Redovno i savesno održavanje higijene, pranje kože blagim sapunom i vodom, dobro posušiti mekim peškirom i izbegavati trljajuće pokrete i upotrebljavati sredstva za negu kože, uključiti bolesnika u održavanje kože prema vlastitim mogućnostima
- H. Uspostavljanje kontrole nad inkontinencijom (perianalno područje prati dva puta dnevno i nakon svake epizode inkontinencije)
- I. Visoko proteinska ishrana, hrana bogata gvožđem i C-vitaminom (ne davati megadoze), davati dovoljno tečnosti
- J. Podučavanje porodice bolesnika načelima i postupcima prevencije dekubitusa

## PROCENA LOKALNOG STANJA

A. Lokalizacija

B. Dimenzije

### Skala Zarastanja Dekubitalnog Ulkusa / Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH)

Uputstvo za upotrebu skale:

Posmatraj i izmeri dekubitalni ulkus.

Kategorizuj dekubitus/dekubitalni ulkus shodno njegovoj površini, eksudatu i vrsti tkiva na ranjavoj površini.

Zabeleži izmerene i procenjene vrednosti za svaku od navedenih karakteristika.

Saberu dobijene brojčane vrednosti u ukupan zbir.

Komparacijom ukupnih zbirova vrednosti, dobijenih višekratnim i kontinuiranim merenjima moguće je proceniti

da li proces zarastanja dekubitalnog ulkusa napreduje, stagnira ili deteriorira.

| Površina<br>( cm <sup>2</sup> ) | 0                  | 1               | 2                      | 3         | 4                              | 5         | međuzbir       |
|---------------------------------|--------------------|-----------------|------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|----------------|
|                                 | 0                  | < 0.3           | 0.3 – 0.6              | 0.7 – 1.0 | 1.1 – 2.0                      | 2.1 – 3.0 |                |
|                                 |                    | 6               | 7                      | 8         | 9                              | 10        |                |
|                                 |                    | 3.1 – 4.0       | 4.1 – 8.0              | 8.1 – 12  | 12.1–24                        | > 24.0    |                |
| Količina<br>eksudata            | 0                  | 1               | 2                      | 3         |                                |           | međuzbir       |
|                                 | nema               | blaga           | umerena                | značajna  |                                |           |                |
| Vrsta<br>tkiva na<br>pov. rane  | 0                  | 1               | 2                      | 3         | 4                              |           | međuzbir       |
|                                 | neoštećena<br>koža | bez<br>epiderma | granulacion<br>o tkivo | detrit    | nekrotično<br>tkivo-<br>eshara |           |                |
|                                 |                    |                 |                        |           |                                |           | Ukupni<br>zbir |

#### Površina

Izmeriti najveću dužinu (od glave prema peti) i najveću širinu (levo – desno) uz pomoć centimetra. Pomnožiti vrednosti da bi se dobila površina rane u cm<sup>2</sup>. Važno je ne koristiti se pretpostavkom, već uvek merenjem i to uvek na isti način!

#### Količina eksudata

Proceniti zatečenu količinu eksudata, nakon uklanjanja obloga, a pre postavljanja novog topičnog sredstva ili novog obloga. Procenu količine eksudata iskazati u vidu – nema, blaga, umerena ili značajna.

#### Vrsta tkiva na površini rane

Odnosi se na vrstu tkiva koje je prisutno na površini, odnosno u dnu dekubitalnog ulkusa. Ocene od 0 do 4 odgovaraju sledećim vrstama zatečenog i prepoznatog tkiva:

0 – nema prekida kontinuiteta kože ili je prethodno postojeća rana u potpunosti prekrivena novonastalim epitelom tj. zarasla.

1 – bez epiderma, nedostaje pokožica. Jasno je primetna spontana epitelizacija koja sa ivica ranjave površine progredira ka centru rane ili je u vidu ostrvaca, na više mesta na površini rane. Karakteristične blede ružičaste prebojenosti i sa prepoznatljivim sjajem novonastajućeg epiderma.

- 2 – granulaciono tkivo, ružičaste do jarko crvene boje, sjajno, vlažno i zrnasto tkivo.  
 3 – detrit(us), žuto ili beličasto tkivo, adherentno za površinu/dno rane, a u vidu sprudastih ili ostrvastih naslaga.  
 4 - nekrotično tkivo (eshara), braon, crno tkivo, izgleda poput šavljene kože, čvrsto vezano ranjavu površinu ili za njene ivice, obično čvršće ili mekše od okolnih tkiva.

#### **Dijagram zarastanja dekubitalnog ulkusa**

Praćenje trenda zarastanja dekubitalnog ulkusa u odnosu na trajanje lečenja

(Koristiti poseban zapisnik za svaki pojedinačni dekubitalni ulkus)

Uputstvo za upotrebu zapisnika:

Posmatraj i izmeri dekubitalni ulkus u redovnim vremenskim intervalima, koristeći PUSH skalu.

Datirati i uneti međuzbirove I ukupne zbirove u zapisnik zarastanja dekubitalnog ulkusa.

| <b>DIJAGRAM ZARASTANJA DEKUBITALNOG ULKUSA</b> |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Datum                                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Površina                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Količina eksudata                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Vrsta tkiva na pov. rane                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Ukupni zbir</b>                             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

C. Step (1. A)

D. Lokalni znaci infekcije - celulitis

E. Bol (uključujući njegov intenzitet, bolno mesto, trajanje)

F. Stanje okolne kože

G. Postojanje sinusa, fistula, tunela ili džepova u rani

H. Zadah

#### **LEČENJE**

A. Razmotriti preduzete mere prevencije

B. Laboratorijske analize krvi i urina – u opsegu ne manjem od:

krvna slika i leukocitarna formula, pregled urina, urinokultura, sedimentacije eritrocita glikemija, urea, kreatinin, fibrinogen, C-reaktivni protein, alkalna fosfataza, ALT, AST i laktat dehidrogenaza

C. Uzimanje uzoraka za mikrobiološku analizu i analiziranje osetljivosti izolovanih mikroba na antibiotike (Abg)

D. Ne ordinirati sistemsku antibiotsku (AB) terapiju ako su prisutni samo lokalni znaci infekcije (4.D)

E. Adekvatna kontrola bola, posebno pri obradi rane i debridmana

F. Redovni monitoring dekubitusa/dekubitalnog ulkusa i okolne kože. Svaku promenu i komplikaciju treba dokumentovati.

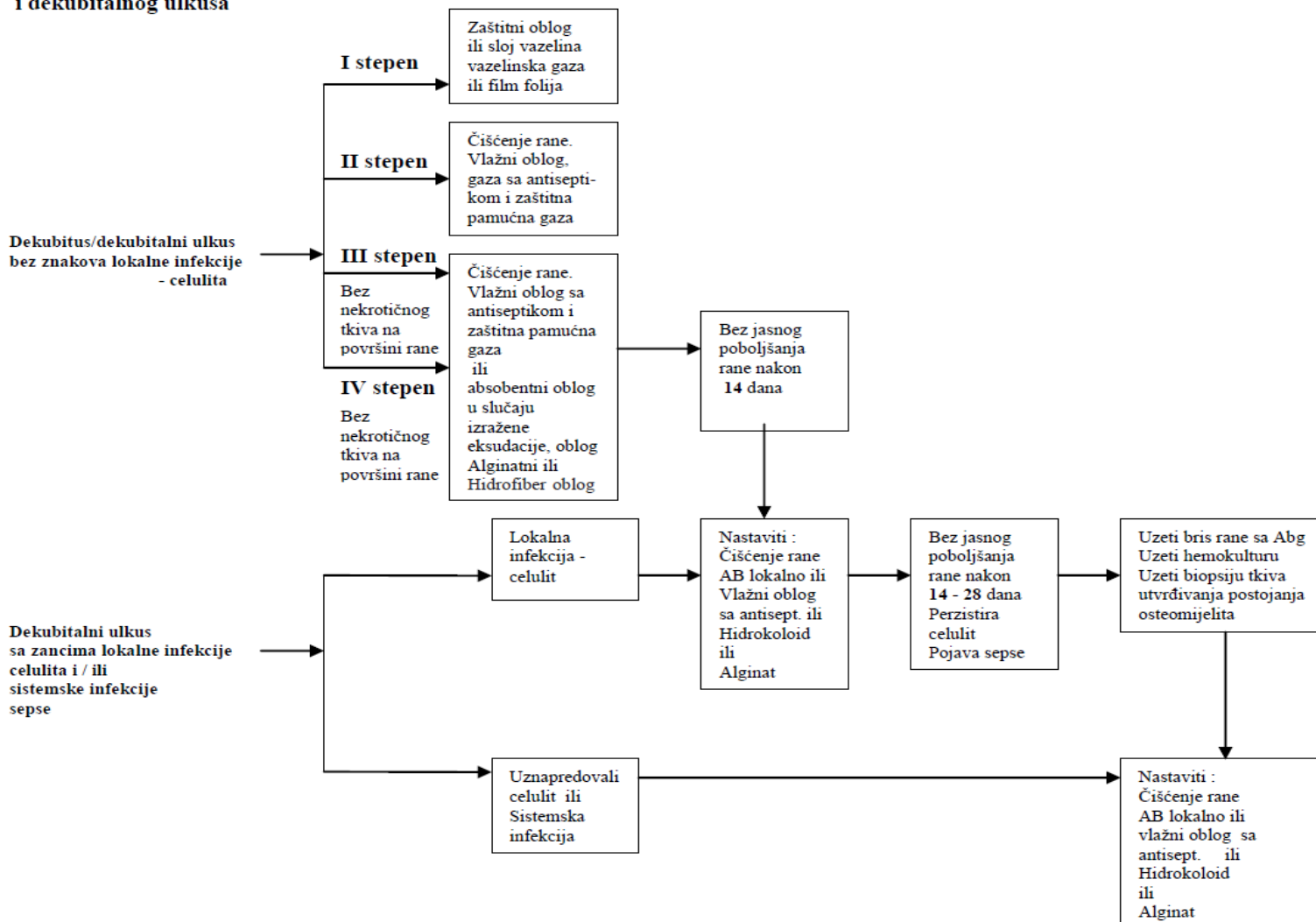
G. Procena nutritivnog statusa pacijenta i korekcija nutritivnog deficita po potrebi.

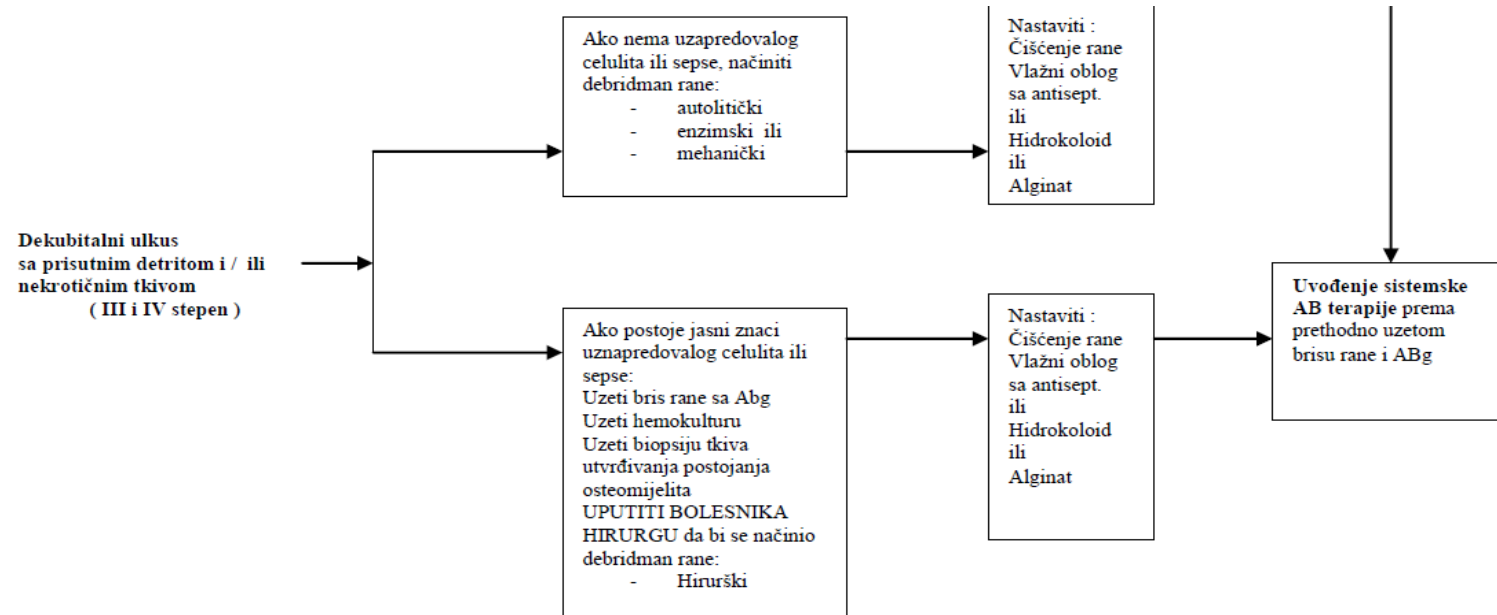
H. Lokalni tretman dekubitusa/dekubitalnog ulkusa

- prema algoritmu



### Algoritam lečenja dekubitusa i dekubitalnog ulkusa





## **Pojašnjenje termina korišćenih u algoritmu lečenja dekubitusa i dekubitalnog ulkusa**

### **Čišćenje rane**

Ispiranje ranjave površine sa fiziološkim rastvorom (sol. NaCl 0.9%)

### **Zaštitna obloga**

Sterilna, suva pamučna gaza, pričvršćena preko ranjave površine uz pomoć samolepivog flastera

### **Vlažna obloga**

Sterilna pamučna gaza natopljena sa antiseptičnim rastvorom (rastvor borne kiseline 3%, rastvor etakridin laktata, rastvor oktenidin dihidrohlorida), uvek prepočrivena slojem suve, sterilne pamučne gaze i pričvršćena preko natopljenog sloja uz pomoć samolepivog flastera

### **Hidrokoloidna obloga**

Hidrokoloidne čestice apsorbujaju eksudat iz rane stvarajući mek, vlažan gel za koji je klinički dokazano da povoljno deluje na proces zarastanja rane. Hidrokoloidne obloge upotrebljavaju se za previjanje rana sa slabom i umerenom eksudacijom. Spoljni, vodootporni sloj obloge je nepropusan za vodu, gotovo nepropusan za kiseonik i štiti ranu od urina i fecesa. Obloga je nepropusna za bakterije i viruse uključujući i MRSA, HBV i HIV (Kada je intaktna i kada nema curenja ispod obloge)

### **Alginati**

Osnovnu strukturu alginatne obloge čini kalcijumova i natrijumova so alginatne, poliuronske kiseline, sastavljene od D-manuronske i L-glukuronske kiseline. Ca-Na-alginat je nerastvorljiv u vodi, ali ima veliku moć apsorpcije sekreta rane jer dolazi do izmene Ca-jona u vlaknima Ca-alginata sa Na-jonima iz eksudata pri čemu se formira čvrsti hidrofilni gel koji pokriva površinu rane i održava vlažnost potrebnu za uspešno zarastanje rane (aktiviraju se endogene proteinaze koje podstiču autolitičke procese nekrotičnog tkiva migraciju reparatornih ćelija u stvaranju granulacionog tkiva)

### **Hidrofiber obloga**

Najnaprednije tehnološko dostignuće za rane s jako izraženom sekrecijom eksudata. Specijalna hidrofiber vlakna imaju dve osnovne karakteristike: izuzetna moć apsorpcije eksudata iz rane zajedno sa svim patološkim enzimima koji usporavaju zarastanje rane i zadržavanje bakterija u hidrofiber strukturi. Hidrofiber obloge podržavaju autolitički debridman

### **Film folija**

Transparentna, propustljiva za isparenja, poliuretanska samolepiva folija sa za kožu tolerantnim poliakrilatnim adhezivom

### **Celulitis**

lokalizovana ili difuzna inflamacija vezivnog tkiva, a posebno jako izraženom inflamacijom dermalnog i subdermalnog sloja kože

### **1. Autolitički debridman**

debridman sopstvenim biološkim mehanizmima u vlažnoj sredini rane koji omogućava organizmu primenu sopstvenih procesa eliminacije nekrotičkog tkiva

### **2. Enzimski debridman**

debridman koji uključuje primenu proteolitičkih enzima. Za postupak debridmana koriste se egzogeni enzimi (kombinacija streptokinaze i streptodornaze, kolagenaza, kombinacija papain/ureja i fibrinolizin) najselektivniji oblik debridmana

### **3. Mehanički debridman**

postoje dve vrste mehaničkog debridmana, vodeni debridman ili hidrohrurški debridman i ultrazvučni debridman

### **4. Hirurški (oštri)**

Debridman kojim se uklanja mrtvo tkivo hirurškim skalpelom ili drugim oštrim hirurškim instrumentom (makaze, kireta), elektrokauterom ili laserom, i standardni je tretman pri uklanjanju mrtvog tkiva iz rane

## **UPUĆIVANJE HIRURGU**

A. Komplikacije u sprovođenju lečenja dekubitalnog ulkusa III ili IV stepena, odnosno značajno pogoršanje lokalnog stanja kod pacijenta u smislu uznapredovalog celulita

B. Potreba za izvođenjem hirurškog ili mehaničkog debridmana, III i IV stepena dekubitalnog ulkusa

C. Po sticanju potrebnih i povoljnih uslova u smislu opšteg i lokalnog statusa kod bolesnika a radi rekonstruktivnog hirurškog zahvata , uputiti ga plastičnom i rekonstruktivnom hirurgu

## **DERMATOVENEROLOGIJA**

## IMPETIGO L01

Impetigo je česta kontagiozna bakterijska infekcija superficijalnih slojeva epiderma. Iako se može javiti u svim uzrasnim grupama, najčešće obolevaju deca

Impetigo se klinički karakteriše erozijama prekrivenim krustama koje mogu nastati kao primarna infekcija usled bakterijske invazije kroz minorna oštećenja na površini kože ili kao sekundarna infekcija prethodno postojeće dermatoze ili infestacije.

Postoje dve forme impetiga:

**1. Impetigo contagiosa** (*Nonbullous impetigo*) – zastupljen kod čak 70% obellih. Danas je najčešći prouzrokovatelj *Staphylococcus aureus*, mada su moguće infekcije i sa beta hemolitičkim streptokokom iz grupe A (GABHS- *Group A beta-hemolytic streptococci*), ili *Streptococcus pyogenes*. Problem može biti i interpretacija rezultata brisa promene na koži. Koža je često kolonizovana kožu *S. aureusom*, te detekcija *S. aureusa* brisom može ukazivati i na kontaminaciju.

**2. Bulozni impetigo** (*Impetigo bullous*) je najčešće izazvan *S. aureusom*. Najčešće lokalizacije infekcije su lice, ekstremiteti i pelenska regija. Karakteristične bulozne promene su rezultat produkcije eksfolijativnih toksina A i B (epidermolizin).

Danas, zbog povećane virulencije i povećanja prevalencije, naročito kod dece, veliki problem predstavlja meticilin rezistentan soj *S. aureus* (engl. *methicillin-resistant S. aureus*, MRSA) i to naročito u odsustvu bolničke izloženosti (engl. *community-associated MRSA*, CA-MRSA). MRSA najčešće prouzrokuje supurativne infekcije kože, kao što su: furunkuloza, apscesi, celulitis, nekrotizirajući fasciitis i sepsa, ali može biti uzrok i impetiga. Najveći problem infekcija izazvanih ovim sojem stafilokoka je veoma rasprostranjena rezistencija, i to pre svega na beta-laktamske antibiotike.

**Sekundarni impetigo** (*Common impetigo*), može biti komplikacija pojedinih sistemskih bolesti, uključujući dermatološka oboljenja sa oštećenjem kože, kao što su: atopični dermatitis, ekcema, vezikulozne i bulozne dermatoze, pruriginozne dermatoze, zatim šećerne bolesti i sindroma stečene imunodeficiencije (engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, AIDS). Herpes simplex infekcija, pedikuloza i skabijes, takođe se mogu komplikovati impetigom. Lečenjem impetiga obično dovodi i do poboljšanja osnovna, odnosno već postojeća bolest ili stanje.

Febrilnost i regionalna limfadenopatija se često javljaju uz osnovno oboljenje, ali se češće javljaju u sklopu nebuloznog impetiga izazvanog beta hemolitičkim streptokokom grupe A (GABHS). Kutana streptokokna infekcija može biti komplikovana šarlahom, gutatnom psorijazom i poststreptokoknim glomerulonefritsom (GN), ukoliko je uzročnik nefritogeni soj GABHS. Potencijalne komplikacije buloznog i nebuloznog impetiga su sepsa, osteomijelitis, septični artritis, limfadenitis, meningitis i pneumonija.

**Ektima** je duboki ili ulcerativni oblik impetiga (piodermije), koji se uglavnom javlja na donjim ekstremitetima i glutealno kod pothranjenih osoba koje žive u lošim higijenskim uslovima. Izazivač je najčešće GABHS. Leči se odgovarajućom antibiotskom i simptomatskom terapijom.

Impetigo je veoma kontagiozno oboljenje koje se obično prenosi direktnim kontaktom, u dodiru sa obolelom osobom. Lako dolazi i do autoinokulacije, a nakon češanja se kontaktom prenosi na druge. Infekcija se najčešće javlja kod dece, i to u kolektivima, dok odrasli obično infekciju dobijaju od dece. Važan rezervoar stafilokoka je gornji respiratorni trakt asimptomatskih osoba (20-40% zdravih i 80% osoba sa atopijskim dermatitisom) i perineum. Infekcija se najčešće rukama prenosi na kožu novorođenčadi i male dece. Rezervoar za streptokoknu infekciju nije respiratorni trakt asimptomatskih osoba, već promene na koži drugih osoba. Faktori kao što su trauma i ujed insekta doprinose patogenezi infekcije. Dijagnoza se najčešće postavlja na osnovu kliničke slike, dok se prouzrokovatelj određuje brisom kože i bakteriološkim pregledom.

**Terapija impetiga** zavisi od kliničke prezentacije. Pre primene antibakterijske terapije potrebno je uraditi bris kutanih promena. Lokalnoj terapiji prethodi toaleta koja uključuje pranje i uklanjanje krusti, kao i primenu antiseptičkih rastvora.

U slučaju lokalizovanog i nekomplikovanog impetiga primenjuje se, pored toaleta, samo lokalna terapija (**Tabela 1**).

Kod težih, ekstenzivnih slučajeva i kod impetiga praćenog komplikacijama, neophodna je primena sistemskih antibiotika (**Tabela 2**). Primenjuju se antimikrobni agensi širokog spektra dejstva koji deluju i na *S. aureus* i GBHS.

U slučaju infekcije meticilin rezistentnim sojem *S. aureus*-a (MRSA) terapija sistemskim antibioticima je potrebna, ali treba izbeći primenu beta-laktamskih antibiotika (**Tabela 3**).

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u lokalnoj terapiji impetiga**

| Generički naziv leka       | Farmaceutski oblik                | Dnevna doza                                       | Uobičajeno trajanje terapije |
|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|
| Gentamicin                 | Mast, 1%                          | Spolja, 3 - puta dnevno, na obolelo mesto         | 7-14 dana                    |
| Fusidinska kiselina        | Mast 2% ili impregnirana kompresa | Spolja, na promenu                                | 7-14 dana                    |
| Bacitracin +neomicin       | Mast                              | Spolja                                            | 7-14 dana                    |
|                            |                                   |                                                   |                              |
| Hloramfenikol <sup>§</sup> | Mast                              | Spolja                                            | 7-14 dana                    |
| Retapamulin *              |                                   | Spolja                                            | 7-14 dana                    |
| Hydrogen peroxide *        | Krem                              | Spolja                                            | 7-14 dana                    |
| Mupirocin *                | Mast                              | Spolja - intranazalno kod asimptomatskih nosilaca | Lek izbora, 7-14 dana        |

<sup>§</sup>Primena van indikacije (off-label).

\* Nije registrovan u Srbiji .

**Tabela 2. Lekovi koji se sistemski primenjuju terapiji impetiga (piodermije), uključujući pri tome i sekundarnu infekciju**

| <b>Generički naziv leka</b>          | <b>Farmaceutski oblik</b>                                                                                                                                                                                                            | <b>Dnevna doza</b>                                                                                                                               | <b>Uobičajeno trajanje terapije</b> |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Cefaleksin                           | Tvrde kapsule od 250 mg i 500 mg<br>Prašak ili granule za oralnu suspenziju: Sirup 250 mg/5 ml (ukupno 100ml rastvara koji se rastvara <i>ex tempore</i> )                                                                           | Odrasli 4x500mg<br>Deca 25-50 (mg/kg/dan podeljeno u 2-4 doze;<br>Najčešće na 8 h; Maksimalno 100 mg/kg/dan;<br>Maksimalna doza za decu: 4 g/dan | 7-10 dana                           |
| Amoksisicilin + klavulanska kiselina | Film tablete 500 mg + 125 mg<br>1000 mg + 200 mg;<br>Tablete 875 + 125 mg<br>Sirupi: 125+31.25mg/5 ml; 250+62,5 mg/5 ml i 400 +57 mg/5 ml; Prašak za rastvor za injekciju/infuziju 500 mg amoksiciklina+100 mg klavulanske kiseline; | Odrasli 3x500 mg ili 2x875 mg amoksicilina<br>Deca 25-45 mg/kg/dan podeljeno u 2-3 doze                                                          | 7-10 dana                           |
| Eritromicin                          | Film tablete 250 mg, 500 mg<br>Sirupi za decu: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml;<br>Rastvor za infuziju od 1000 mg                                                                                                                           | Odrasli i deca preko 8 godina 4x250-500 mg<br>Deca mlađa od 8 godina 30-50 mg/kg/dan podeljeno u 4 doze                                          | 7-10 dana                           |
| Azitromicin                          | Kapsule 250 mg<br>Tablete 125 mg, 500 mg<br>Film tablete 500 mg<br>Sirup 100 mg/5 ml                                                                                                                                                 | Odrasli jena tableta dnevno (250-500 mg), jedan sat pre jela ili dva sata posle jela<br><br>Deca: 5-10 mg/kg/dan                                 | 3-6 dana                            |
| Klaritromicin                        | Film tablete 250 mg, 500 mg<br>Film tablete 250 mg, 500 mg<br>Sirup 125 mg/5 ml                                                                                                                                                      | Odrasli i deca starija od 12 godina 250-500 dnevno                                                                                               | 7-14 dana                           |
| Cloxacillin                          | Injekcije 500 mg                                                                                                                                                                                                                     | Odrasli 4x500mg<br>Deca 50-100 mg/dan, podeljeno u 4 doze                                                                                        | 7 dana                              |
| Ciprofloksacin                       | Film tablete 250 mg, 500 mg<br>Ampule (koncentrat za rastvor za infuziju) 100 mg/10 ml<br>Rastvor za infuziju 100mg/50 ml                                                                                                            | Odrasli 2x500-750 mg                                                                                                                             | 7-14 dana                           |
| Ofloksacin                           | Tablete 200 mg;<br>Lek se uvodi u terapiju na osnovu antibiograma.                                                                                                                                                                   | Odrasli 2x400-500 mg<br>Izuzetno, deca mlađa od 12 godina 10-20 mg/kg/dan, i to podeljen u 2 dnevne doze                                         | 10 dana                             |



**Tabela 3. Lekovi koji se koriste kada je uzročnik infekcije MRSA**

| <b>Generički naziv leka</b>  | <b>Farmaceutski oblik</b>                                                                                                   | <b>Dnevna doza</b>                                                                                                                         | <b>Trajanje terapije</b>                                                        |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Vankomicin**                 | Prašak ili liofilizat za infuzioni rastvor:<br>500 mg i 1g;                                                                 | Odrasli 2g dnevno u 2-4 doze<br>Deca 10 mg/kg/dan u 2-4 doze                                                                               | 10-14 dana                                                                      |
| Linezolid**                  | Rastvor za infuziju 2 mg/ml<br>Film tablete 600 mg                                                                          | Odrasli 2x400-600mg i.v. ili p.o.<br>Deca 10 mg/kg/dan u 2-3 doze                                                                          | 10-14 dana<br>rezervni antibiotik                                               |
| Teikoplanin **               | Liobočica 200 i 400 mg sa rastvaračem u ampuli; za i.m. ili i.v. primenu u infuziji. Lek se primenjuje u bolničkim uslovima | Preporučena je doza od 400 mg/na 12 sati. Ili inicijalna doza je 6 mg/kg/dan prvih 4 dana, dok je doza održavanja 3 mg/kg/dan i.m ili i.v. | rezervni antibiotik<br>Dužina primene zavisi od indikacije. Najčešće 7-10 dana. |
| Klindamicin-STAC             | Ampule 600 mg/4 ml<br>Film tablete 300 mg, 600 mg                                                                           | Odrasli 4x150-450 mg/dan<br>Deca 8-20 mg/kg dnevno podeljeno u 3-4 doze                                                                    | 10-14 dana<br>Alternativna terapija                                             |
| Sulfametoksazol trimetoprim- | Tablete 400 mg+80 mg<br>Sirup (200 mg+40 mg)/5 ml<br>Ampule 400mg/5ml+80mg/5 ml)                                            | Odrasli 2x1-2 tablete<br>Deca 40mg+8mg /kg/dan u 2 doze                                                                                    | 10-14 dana<br>Alternativna terapija                                             |
| Doksiciklin                  | Kapsule 100 mg<br>Tablete za oralnu suspenziju 100 mg                                                                       | Odrasli 1-2x100mg<br>Deca starija od 12 godina 2,2 mg/kg/dan u 1 dozi                                                                      | 10 dana<br>Alternativna terapija                                                |
| Rifampicin                   | Tvrda kapsula 300 mg                                                                                                        | Odrasli 2x300 mg                                                                                                                           | 10 dana<br>Alternativna terapija                                                |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova  
STAC – napomena prema Listi lekova

## ZAGNOJ, ČIR I GRUPA ČIREVA KOŽE L02

Furunkul je duboka, nekrozantna piokokna infekcija kože koja počinje od folikula dlake i širi se u derm i subkutano tkivo. U pitanju je perifolikularni apsces koji ima tendenciju ka centralnoj nekrozi i supuraciji. Karbunkul je veći i dublji apsces koji se sastoji od grupe furunkula koji se brojnim sinusima dreniraju na površinu kože. Regionalni limfni čvorovi su najčešće uvećani i bolno osetljivi. Moguća je febrilnost, malaksalost, čak i prostracija. Najčešće se javlja kod starije dece i odraslih. Izazivač je najčešće *S. aureus*, ali se definitivna dijagnoza postavlja uzrokovanjem brisa i mikrobiološkom analizom Recidivantna pojava većeg broja furunkula naziva se furunkuloza. Predisponirajući faktori su pothranjenost, anemija i druga hematološka oboljenja, atopijski dermatitis, dijabetes, gojaznost, primena imunosupresivne terapije, hronična kolonizacija *S. aureus*. Najčešća mesta kolonizacije su nosna sluznica i perinealna regija, a najčešće izloženi ovoj kolonizaciji su zdravstveni radnici i dugotrajno hospitalizovane osobe.

**Pre uvođenja terapije uraditi kulturu i osetljivost.** Osnovna, početna, empirijska terapija je sistemska antistafilokokna terapija (penicilini rezistentni prema penicilinazi - cloxacillin, cefalosporini, makrolidi, vankomicin, fluorohinoloni (ciprofloksacin, ofloksacin), uz lokalnu obradu lezije, kao što su: topli ili alkoholni oblozi, incizija i drenaža fluktuantne lezije, primena antiseptičkih sredstava i antibiotskih masti.

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u LOKALNOJ terapiji furunkula i karbunkula**

| Generički naziv leka       | Farmaceutski oblik | Dnevna doza                                              | Trajanje terapije       |
|----------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|
| Mupirocin *                | Mast               | Spolja<br>Intranazalno kod<br>asimptomatskih<br>nosilaca | 7-14 dana<br>Lek izbora |
| Fusidinska kiselina        | Mast 2%            | Spolja, na<br>promenu                                    | 7-14 dana               |
| Bacitracin + neomicin      | Mast               | Spolja                                                   | 7-14 dana               |
| Gentamicin                 | Mast 1%            | Spolja, 3 - 4 puta<br>dnevno, na<br>obolelo mesto        | 7-14 dana               |
| Hloramfenikol <sup>§</sup> | Mast               | spolja                                                   | 7-14 dana               |
| Retapamulin *              |                    | spolja                                                   | 7-14 dana               |
| Hydrogen peroxide *        | Krem               | spolja                                                   | 7-14 dana               |

<sup>§</sup>Primena van indikacije (off-label).

\* Nije registrovan u Srbiji

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u SISTEMSKOJ terapiji furunkula i karbunkula, uključujući i sekundarnu infekciju**

| Generički naziv leka             | Farmaceutski oblik                                                                                                                                         | Dnevna doza                                                                                                                                   | Trajanje terapije |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Cefaleksin                       | Tvrde kapsule od 250 mg i 500 mg<br>Prašak ili granule za oralnu suspenziju: Sirup 250 mg/5 ml (ukupno 100ml rastvara koji se rastvara <i>ex tempore</i> ) | Odrasli 4x500mg<br>Deca 25-50 (mg/kg/dan podeljeno u 2-4 doze; Najčešće na 8 h; Maksimalno 100 mg/kg/dan;<br>Maksimalna doza za decu: 4 g/dan | 7-10 dana         |
| Amoksisicilin + klavulanska kis. | Tablete 1000 mg+200 mg<br>Tablete 875+125 mg<br>Sirup 375 mg/5 ml, 625 mg/5 ml<br>Sirup (400 mg+57 mg)/5 ml                                                | Odrasli 3x500mg ili 2x875mg amoksisicilina<br>Deca 25-45 mg/kg/dan u 2-3 doze                                                                 | 7-10 dana         |
| Eritromicin                      | Film tablete 250 mg, 500 mg<br>Tablete 500 mg<br>Sirup 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml                                                                            | Odrasli i deca preko 8 godina 4x250-500mg<br>Deca mlađa od 8 godina 30-50 mg/kg/dan u 4 doze                                                  | 7-10 dana         |
| Azitromicin                      | Kapsule 250 mg<br>Tablete 125 mg, 500 mg<br>Film tablete 500 mg<br>Sirup 2 g/60 ml, 100 mg/5 ml                                                            | Odrasli 1x250-500mg<br><br>Deca 5-10 mg/kg/dan                                                                                                | 3-6 dana          |
| Klaritromicin                    | Tablete 250 mg, 500 mg<br>Film tablete 250 mg, 500 mg<br>Sirup 125 mg/5 ml                                                                                 | Odrasli i deca starija od 12 godina 250-500 dnevno                                                                                            | 7-14 dana         |
| Cloxacillin                      | Injekcije 500 mg                                                                                                                                           | Odrasli 4x500mg<br>Deca 50-100 mg/dan, u 4 doze                                                                                               | 7 dana            |
| Ciprofloksacin                   | Film tablete 250 mg, 500 mg<br>Ampule 100 mg/10 ml<br>Rastvor za infuziju 100mg/50 ml                                                                      | Odrasli 2x500-750 mg                                                                                                                          | 7-14 dana         |
| Ofloksacin                       | Rastvor za infuziju 100mg/50 ml<br>Ampule 100 mg/10 ml<br>Film tablete 250 mg, 500 mg<br>Tablete 200 mg                                                    | Odrasli 2x400-500 mg<br><br>Izuzetno, deca mlađa od 12 godina 10-20 mg/kg/dan u 2 doze                                                        | 10 dana           |

**Tabela 3. Lekovi koji se koriste kada je uzročnik infekcije MRSA**

| <b>Generički naziv leka</b>  | <b>Farmaceutski oblik</b>                                                                                     | <b>Dnevna doza</b>                                                    | <b>Trajanje terapije</b>            |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Vankomicin**                 | Prašak ili liofilizat za infuzioni rastvor:<br>500 mg i 1g;<br>Napomena: na listi B, samo za bolničku primenu | Odrasli 2g dnevno u 2-4 doze<br>Deca 10 mg/kg/dan u 2-4 doze          | 10-14 dana                          |
| Linezolid**                  | Rastvor za infuziju 2 mg/ml<br>Film tablete 600 mg                                                            | Odrasli 2x400-600mg i.v. ili p.o.<br>Deca 10 mg/kg/dan u 2-3 doze     | 10-14 dana<br>rezervni antibiotik   |
| Klindamicin-STAC             | Ampule 600 mg/4 ml<br>Film tablete 300 mg, 600 mg                                                             | Odrasli 4x150-450mg<br>Deca 8-20 mg/kg dnevno u 3-4 doze              | 10-14 dana<br>Alternativna terapija |
| Sulfametoksazol trimetoprim- | Tablete 400 mg+80 mg<br>Sirup (200 mg+40 mg)/5 ml<br>Ampule 400mg/5ml+80mg/5 ml)                              | Odrasli 2x1-2 tablete<br>Deca 40mg+8mg /kg/dan u 2 doze               | 10-14 dana<br>Alternativna terapija |
| Doksiciklin                  | Tablete 100 mg<br>Kapsule 100 mg                                                                              | Odrasli 1-2x100mg<br>Deca starija od 12 godina 2,2 mg/kg/dan u 1 dozi | 10 dana<br>Alternativna terapija    |
| Rifampicin                   | Kapsula 300 mg                                                                                                | Odrasli 2x300 mg<br>Deca 10-20 mg/kg/dan, u 2 doze                    | 10 dana<br>Alternativna terapija    |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

## DRUGE LOKALIZOVANE INFEKCIJE KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA - CELLULITIS/ERYSIPELAS L08

Celulitis je bakterijska infekcija kože i potkožnog tkiva. Za razliku od impetiga, celulitis zahvata dublje slojeve kože: derma i hipoderma. Glavni bakterije koje uzrokuju celulitis su Streptokok i Stafilokok, dakle, iste bakterije koje mogu da izazovu impetigo. MRSA (meticilin-rezistentni *Staph. aureus*) može takođe izazvati celulitis. Ponekad, druge bakterije (kao što su *Hemophilus influenzae*, *Pneumococcus*, i *Clostridium spp*) mogu izazvati celulitis.

Celulitis je prilično čest i pogađa ljude svih rasa i uzrasta sa jednakom prevalencijom kod oba pola. Iako se celulitis može javiti u svim uzrastima, najčešći je kod sredovečnih i starijih ljudi.

Erizipel je tip celulitisa kojeg izaziva piogeni streptokok. Promena je obično lako vidljiva, izrazito crvena, iznad ravni kože (indurovan), jasno ograničena i najčešće je veoma bolna. Javlja se ~~često~~ najčešće na potkolenicama ili licu. Kultura ili biopsija promene nije neophodna i dijagnoza se najčešće postavlja na osnovu kliničkog pregleda.

**Klinička slika:** Celulitis se prvobitno javlja na izolovanoj, maloj površini kože. Promena se opisuje kao jasno ograničena topla, bolno osetljiva koža sa otokom i crvenilom.

Pacijent je najčešće febrilan, prenojen, a promenu često prati i limfangitis, kao i regionalna limfadenopatija (otok regionalnih limfnih žlezda).

Celulitis se može razviti bilo gde na telu, ali potkolenica je, po učestalosti, ubedljivo najčešće mesto infekcije (i to najčešće u pretibijalnoj regiji). U posebnim okolnostima, kao što su operacije ili traume, rane na koži najrazličitijeg porekla, celulitis se može razviti i na abdomenu ili bilo gde na trupu. Posebne vrste celulitisa, teže i terapijski zahtevnije su: na licu- periorbitalni i bukalni, a posebno težak je i perianalni celulitis.

Faktori rizika za celulitis jesu defekti kože - hirurški rez, rana, ujedi insekata, zatim postojanje edema ekstremiteta, atletskog stopala (tinea pedis), inflamatorna stanja kože kao što su ekcemi, psorijaza ili oštećenja kože nakon zračne terapije. Pacijenti sa HIV/AIDS infekcijom, pacijenti na hemioterapiji ili na imunosupresivnoj terapiji, osobe sa šećernom bolešću posebno su podložne razvoju celulitisa. Postojanje venske insuficijencije, gojaznost, trudnoća takođe povećavaju rizik od razvijanja celulitisa.

Celulitis nije zarazan, jer je u pitanju infekcija dubljih slojeva kože (derm i hipoderm), a pri tome gornji sloj kože (epiderm) obezbeđuje zaštitu od širenja infekcije na druge osobe. U tom smislu, celulitis se razlikuje od impetiga, u kojima postoji veoma površna infekcija kože i koji je zarazan. Ukoliko postoje bule, bakteriološki bris se uzima sa dna bule.

Diferencijalna dijagnoza celulitisa: *Stasis dermatitis*, *Contact dermatitis*, Tromboflebitis i duboka venska tromboza, Panniculitis, *Erythema migrans*.

**Proгноza celulitisa.** Većina celulitisa se može efikasno tretirati oralnim antibioticima kod kuće. Ponekad hospitalizacija i intravenski antibiotici su potrebni ako oralni antibiotici nisu efikasni. Ako se ne leči pravilno, moguć je nastanak sepse.

**Lečenje.** Trenutno, najveći izazovi u lečenju celulitisa leže u pojavi ne-bolničkih, tzv. *Community acquired* meticilin rezistentnih sojeva stafilokoka (CA-MRSA) za razliku od bolničkih sojeva MRSA. Takođe, zapažena je pojava rezistentnih sojeva streptokoka na antibiotike iz grupe makrolida u poslednjih desetak godina.

Takođe, za sada ne postoji pouzdan algoritam kojim je moguće razlikovati po život opasne infekcije koje zahtevaju hospitalizaciju i promptnu agresivnu terapiju, od slučajeva celulitisa koje je moguće lečiti ambulantno.

**Generalne preporuke:** Ukoliko se sumnja da je celulitis izazvan meticilin osetljivim sojevima stafilokoka, predlaže se primena sledećih antibiotika: klindamicin, dikloksacilin, cefaleksin, doksiciklin, minociklin i trimetoprim-sulfometoksazol. Za MRSA sojeve stafilokoka preporuka je sledeća peroralna terapija: linezolid, klindamicin, doksiciklin, minociklin. Kod formiranja apscesa kod celulitisa, preovlađuje MRSA soj stafilokoka te se u tim slučajevima primenjuju antibiotici navedeni za MRSA sojeve.

**U tabelama 1 i 2 navodi se terapija za različite kliničke prezentacije koje odgovaraju dijagnozi celulitisa kod odraslih**

**Tabela 1. Terapijske preporuke za lečenje celulitisa kod adultnog pacijenta**

| <b>Klinička slika</b>     | <b>Generički naziv leka</b>                                 | <b>Dnevna doza</b>                                     | <b>Uobičajeno trajanje terapije</b> | <b>Napomena</b>                                                                                                                |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erysipelas</b>         | Fenksimetilpenicilin, tablete od 600000 i.j. i 1200000 i.j. | 3-6 miliona i.j. podeljeno u 3 jednake doze            | 10-20 dana                          | Inicijalno se terapija počinje i.v. primenom penicilina G (benzilpenicilin), i to 10 do 20 miliona i.j. prvih tri dana lečenja |
| <b>„Obični“ celulitis</b> | Amoksisicilin, kapsule<br>Dikloksacilin*<br>Cefaleksin      | 3-4,5 g p.o./dan<br>4x500 mg<br>4x500 mg ili 2x1000 mg | 10-20 dana                          | Lek izbora za lečenje impetiga                                                                                                 |

\*Nije registrovan u Srbiji

**Za pacijente sa sumnjom na MRSA celulitis ili pacijentima alergičnim na penicilin ili kod pacijenata sa anafilaktičkim tipom reakcije na penicilin sa znacima teške infekcije ili kod pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju preporučuje se upućivanje na viši nivo zdravstvene zaštite**

**Tabela 2. Specijalne ekspozicije – terapija prema očekivanim mikroorganizmima**

| <b>Klinička slika</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Generičko ime leka</b>            | <b>Farmaceutski oblik leka</b>                                                                                                          | <b>Uobičajeno trajanje terapije</b>                                                  | <b>Napomena-Alternativna terapija</b>                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ljudski ugriz</b> (oralni anaerobi- <i>Bacteroides spp</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Str. Viridans</i> , <i>S. aureus</i> )                                                                | Amoksisicilin + klavulanska kiselina | Film tablete 500 mg + 125 mg 1000 mg + 200 mg;<br>Tablete 875 + 125 mg<br>Sirupi: 125+31.25mg/5 ml; 250+62,5 mg/5 ml i 400 +57 mg/5 ml; | Na 8 sati po jedna film tableta od 500 + 125 mg<br><br>Trajanje terapije: 10-20 dana | Alternativna terapija: penicilin plus cephalexin                                                                                                                                                 |
| <b>Mačji ili pseći ugriz</b> ( <i>Pasteurella</i> , <i>S. Aureus</i> , <i>Neiseria canis</i> , <i>Hemophilus felix</i> , anaerobi...)                                                                                             | Amoksisicilin + klavulanska kiselina | Film tablete 500 mg + 125 mg 1000 mg + 200 mg;<br>Tablete 875 + 125 mg                                                                  | Na 8 sati po jedna film tableta od 500 + 125 mg<br><br>10-20 dana                    | <b>Alternativna terapija</b> moxifloxacin* plus klindamicin                                                                                                                                      |
| <b>Dijabetično stopalo</b> -opasnost po ekstremitet (aerobni gram negativni bacili – <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> ), anaerobi ( <i>Bacteroides spp</i> , <i>Peptococcus</i> ) | Ampicilin + sulbaktam-STAC           | Rastvor za infuziju: 1000 mg ampicilina + 500 mg sulbaktama                                                                             | 3 g i.v na 6 sati<br><br>10-20 dana                                                  | <b>Alternativna terapija:</b> meropenem ili imipenem-cilastatin, clindamycin plus fluorohinolon širokog spektra (ciprofloxacin ili levofloxacin) metronidazol plus fluorohinolon ili ceftriaxone |

STAC – napomena prema Listi lekova

## KONTAKTNI ALERGIJSKI DERMATITIS L23

Kontaktni alergijski dermatitis, *Dermatitis e contactu allergica* (KAD), predstavlja inflamatornu reakciju kože na alergene mehanizmima IV tipa preosetljivosti. Oštećenje epidermalne barijere dovodi do čestih, najčešće bakterijskih superinfekcija koje dodatno pospešuju proces inflamacije, intenziviraju pruritus i pogoršavanju lokalni status. Prevencija zauzima veoma važno mesto kod pacijenata sa *Dermatitis e contactu allergica* i na prvom mestu podrazumeva izbegavanje kontakta sa alergenima na koje je dokazan IV tip preosetljivosti, upotrebu zaštitne opreme (najčešće odgovarajućih rukavica) i redovnu upotrebu emolijentnih sredstava.

**Karakteristike kortikosteroida za opštu terapiju:** Kortikosteroidi ~~iskazuju~~ su antiinflamatorni i imunosupresivni lekovi. Više doze kortikosteroida umanjuju produkciju imunoglobulina od strane B limfocita. U nižim dozama smanjuju produkciju interleukina (IL)-2, glavnog faktora proliferacije aktiviranih T limfocita, smanjuju sekreciju interferona (IFN)-gama i tako utiču na funkciju T limfocita i aktivnost urođeno ubilačkih ćelija (NK ćelija). Kortikosteroidi se ordiniraju u srednjoj i nižoj jutarnjoj dozi tokom 10-15 dana, sa postupnim snižavanjem doze do isključenja. Kortikosteroidni preparati za sistemsku primenu navedeni su u **Tabeli 1**.

**Opšte karakteristike kortikosteroida za lokalnu primenu:** Kortikosteroidni za lokalnu primenu (KLP) utiču na brojne medijatore i ćelije koje učestvuju u nastanku inflamatornog procesa u koži. Smanjuje se broj *Langerhans*-ovih ćelija koje predstavljaju profesionalne antigen prezentujuće ćelije u koži kao i njihov kapacitet za prezentaciju antigena i započinjanje imunskog odgovora T limfocita. KLP smanjuju sekreciju citokina (IL-1, IL-2, IFN-gama, faktora nekroze tumora i dr.) koji su značajni za nastanak i održavanje procesa inflamacije. Kortikosteroidni preparati za lokalnu primenu, primenjuju se 1-2 puta dnevno (prema preporuci proizvođača), najduže tokom jedne do dve nedelje uz obavezan lekarski nadzor. Kortikosteroidni preparati za lokalnu primenu navedeni su u **Tabeli 2**.

**Imunomodulatori:** Takrolimus (FK 506) vezuje se za FK506 vezujući protein koji dalje blokira aktivnosti kalcineurina. Ovo dovodi do prekida transkripcije gena koji kodiraju IL-2 i IL-2 receptor, inhibira produkciju IL-2 i blokira aktivaciju i proliferaciju T ćelija što dovodi do smanjenja produkcije proinflamatornih citokina. Pimekrolimus-mehanizam dejstva pimekrolimu sa je identičan mehanizmu dejstva takrolimusa. Imunomodulatori, takrolimus i pimekrolimus koriste se 1-2 puta dnevno uz obaveznu fotoprotekciju. Imunomodulatori za lokalnu primenu navedeni su u **Tabeli 2**.

**Alitretinoin:** Alitretinoin ostvaruje dejstvo vezujući se za retinoične receptore. Nakon vezivanja za retinoične receptore ispoljava imunomodulatore i antiinflamatorne efekte relevantne za procese inflamacije u koži. Alitretinoin se u terapiji KAD koristi u dozi od 10 i 30 mg/dn (**Tabela 1**).

**Antihistaminici:** H1 antihistaminici, blokadom H1 receptora dovode do blokade odgovora posredovanog aktivacijom H1 receptora i na taj način inhibiraju oslobađanje medijatora iz mast ćelija i bazofila. Dele se na sedativne i ne sedativne. Antihistaminici se koriste jednom ili više puta dnevno, prema preporuci proizvođača.

**Doksepin** u niskim dozama je efikasan i dobro se toleriše kod pacijenata kod kojih antihistaminici ne daju odgovarajuće rezultate u smanjenju osećaj pruritusa. Dejstvo ostvaruju preko H1 i H2 receptora. Doksepin se u terapiji KAD koristi u nižim dozama (10/mg/dan). Lekovi koji se koriste za ublažavanje pruritusa nalaze se u **Tabeli 1**.



**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u opštoj terapiji KAD - Sistemska terapija**

| Grupa lekova<br>generički naziv leka                                                                                                      | Farmaceutski<br>oblici                                                                                                                                     | Standardna<br>dnevna doza                                    | Uobičajeno<br>trajanje<br>terapije | Napomena                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kortikosteroidi za opštu primenu                                                                                                          |                                                                                                                                                            |                                                              |                                    | Kod<br>diseminovanih<br>oblika, koji<br>zahvataju veću<br>površinu kože                      |
| Metilprednizolon                                                                                                                          | Ampule 20 i 40<br>mg<br><br>Tablete 4, 8, 16<br>mg                                                                                                         | 0,5 mg/kg/dan<br>i.m. ili i.v.<br>Preračunato u<br>prednizon | 10-15 dana                         |                                                                                              |
| Deksametazon                                                                                                                              | Ampule 4 mg<br>Tablete 0,5 mg                                                                                                                              | 0,5 mg/kg<br>/danPreračunato<br>u prednizon                  | 10-15 dana                         |                                                                                              |
| Prednizon                                                                                                                                 | Tablete 20 mg                                                                                                                                              | 0,5 mg/kg /dan                                               | 10-15 dana                         |                                                                                              |
| Antihistaminici                                                                                                                           |                                                                                                                                                            |                                                              |                                    | Koriste se i dalje<br>u terapiji kod<br>CAD, iako je<br>dejstvo na<br>pruritus<br>ograničeno |
| Sedativni: Hloropiramin                                                                                                                   | Ampule 20 mg/ml                                                                                                                                            | 1-2 dnevno                                                   | 7 dana                             |                                                                                              |
| Nesedativni<br>1. Loratadin<br>2. Desloratadin<br>3. Levocetirizin-<br>dihidrohlorid<br>4. Cetirizin-<br>dihidrohlorid<br>5. Feksofenadin | Tablete 10 mg,<br>sirup<br>Tablete 10 mg,<br>sirup<br>Tablete 10 mg,<br>sirup 5mg/5ml<br><br>Tablete 10 mg<br><br>Film tablete 60<br>mg, 120 mg, 180<br>mg | 1x1                                                          | 10-15 dana                         |                                                                                              |
| Triciklični antidepresivi:<br>Doksepin *                                                                                                  | Kapsule 10 mg                                                                                                                                              | 1x1                                                          | 2 nedelje                          |                                                                                              |
| Retinoidi Alitretinoin *                                                                                                                  | Kapsule 10mg                                                                                                                                               |                                                              | 1 mesec                            |                                                                                              |

\*Nije registrovan u Srbiji

**Tabela 2. Lekovi koji se u lokalnoj terapiji KAD – Lokalna terapija**

| Grupa lekova<br>generički naziv leka                     | Farmaceutski<br>obici | Standardna<br>dnevna doza | Uobičajeno trajanje<br>terapije |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Kortikosteroidi i njihove kombinacije sa drugim lekovima |                       |                           |                                 |
| Betametazon                                              | Krem, mast            | Spolja,<br>2xdnevno       | 10-15 dana                      |
| Betametazon + gentamicin                                 | Krem, mast            | Spolja,<br>2xdnevno       | 10-15 dana                      |
| Betametazon+gentamicin+klotrimazol*                      | Krem, mast            | Spolja,<br>2xdnevno       | 10-15 dana                      |
| Alklometazon                                             | Krem, mast            | Spolja,<br>2xdnevno       | 10-15 dana                      |
| Mometazon                                                | Krem, mast            | Spolja,<br>2xdnevno       | 10-15 dana                      |
| Hidrokortison                                            | Mast                  | Spolja,<br>2xdnevno       | 10-15 dana                      |
| Imunomodulatori –inhibitori kalcineurina                 |                       |                           |                                 |
| 0,1% Pimekrolimus***                                     | Krem 0,1%             | Spolja, 1-<br>2xdnevno    | 10-15 dana                      |
| 0,1 i 0,03% Takrolimus***                                | Mast 0,1% i<br>0,03%  | Spolja, 1-<br>2xdnevno    | 10-15 dana                      |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## URTİKARIJA – KOPRIVNJAČA L50

Urtikarija je polietiološko oboljenje posredovano hemijskim medijatorima, od kojih je najvažniji histamin, a koje se karakteriše jasno ograničenom eritematoznom i eksudativnom papulom ili plakom (urtikom) kao osnovnom promenom („kao ožaren koprivom“).

Etiopatogenetski se urtikarije dele na imunološke i neimunološke. Imunološke su najčešće uzrokovane reakcijom preosetljivosti I tipa nakon kontakta sa lekom, infektivnim agensom, konzervansima iz hrane i ostalim alergenima, a ređe i reakcijom preosetljivosti III tipa. Neimunološke urtikarije nastaju direktnim oslobađanjem medijatora iz mastocita pod uticajem lekova, kontrastnih sredstava, hrane, aditiva. Urtikarija može biti provocirana i nizom fizičkih faktora, a može se javiti i u sklopu sistemskih bolesti vezivnog tkiva, malignih tumora itd.

Po definiciji, akutne urtikarije traju do 6 nedelja, a hronične duže od toga. Hronične urtikarije se kod oko 50% pacijenata povlače u toku 6 meseci, ali mogu trajati i godinama.

Angioedem (*Oedema Quincke*) nastaje kada edem zahvati duboki derm i supkutano i submukozno tkivo i najčešće se lokalizuje u zonama sa rastresitim vezivom. Edem larinksa i farinksa može neposredno ugroziti život pacijenta, te zahteva urgentnu terapiju.

### Principi lečenja urtikarija:

1. Izbegavati potencijalne trigere:

- Obustaviti upotrebu suspektnog leka i, ukoliko je neophodno, zameniti ga lekom iz druge hemijske grupe.
- Eliminirati ostale suspektne uzročnike i provocirajuće faktore (dijeta bez konzervansa, lečenje infekcije ukoliko je prisutna)

2. H1 antihistaminici su terapija prvog reda i često su dovoljni kod lakših oblika akutne i hronične urtikarije. Terapija započinje nesedativnim antihistaminicima (loratadin, desloratadin, feksofenadin, cetirizin), kojima se mogu dodati i sedativni (npr. hlorpiramin), kao i H2 antihistaminici (ranitidin, cimetidin)

3. Sistemske kortikosteroide - daju se kratko i samo kod generalizovanih oblika

4. U slučaju terapijskog neuspeha, kod hroničnih urtikarija se može pokušati sa povećanjem doze H1 antihistaminika, do 4 x više od standardne, kao i sa uvođenjem omalizumaba, montelukasta, ciklosporina, doksepina, kolhicina, dapsona, plazmafereze, fototerapije.

5. Lečenje angioedema, slično terapiji anafilaktičnog šoka, podrazumeva primenu adrenalina, parenteralnu primenu antihistaminika (H1 i H2) i velikih doza glukokortikoida, uz monitoring vitalnih funkcija.

**Tabela 1 - Neki antihistaminici koji se koriste u terapiji koprivnjače**

| <b>Sedativni</b>   |                               |                               |                          |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| <b>Lek</b>         | <b>Farmaceutski oblik</b>     | <b>Standardna dnevna doza</b> | <b>Trajanje terapije</b> |
| Hlorpiramin        | ampula 20 mg/ml               | 1-3 x 20mg                    | Do sanacije promena      |
| <b>Nesedativni</b> |                               |                               |                          |
| <b>Lek</b>         | <b>Farmaceutski oblik</b>     | <b>Dnevna doza</b>            | <b>Trajanje terapije</b> |
| Loratadin          | tableta 10 mg<br>sirup 1mg/ml | 1 x 10mg                      | Do sanacije promena      |
| Desloratadin***    | tableta 10 mg<br>sirup 1mg/ml | 1 x 5mg                       | Do sanacije promena      |
| Cetirizin***       | tableta 10 mg                 | 1 x 10mg                      | Do sanacije promena      |
| Levocetirizin***   | tableta 5 mg<br>sirup 1mg/ml  | 1 x 5mg                       | Do sanacije promena      |
| Feksofenadin*      | tableta 60, 120 i 180 mg      | 180 mg                        | Do sanacije promena      |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

**Tabela 2 - Neki kortikosteroide za opštu primenu koji se koriste u terapiji koprivnjače**

| Lek              | Farmaceutski oblik                       | Standardna dnevna doza   | Trajanje terapije   |
|------------------|------------------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Deksametazon     | ampula 4 mg<br>tableta 0,5 mg            | 0,5-1 mg/kg u prednizonu | Do sanacije promena |
| Metilprednizolon | ampula 20 i 40 mg<br>tableta 4,8 i 16 mg | 0,5-1 mg/kg u prednizonu | Do sanacije promena |
| Prednizon        | tableta 5 i 20 mg                        | 0,5-1 mg/kg u prednizonu | Do sanacije promena |

## EGZANTEM T78.4, L50.9

Egzantemi su generalizovane kutane erupcije koje nastaju naglo, a raspoređene su simetrično. Predstavljaju najčešće kutane reakcije na lekove. Morfološki mogu biti skarlatiniformni, morbiliformni, rozeoliformni i makulo-papulozni. Po pravilu se povlače spontano, nakon oko 2 nedelje.

### Principi lečenja egzantema:

1. Obustaviti upotrebu suspektog leka i, ukoliko je neophodno, zameniti ga lekom iz druge hemijske grupe
2. H1 antihistaminici, kao kod akutne urtikarije
3. Lokalni kortikosteroidi - daju se kratko i kod blažih oblika
4. Sistemske kortikosteroide - daju se kod generalizovanih oblika

**Tabela 1 - Neki antihistaminici**

| Sedativni        |                               |                        |                              |
|------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------------|
| Lek              | Farmaceutski oblik            | Standardna dnevna doza | Uobičajeno trajanje terapije |
| Hloropiramin     | ampula 20 mg/ml               | 1-3 x 20mg             | 7-14 dana                    |
| Nesedativni      |                               |                        |                              |
| Lek              | Farmaceutski oblik            | Standardna dnevna doza | Uobičajeno trajanje terapije |
| Loratadin        | tableta 10 mg<br>sirup 1mg/ml | 1x 10mg                | 7-14 dana                    |
| Desloratadin***  | tableta 10 mg<br>sirup 1mg/ml | 1x 5mg                 | 7-14 dana                    |
| Cetirizin***     | tableta 10 mg                 | 1x 10mg                | 7-14 dana                    |
| Levocetirizin*** | tableta 5 mg<br>sirup 1mg/ml  | 1x 5mg                 | 7-14 dana                    |
| Feksofenadin*    | tableta 60, 120 i 180 mg      | 180 mg                 | 7-14 dana                    |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

**Tabela 2 - Neki kortikosteroidi za opštu primenu**

| Lek | Farmaceutski oblik | Dnevna doza | Trajanje terapije |
|-----|--------------------|-------------|-------------------|
|-----|--------------------|-------------|-------------------|

|                  |                                          |                             |           |
|------------------|------------------------------------------|-----------------------------|-----------|
| Deksametazon     | ampula 4 mg<br>tableta 0,5 mg            | 0,5-1 mg/kg u<br>prednizonu | 7-14 dana |
| Metilprednizolon | ampula 20 i 40 mg<br>tableta 4,8 i 16 mg | 0,5-1 mg/kg u<br>prednizonu | 7-14 dana |
| Prednizon        | tableta 5 i 20 mg                        | 0,5-1 mg/kg                 | 7-14 dana |

## UJED ILI UBOD NEOTROVNIH INSEKATA I DRUGIH NEOTROVNIH ARTROPODA W57, X23

Ove reakcije su lokalne, toksične ili alergijske prirode, i najčešće spontano prolaze. Izraženije reakcije, sa većim edemom tkiva, mogu nastati nakon uboda komarca, pčele, ose, mrava, stršljena, i slično.

U lečenju blažih lokalnih reakcija ordiniraju se topikalni kortikosteroidi, dok se u terapiji izraženijih reakcija ordiniraju H1 antihistaminici sa ili bez kortikosteroida. Lečenje traje kratko, najčešće 5-7 dana. U prevenciji recidiva pacijentima se savetuje preventivna zaštita od ujeda garderobom i repelentima.

Nakon uboda ili ujeda insekta kod određenih osoba može doći do sistemske reakcije preosetljivosti I tipa, odnosno do anafilaktičke reakcije, pa i šoka. Ovi pacijenti zahtevaju urgentnu terapiju po principima lečenja anafilaktičkog šoka.

**Tabela 1 - Neki kortikosteroidi za opštu primenu**

| Lek              | Farmaceutski oblik                       | Dnevna doza                   | Trajanje terapije |
|------------------|------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Deksametazon     | ampula 4 mg<br>tableta 0,5 mg            | 0,3-0,5 mg/kg u<br>prednizonu | 5-7 dana          |
| Metilprednizolon | ampula 20 i 40 mg<br>tableta 4,8 i 16 mg | 0,3-0,5 mg/kg u<br>prednizonu | 5-7 dana          |
| Prednizon        | tableta 5 i 20 mg                        | 0,3-0,5 mg/kg                 | 5-7 dana          |

**Tabela 2 - Neki antihistaminici**

| Sedativni        |                               |             |                   |
|------------------|-------------------------------|-------------|-------------------|
| Lek              | Farmaceutski oblik            | Dnevna doza | Trajanje terapije |
| Hloropiramin     | ampula 20 mg/ml               | 1 x 20mg    | 5-7 dana          |
| Nesedativni      |                               |             |                   |
| Lek              | Farmaceutski oblik            | Dnevna doza | Trajanje terapije |
| Loratadin        | tableta 10 mg<br>sirup 1mg/ml | 1 x 10mg    | 5-7 dana          |
| Desloratadin***  | tableta 10 mg<br>sirup 1mg/ml | 1 x 5mg     | 5-7 dana          |
| Cetirizin***     | tableta 10 mg                 | 1 x 10mg    | 5-7 dana          |
| Levocetirizin*** | tableta 5 mg<br>sirup 1mg/ml  | 1 x 5mg     | 5-7 dana          |
| Feksofenadin*    | tableta 60, 120 i 180 mg      | 180 mg      | 5-7 dana          |

**Tabela 3 - Neki lokalni kortikosteroidi i njihove kombinacije sa drugim lekovima**

| <b>Lek</b>                              | <b>Farmaceutski oblik</b> | <b>Dnevna doza</b> | <b>Trajanje terapije</b> |
|-----------------------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------------|
| Triamcinolon*                           | krem, mast, gel           | 2xdnevno           | 5-7 dana                 |
| Dezoksimetazon                          | krem, mast                | 2xdnevno           | 5-7 dana                 |
| Betametazon                             | krem, mast, losion        | 2xdnevno           | 5-7 dana                 |
| Betametazon + gentamicin                | krem, mast                | 2xdnevno           | 5-7 dana                 |
| Betametazon + gentamicin + klotrimazol* | krem, mast                | 2xdnevno           | 5-7 dana                 |
| Aklometazon*                            | krem, mast                | 2xdnevno           | 5-7 dana                 |
| Mometazon                               | krem, mast                | 2xdnevno           | 5-7 dana                 |
| Hidrokortizon                           | mast                      | 2xdnevno           | 5-7 dana                 |

\*Nije registrovan u Srbiji

## **DIJAGNOSTIKA I LEČENJE DOBROĆUDNIH PROMENA U DOJKAMA**

## DOBROĆUDNE PROMENE U DOJKAMA N60

Benigne bolesti dojke su češće kod mladih žena nego kod žena u menopauzi. Rak dojke kod žena mlađih od 40 godina javlja se u oko 6,5% slučajeva, a kod žena mlađih od 35 godina bez pozitivne porodične anamneze dijagnostikuje se u manje od 3% slučajeva, dok je kod žena mlađih od 30 godina učestalost manja od jednog procenta. Trećina slučajeva raka dojke javlja se kod žena mlađih od 50 godina.

Svakom kliničkom pregledu treba da prethodi razgovor sa bolesnikom tokom kojeg se doznaju činjenice neophodne za postavljanje ispravne dijagnoze i procenu prognoze bolesti. Pravilo koje ne treba zaboraviti ni u slučaju tumora dojke jeste da bolesniku uvek treba verovati.

Klinički pregled dojke mogu da obavljaju lekari na primarnom i sekundarnom nivou zdravstvene zaštite u koliko su adekvatno edukovani. Kod postojanja bilo kakve sumnje na malignitet na osnovu kliničkog i dijagnostičkog pregleda pacijente treba uputiti na viši nivoo zdravstvene zaštite. Pregled treba da obavi iskusan hirurg, specijalizovan u hirurgiji raka dojke ili doktor druge specijalnosti kome je patologija dojke najuža oblast rada i koji će pregled obaviti bolje od bolesnice.

Pregled je najbolje obaviti između sedmog i desetog dana od prvog dana menstrualnog ciklusa kod žena koje nisu u menopauzi.

### **Anamneza**

Anamneza sadašnje bolesti uzima se hronološki, od pojave prvih simptoma i znakova, do dana pregleda. Ukoliko postoji tumor u dojci, treba saznati vreme proteklo od otkrivanja do pregleda, odrediti eventualno uvećanje volumena i brzinu rasta tumora.

Ličnom anamnezom saznaje se o stanju ili bolestima koje su mogle da prethode sadašnjoj, ali se istovremeno saznaje opšte stanje zdravlja kako bi se isključili ili predupredili eventualni rizici tokom potencijalnog hirurškog i drugih vidova lečenja.

Ukoliko se sumnja na rak dojke, ciljano treba tražiti poznate *faktore rizika*.

**Starost.** – Rak dojke češće se javlja kod starijih od 40 godina.

**Genetske predispozicije.** – Postojanje zloćudnih tumora dojke u porodici po uzlaznoj i/ili bočnoj liniji (bake, majka, sestre, deca, tetke) može da ukaze na nasledni rak dojke a prisustvo BRCA1 i 2 gena u perifernoj krvi da ga potvrdi.

**Hormonski – hiperestrogenizam.** – Rak dojke je hormono-zavisni tumor i visok nivo estrogena u krvi predstavlja ozbiljan faktor rizika:

- rana menarha, prva menstruacija pre dvanaeste godine, smatra se faktorom rizika,
- kasna menopauza, posle 52. ili 55. godine života zbog produženog dejstva estrogena povećava rizik,
- nerađanje ili prvi porođaj posle trideset pete godine nose povišen rizik za rak dojke, kao i nedojenje,
- dugotrajna, duže od 10 godina, upotreba esto-progestativa (kontraceptiva) takođe povećava rizik od raka dojke,
- hormonska supstitucija estrogenima u menopauzi jedan je od najozbiljnijih faktora rizika

**Gojaznost.** – To je jedan od faktora rizika, bilo da se radi o gojaznosti posle menopaze ili uopšte tokom života, odnosno od rođenja.

**Histološki faktori rizika.** – Ukazuju na to da prisustvo prekancerskih lezija u dojci, dokazanih prethodnim biopsijama, kao što su atipična epitelna hiperplazija i intrakanalikularni papilomi povećavaju rizik od dobijanja raka dojke.



**Lokoregionalna radioterapija.** – Ozbiljan je faktor rizika za dobijanje raka dojke, posebno kada je zid grudnog koša zračen pre desete godine života (u terapijske svrhe, retko akcidentalno ozračivanje).

**Način života.** – Takođe je značajan za nastanak raka dojke;

- zloupotreba alkohola – alkoholizam, povećava rizik od dobijanja raka dojke;
- visok socioekonomski status takođe je vezan sa rakom dojke, jer je on češći u razvijenim zemljama. Žene menadžeri češće boluju od raka dojke, moguće i zbog stresa koji to zanimanje nosi.

## **Fizikalni pregled**

### **Položaj bolesnika**

Pregled bolesnika, svučenog do pojasa, treba uraditi u sedećem, odnosno uspravnom položaju sa rukama spuštenim uz telo a potom podignutim iznad glave, kao i u ležećem položaju. Ležeći položaj omogućava da se tkivo dojke „razlije” preko zida grudnog koša i tako smanji visinski promer žlezdanog tkiva, što olakšava pregled, posebno kada su dojke voluminozne ili hipertrofične.

### **Inspekcija**

Inspekcijom se procenjuje spoljašnji izgled dojki.

Diskretna asimetrija u veličini, volumenu, dojki je normalno stanje. Obično je voluminoznija leva ali nije retkost da desna dojka bude voluminoznija. Izrazita asimetrija u volumenu može da bude posledica asimetričnog rasta normalnog žlezdanog tkiva, posledica hirurške intervencije ili tumora u dojci koji je deformiše ali i povećava volumen. Izrazita asimetrija u veličini zdravih dojki može biti razlog za hiruršku korekciju, ukoliko je pacijentkinja motivisana za to i zahteva simetralizaciju. Inspekcijom se može uočiti i asimetričan venski crtež u koži jedne ili obe dojke kao znak patološke vaskularizacije zloćudnog tumora, neoangiogeneze .

Otok kože dojke sa izgledom kore pomorandže (p’eau d’orange), udružen sa rumenilom ograničenim na deo dojke ili je zahvata u celini, upućuju na rak dojke u evolutivnoj fazi. Ovakav izgled dojke može postaviti diferencijalno dijagnostički problem sa zapaljenskim procesom neinfektivne prirode najčešće bakterijskim, posebno kod mladih žena i tokom dojenja, ali onda nije praćen asimetričnim uvećanjem limfnih nodusa u pazušnoj jami.

### **Palpacija**

Palpiraju se obe dojke, i to svih sedam regija, obe pazušne, obe natključne i potključne jame.

Palpaciju je najbolje otpočeti od natključnih i potključnih jama a potom od suprotne, uslovno zdrave dojke. Palpacijom treba pregledati kompletnu mlečnu žlezdu, ne zaboravljajući njen pazušni produžetak i obod, a zatim pazušnu jama.

Natključne jame pregledaju se vrhovima prstiju, blagim pritiskom prema vratnim mišićima i iza ključne kosti. Palpabilni limfni nodusi u istostranoj natključnoj jami uz postojanje malignog tumora u dojci znak su limfonodalnih N3 metastaza. Potključne jame pregledaju se blagim pritiskom prstiju ispod ključne kosti i preko gornje trećine velikog grudnog mišića te se na taj način mogu pronaći metastaze u limfnim nodusima vrha pazušne jame i/ili između velikog i malog grudnog mišića (Rotter-ovi limfni čvorovi). Metastaze u Roterovim limfnim čvorovima su znak uznapredovalih limfonodalnih metastaza.

Palpira se šakom položenom na dojku prema zidu grudnog koša. Pregled šakom sa najmanje dve trećine prstiju položenih na tkivo dojke omogućava utvrđivanje treće dimenzije potencijalnog tumora ili deformiteta u dojci. Pregled se može obaviti i između prstiju sa ciljem izazivanja pasivne trakcije kože dojke oko tumora.

Kada su dojke voluminozne i ptotične, neophodan je bimanuelni pregled u stojećem, a zatim obavezno i pregled u ležećem položaju.

Ležeći položaj omogućava da se glandularno tkivo razlije preko zida grudnog koša i na taj način smanji visinski promjer mlečne žlezde, što olakšava dijagnostiku i malih tumora u dojci koji se inače ne bi mogli napipati u stojećem položaju. Ovakav položaj neophodan je kod voluminoznih i hipertrofičnih dojki.

Prilikom pregleda pazušne jame njen omotač, fasciju, treba opustiti, opuštanjem grudne muskulature, najbolje kada lekar rukom pridržava podlakticu bolesnika. Vrhovima prstiju treba „ući” prema potključnoj regiji, u vrh pazušne jame. Blagim pritiskom uz zid grudnog koša limfni nodusi se povlače nadole, sve dok im to njihova peteljka dozvoljava, tako da prsti prelaze preko njih. Ovim pregledom treba odrediti približan broj limfnih nodusa, njihov oblik, konzistenciju, veličinu, eventualno srastanje jednih uz druge („paket”) ili njihovu fiksiranost za zid grudnog koša i/ili grudne mišice. „Normalan” izgled pazušnih limfnih nodusa nije garancija da u njima nema metastaza.

Pregled glandularnog tkiva vrhovima prstiju, jagodicama, nekoristan je jer se gubi osećaj trodimenzionalnosti. Pregled vrhom kažiprsta indikovano je u slučaju pojave vlaženja na bradavicu jedne ili obe dojke. Sadržaj iz izvodnih kanalića istiskuje se pritiskom jagodice kažiprsta na kolut oko bradavice dojke ili blagim pritiskom na bradavicu, bočno, između kažiprsta i palca.

Sadržaj iz kanalića dobijen ovim pregledom može biti: sveža, crvena krv, delom hemolizovanacervenobraon ili potpuno hemolizovana, crna u slučaju sangvinirajuće dojke. Bistra ili žućkasta, obilna sekrecija tečnosti se nalazi kod sekretirajuće dojke. Zelenkast sadržaj iz bradavice pojavljuje u sklopu displazne bolesti i obično je obostran. Kap istisnutog sadržaja se uzima na predmetno staklo i priprema za citološki pregled. Izrasline u kanaliću ili proširen kanalić moguće je ispalpirati i kad su milimetarskih dimenzija, jer su najčešće locirani površno, neposredno ispod kože areole i mamile.

Ukoliko je sekrecija obilna, indikovana je galaktografija ili mamarna duktoskopija.

Ukoliko se palpacijom pronade jedan ili više tumora trodimenzijskih promena u dojci, treba odrediti:

- tačan položaj tumora u odnosu na areolu i kvadrant dojke u kome se nalazi,
- udaljenost od areole ili bradavice, najbolje prema zamišljenoj kazaljci na satu, a vrednosti izraziti
- u milimetrima ili centimetrima,
- oblik tumora treba opisati prepoznatljivo, na primer ovalan, reznjevit, nepravilan,
- veličinu tumora treba označiti u sve tri dimenzije, merenjem centimetrom, i beleženjem najvećih
- dijametara,
- konzistencija tumora može biti meka, elastična, tvrda,
- potrebno je opisati površinu tumora i njenu
- odnos tumora prema okolnom žlezdanom tkivu može biti: jasno ili nejasno ograničen, utopljen ili
- urastao u okolno žlezdano tkivo,
- odnos prema podlozi (pokretan u odnosu na grudnu fasciju ili urastao u fasciju ili grudne mišice,
- fiksiran za zid grudnog koša),
- odnos prema površini, koži, koja može biti pokretna, nezahvaćena, pasivno povučena prema tumoru
- ili prorasla tumorom (aktivno angažovana),
- osetljivost (bezbolno/ bolno),
- postojanja fenomena fluktuacije kod makrocista
- stanje regionalnih limfnih nodusa.

Pregled obe dojke treba da bude jednako pedantan jer se u suprotnoj dojci, na koju se bolesnica ne žali, može pronaći novi, potencijalno zloćudi, tumor. Pregledom suprotne pazušne jame traže se moguće ukrštene limfonodalne metastaze ili pak metastaze porekla karcinoma istostrane dojke koji bolesnica ili bolesnik nisu primetili.

Klinički pregled se ne razlikuje kod muškaraca i žena.

Metastaze u limfnim nodusima duž arterije mamarije interne nije moguće palpirati. One se dijagnostikuju kompjuterizovanom tomografijom, nuklearnom magnetnom rezonancijom ili posle provere sentinel limfnih nodusa, patohistološki. Deformitet na spoju rebra i grudne kosti porekla uznapredovalih metastaza duž arterije mamarije interne se praktično ne viđa, ali i na njega treba misliti tokom pregleda. Pregledom obe dojke, i to svih sedam regija, obe pazušne jame, obe natključne i potključne jame određuje se lokoregionalna proširenost raka dojke.

Preciznost fizikalnog pregleda u otkrivanju raka dojke je ograničena jer nema uvek apsolutne razlike u kliničkom izgledu benignog i malignog tumora. Suspektan tumor je tvrde konzistencije, nejasne granice prema okolini i može biti vezan ili fiksiran za kožu i/ili duboku fasciju. Benigni tumor je obično elastične konzistencije, jasno ograničen, pokretan prema okolnom žlezdanom tkivu. Ukoliko se koristi samo fizikalni pregled, dijagnostika malignog tumora je tačna između 60% i 85% slučajeva.

Diferencijalna dijagnostika između benignog i malignog tumora kod mlade žene može predstavljati ozbiljan problem.

Na osnovu anamneze određuje se evolutivna faza bolesti.

Svim pacijentima treba uraditi komplementarne radiološke dijagnostičke preglede, a pacijentima sa tumorom i citološku, a potom i histološku dijagnostiku zavisno od indikacija.

## DOBROĆUDNE PROMENA U DOJKAMA

Dobroćudne promene na dojkama se sastoje iz heterogene grupe promena koje mogu biti palpabilne, nepalpabilne (detektovane nekom od dijagnostičkih procedura) i mikroskopski detektovane nakon biopsije. Prema kriterijumima Duponta, Pagea i Rogersa svi dobroćudni tumori/lezije mogu biti svrstani u tri grupe neproliferativne displazije, proliferativne displazije bez atipije i atipične hiperplazije (**Tabela 1**)

**Tabela 1. Podela dobroćudnih tumora-lezija u dojkama prema kriterijumima**

### **Neproliferativne**

Ciste  
Papilarne apokrine promene  
Kalcifikacije epitelnih ćelija  
Blage, neobične, hiperplazije

### **Proliferativne bez atipije**

Duktalne hiperplazije srednjeg stepena, običnog tipa  
Intraduktalni papilomi  
Sklerozirajuća adenoza  
Fibroadenomi

### **Atipična hiperplazija**

Atipična duktalna hiperplazija  
Atipična lobularna hiperplazija

Zone displazije (mastose) koje su asimetričnog izgleda uz ostale faktore rizika zaslužuju histološku proveru. Eksplorativna hirurgija dojke u slučaju displazije nosi dva problema; pre svega estetski ali i problem intraoperativnog lociranja. Postoje dve mogućnosti: zona displazije je jasno palpabilna, čvrsta i lako se nalazi ili je, pak, difuzna i postoji rizik od odstranjivanja velike količine glandularnog tkiva. U poslednjem slučaju operacija se indikuje na osnovu pozitivnih faktora rizika, čestih bolova u dojkama i zbog zabrinutosti bolesnice, straha od malignog tumora. Ukoliko je displazija ekstenzivna i obostrana, preporučivane su i ekstenzivne operacije u cilju dijagnostike i terapije. Međutim, ovakav pristup zaslužuje diskusiju. Pacijentkinje sa neproliferativnom displazijom i negativnim faktorima rizika nemaju značajno povišen rizik za karcinom dojke u odnosu na opštu populaciju i savetuju se kontrole prema preporukama za skrining. Kod proliferativne displazije bez atipije u odsustvu drugih faktora rizika predlažu se redovne kliničke i godišnje mamografske kontrole. Ukoliko postoji pozitivna porodična anamneza za rak dojke,

pacijentkinji se može ponuditi učešće u kliničkim studijama sa preventivnim lekovima ili novim vidovima skrininga. U nekim zemljama hormonska prevencija (npr. Tamoxifen) je odobrena za žene sa visokim rizikom.

Pacijentkinje sa atipičnom duktalnom ili lobularnom hiperplazijom imaju visok rizik za obolevanje od karcinoma dojke i preporučuje se nekoliko mogućnosti za smanjenje rizika:

- lekovi, na primer Tamoxifen,
- oprezan skrining, često praćenje,
- kliničke studije za prevenciju kod visokorizične populacije.

Sve opcije je potrebno detaljno analizirati radi procene koristi i rizika za pacijenta.

## **FIBROADENOMI**

Fibroadenomi su dobroćudni solidni tumor koji su sastavljeni od stromalnih i epitelnih elemenata. Posle karcinoma, ovi tumori su drugi po učestalosti, i najčešće se javljaju kod žena mlađih od 30 godina. Oni su palpatorno tvrdi, pokretni, i mogu biti lobulirani. Gigantski fibroadenomi su većeg promera, čak i preko 5 cm. Juvenilni fibroadenomi se javljaju kod mlađih pacijenata i adolescenata i obično imaju izraženiju celularnost od običnih fibroadenoma. Udruženost fibroadenoma i atipične duktalne ili lobularne hiperplazije je opisana u 0.81% u studiji koja je uključila preko 2000 pacijenata. Udruženost fibroadenoma i karcinoma je retka i ukoliko ona postoji u 50% slučajeva će se raditi o LCIS, u 35% infiltrativni karcinomi i 15% intraduktalni karcinomi. U više od polovine slučajeva oko ovakvih tumora, fibroadenoma, postoji i zona malignog tkiva. Prognoza kod pacijenata kod kojih je karcinom nađen u sklopu fibroadenoma je odlična. U slučaju postojanja sumnje na zloćudnost svakog pacijenta treba uputiti u referentnu ustanovu.

## ENDOKRINOLOGIJA

## DIJABETES

### TIP 1 DIJABETESA E10

- Medikamentna terapija u tipu 1 dijabetesa se sastoji isključivo od terapije insulinom koja se može primenjivati u 2 vida: (a) intenzivirana konvencionalna terapija (IKIT) (3 i više, po pravilu 4 dnevne doze), (b) kontinuirana supkutana insulinska infuzija (KSII) uz pomoć spoljne portabilne insulinske pumpe.
- Transplantacija endokrinog pankreasa, kao transplantacija celog ili segmenta pankreasa ili ostrvaca endokrinog pankreasa se uvodi, pod definisanim uslovima, u kliničku praksu terapije tipa 1 dijabetesa.
- Intenzivirana konvencionalna insulinska terapija (IKIT, 3 ili više, po pravilu 4 doze insulina/dan) pomoću pen brizgalica je osnovni vid terapije koji se po pravilu uvodi u svakog pacijenata sa tipom 1 dijabetesa
- Terapiju kontinuiranom supkutanom insulinskom infuzijom (KSII) pomoću spoljne portabilne pumpe treba primeniti u slučaju neuspeha IKIT u sledećim uslovima:
  - nezadovoljavajuća kontrola glikemije na IKIT u periodu dužem od 6 meseci uprkos pokušaja podešavanja terapijskog režima, a naročito uz dodatno prisustvo rekurentnih hipoglikemija, neprepoznavanja hipoglikemija, izrazite nestabilnosti kontrole glikemije ili rekurentnih ketoacidoza;
  - nezadovoljavajuća kontrola glikemije na IKIT u planiranom prekonceptcijskom periodu i trudnoći
  - nezadovoljavajuća kontrola glikemije na IKIT u periodu dužem od 6 meseci uprkos pokušaja podešavanja terapijskog režima uz dodatno prisustvo incipijentne nefropatije
  - obezbeđenost preduslova za dugotrajnu bezbednu primenu ovog vida insulinske terapije
- U savremenoj terapiji insulinom treba koristiti samo preparate humanih insulina i insulinskih analoga
- Insulinska terapija se započinje, po pravilu, primenom preparata humanih insulina
- Preparati insulinskih analoga imaju prednost u odnosu na preparate humanih insulina u uslovima postojanja rekurentnih, posebno noćnih hipoglikemija i/ili postprandijalnih hiperglikemija;
- Pen brizgalice, sa višekratnim ili jednokratnim punjenjem insulina, treba koristiti u redovnoj primeni svih vidova insulinske terapije zbog povoljnih efekata na preciznost i stabilnost doziranja

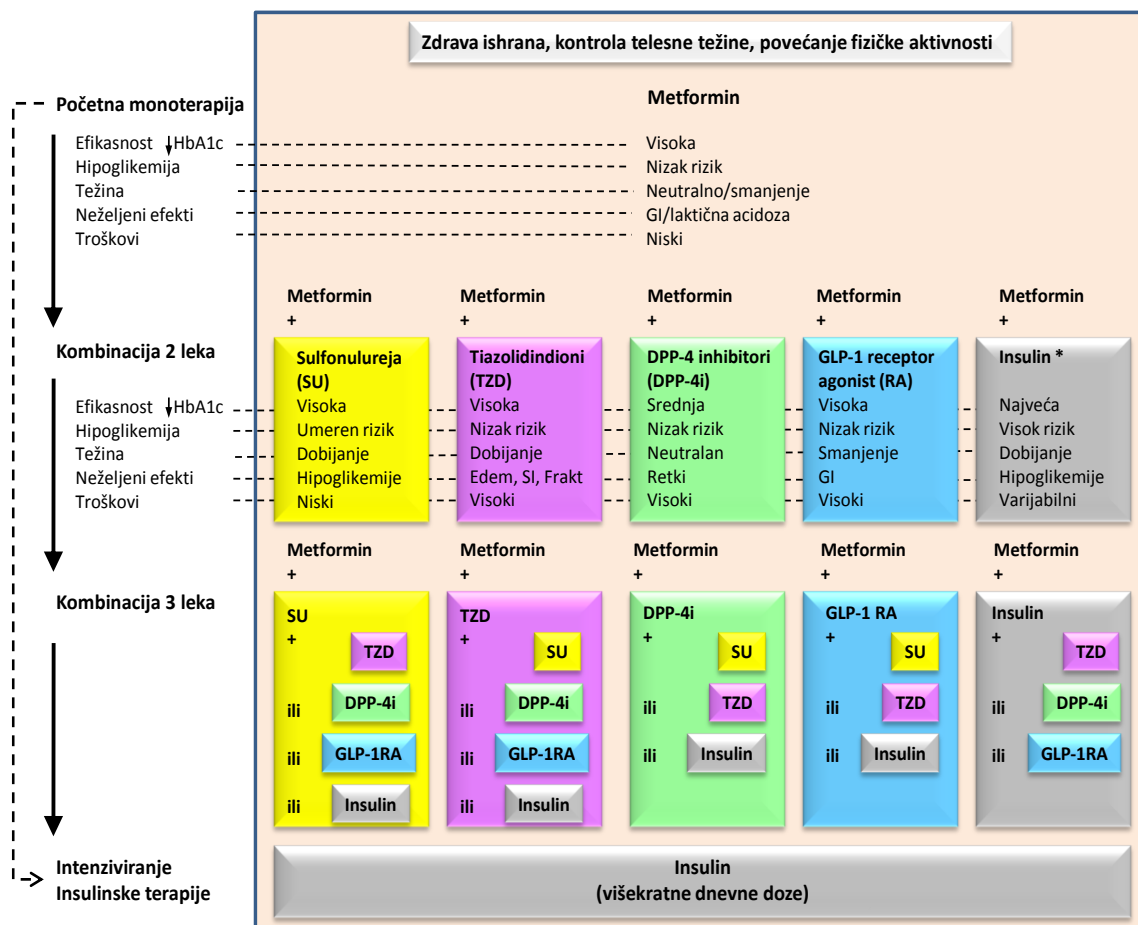
### TIP 2 DIJABETESA E11

- Ako ne postoje ograničenja, metformin je lek izbora za započinjanje medikamentne terapije tipa 2 dijabetesa. Lek se uvodi postepeno (titracija) radi prevencije neželjenih gastrointestinalnih tegoba. Optimalna preporučena doza: 2x1000mg (uz doručak i večeru)
- Ako se na samom početku bolesti registruje **visok nivo HbA1c (> 9,0%), preporučuje se započinjanje terapije kombinacijom oralnih agenasa.**
- Ako na samom početku bolesti **pacijent ima izražene simptome hiperglikemije, uz izuzetno visoke vrednosti glikemija (> 16 mmol/l), ili visok HbA1c (>10,0%), preporučuje se uvođenje insulinske terapije koja može biti privremena.**
- Ukoliko se u periodu od 3 do 6 meseci ne postigne ciljna vrednost HbA1c preporučuje se prelazak na sledeći korak u medikamentnoj terapiji tipa 2 dijabetesa.
- Nakon metformina, ne postoje striktno preporuke koje bi sugerisale način daljeg uvođenja drugih farmakoloških agenasa. Preporučuje se dalje kombinovana terapija sa uvođenjem dodatnih 1–2 agenasa, oralnih ili injektabilnih, u cilju ostvarenja individualnih terapijskih ciljeva uz minimalne neželjene efekte.
- Na kraju, velikom broju pacijenata sa tipom 2 dijabetesa biće neophodna insulinska terapija, bilo samostalno ili u kombinaciji sa drugim farmakološkim agensima, u cilju postizanja terapijskih ciljeva. Insulinska terapija se obično započinje bazalnim insulinom (0.1–0.2j/kgtt, zavisno od nivoa glikemije) a kod pacijenata sa izraženom hiperglikemijom (HbA1c>9%) **naročito postprandijalno, može se**

**razmotriti započinjanje terapije bifaznim insulinima ili dodavanjem prandijalnog insulina pred obrok na osnovu dnevnog profila glikemija.**

- Podešavanje insulinske terapije se odvija na osnovu procene individualnih varijabilnosti glikemija, i zavisno od potreba pacijenta se primenjuje manje fleksibilan pristup, korišćenjem bifaznih insulina, ili više fleksibilan pristup, korišćenjem bazal-plus ili bazal-bolus terapijskog režima.
- Nakon uvođenja insulinske terapije može se produžiti terapija sekretagogima insulina, ukoliko ne dovodi do hipoglikemije

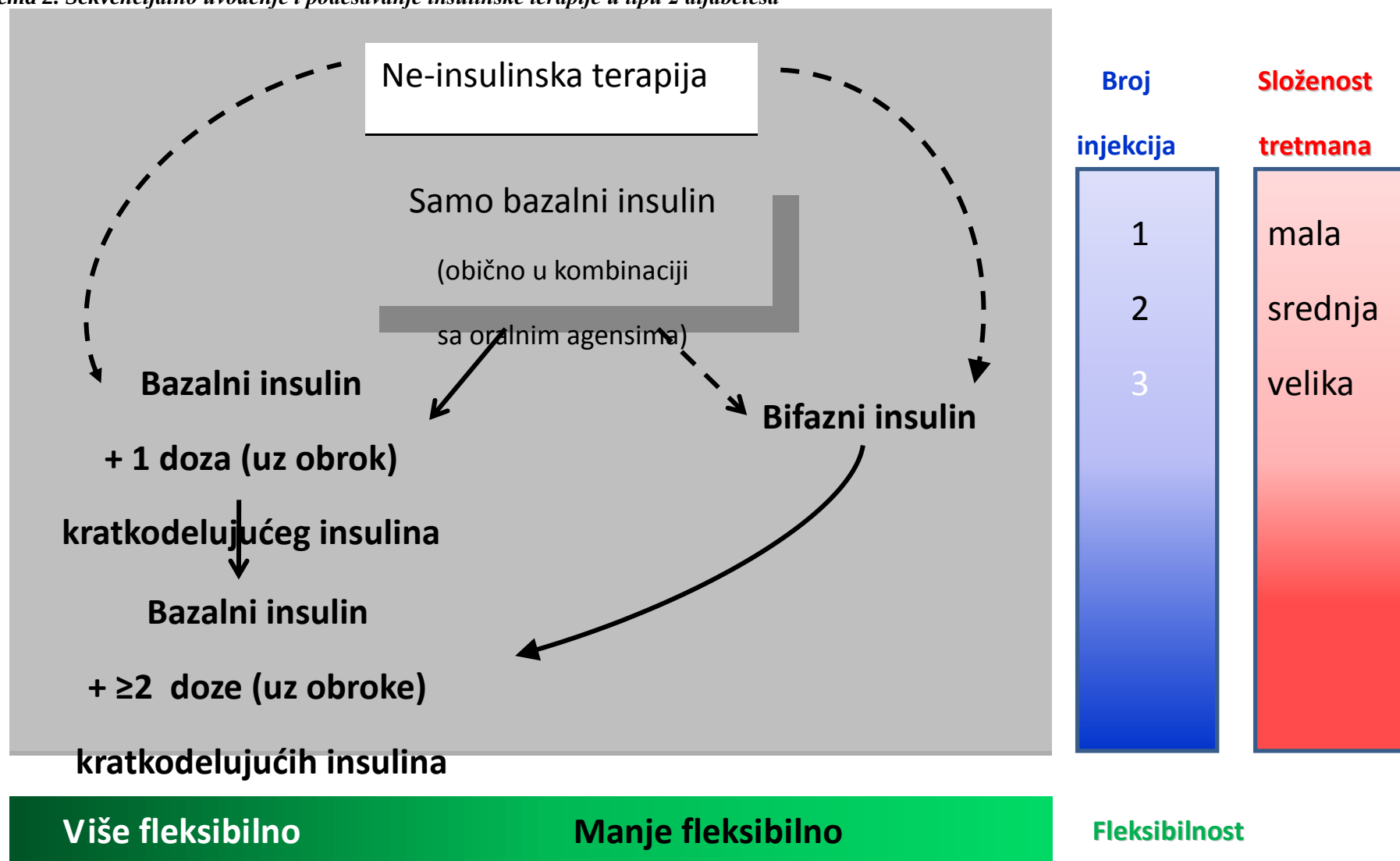
**Shema 1. Uvodjenje i podešavanje terapije antihiperglikemijskim agensima u tipu 2 dijabetesa**



\*

Videti sledeću shemu SI – srčana insuficijencija; Frakt – frakture kostiju

Shema 2. Sekvencijalno uvođenje i podešavanje insulinske terapije u tipu 2 dijabetesa





Detaljno uputstvo dato u Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse Diabetes mellitus iz 2013. godine

Tabela 1. Lekovi (insulini) koji se koriste u terapiji tipa 1 i tipa 2 dijabetesa (svi lekovi su na listi A, analozi sa ograničenjem)

| MKB<br>10<br>Šifra | Grupa<br>lekova                          | Generički naziv<br>leka                                                             | Farmaceutski oblik                                                                            | Dnevna<br>doza | Trajanje<br>terapije            |
|--------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------|
|                    |                                          |                                                                                     |                                                                                               |                |                                 |
| E10,<br>E11        | <b>Humani<br/>preparati<br/>insulina</b> | insulini kratkog dejstva, humani(*)                                                 | uložak, 5 po 3 ml (100i.j./ml) i pen sa uloškom 5 po 3 ml (100i.j./ml)                        | individualno   | doživotno                       |
|                    |                                          | insulin srednje dugog dejstva, humani(*)                                            | uložak, 5 po 3 ml (100i.j./ml) i pen sa uloškom 5 po 3 ml (100i.j./ml)                        | individualno   | doživotno                       |
|                    |                                          | insulin srednje dugog dejstva u kombinaciji sa insulinom kratkog dejstva, humani(*) | uložak, 5 po 3 ml (100i.j./ml) i pen sa uloškom 5 po 3 ml (100i.j./ml)                        | individualno   | doživotno                       |
|                    | <b>Insulinski<br/>analozi</b>            | insulin aspart(*)                                                                   | pen sa uloškom 5 po 3 ml (100i.j./ml) i bočica 10 ml (100 i.j. / 1 ml)                        | individualno   | doživotno                       |
|                    |                                          | insulin lispro(*)                                                                   | uložak 5 po 3 ml (100i.j./ml)                                                                 | individualno   | doživotno                       |
|                    |                                          | insulin glulizin(*)                                                                 | pen sa uloškom 5 po 3 ml (100i.j./ml) i bočica 10 ml (100 i.j. / 1 ml)                        | individualno   | doživotno                       |
|                    |                                          | insulin aspart bifazni (*)                                                          | pen sa uloškom 5 po 3 ml (100i.j./ml)                                                         | individualno   | doživotno                       |
|                    |                                          | insulin lispro bifazni (*)                                                          | uložak 5 po 3 ml (100i.j./ml) i pen sa uloškom 5 po 3 ml (100i.j./ml)                         | individualno   | doživotno                       |
|                    |                                          | insulin glargin(*)                                                                  | pen sa uloškom 5 po 3 ml (100i.j./ml) i uložak 5 po 3 ml (100i.j./ml)                         | individualno   | doživotno                       |
|                    |                                          | insulin detemir (*)                                                                 | pen sa uloškom 5 po 3 ml (100i.j./ml)                                                         | individualno   | doživotno                       |
|                    |                                          |                                                                                     |                                                                                               |                |                                 |
|                    | <b>Glukagon</b>                          | glukagon                                                                            | prašak i rastvarač za rastvor za injekciju; 1mg/mL; napunjen injekcioni špric, 1 po 1 mg/1 ml | individualno   | u slučaju teških hipoglike mija |

(\*)Predlog promena napomene u Listi lekova - Propisivanje na 3 meseca umesto na mesec dana

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji tipa 2 dijabetesa uz napomenu u vezi propisivanja leka na teret RFZO) Trajanje terapije: Višegodišnje, individualno, prema potrebama pacijenta**

| <b>MK B 10 Šifra</b> | <b>Grupa lekova</b>                              | <b>Generički naziv leka</b> | <b>Farmaceutski oblik</b>                                                            | <b>Dnevna doza</b>                                                                                          | <b>Lista lekova</b>                                           |
|----------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| E10, E11             | <b>Metformin</b>                                 | metformin                   | Film tableta, 500, 850 i 1000mg                                                      | 2x1000 mg                                                                                                   | <b>Na listi A</b>                                             |
|                      |                                                  | metformin                   | prašak za oralni rastvor; 500, 850 i 1000mg; kesica                                  | 2x1000 mg (indikovan kod pacijenata koji imaju izražene neželjene efekte pri primeni leka u obliku tableta) | Registrovan u Srbiji, nije na listi                           |
| E11                  | <b>Derivati sulfonilureje</b>                    | glibenklamid                | Tableta, 3,5 i 5 mg                                                                  | Do 15 mg                                                                                                    | Tableta 3,5 mg <b>na listi A</b> ; tableta 5 mg nije na listi |
|                      |                                                  | gliklazid                   | Tableta, 80 mg                                                                       | Do 320 mg                                                                                                   | <b>Na listi A</b>                                             |
|                      |                                                  | gliklazid MR                | tableta sa modifikovanim oslobađanjem; 60mg                                          | Do 120 mg                                                                                                   | <b>Na listi A1</b>                                            |
|                      |                                                  | glimepirid                  | Tableta, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg                                                | Do 6 mg                                                                                                     | <b>Na listi A</b>                                             |
|                      |                                                  | glipizid                    | tableta sa produženim oslobađanjem; 5, 10mg                                          | Do 15 mg                                                                                                    | Registrovan u Srbiji, nije na listi                           |
| E11                  | <b>Tiazolidindioni</b>                           | pioglitazon                 | Tableta, 15, 30 i 45 mg                                                              | Do 45 mg                                                                                                    |                                                               |
| E11                  | <b>Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4)</b> | sitagliptin                 | Film tableta, 25, 50 i 100 mg                                                        | Do 100 mg                                                                                                   |                                                               |
|                      |                                                  | vildagliptin                | Tableta, 50 mg                                                                       | 100 mg                                                                                                      |                                                               |
|                      |                                                  | saksagliptin                | Film tableta, 2,5 i 5 mg                                                             | 5 mg                                                                                                        |                                                               |
|                      |                                                  | linagliptin                 | Film tableta, 5 mg                                                                   | 5 mg                                                                                                        |                                                               |
| E11                  | <b>GLP-1 receptor Agonisti GLP-1 receptora</b>   | eksenatid                   | rastvor za injekciju u penu sa uloškom; 5mcg/doza; pen sa uloškom, 1x1.2mL i 1x2.4mL | 2x10mcg s.c.                                                                                                |                                                               |
|                      |                                                  | liraglutid                  | rastvor za injekciju u penu sa uloškom; 6mg/mL; pen sa uloškom, 2x3mL i 3x3mL        | 1,8 mg s.c.                                                                                                 |                                                               |
| E11                  | <b>Meglitinidi</b>                               | repaglinid                  | Tableta, 0,5 , 1, 2, 4 mg                                                            | Do 16 mg                                                                                                    |                                                               |
| E11                  | <b>Inhibitori alfa-glukozidaze</b>               | akarboza                    | Tableta, 50 i 100 mg                                                                 | 300 mg                                                                                                      |                                                               |

## POREMEĆAJI RADA ŠTITASTE ŽLEZDE

### TIREOTOKSIKOZA-POVEĆANA FUNKCIJA ŠTITASTE ŽLEZDE E 05

U medikamentnoj terapiji hipertiroidizma koriste se **tionamidi**, derivati tiouree koji blokiraju organifikaciju joda i time sprečavaju proizvodnju jodiranih tironina. Dok su povišene vrednosti tiroidnih hormona u cirkulaciji primenjuje se i simptomatska terapija **beta blokatorima** koji ublažavaju efekte hiperaktivnog simpatikusnog nervnog sistema ali u terapijskim dozama ne utiču na proizvodnju tiroidnih hormona.

Na raspolaganju su derivati tiamazola (TMZ) i propiltiouracila (PTU).

Tiamazol ima duži poluvek u cirkulaciji, manje se vezuje za proteine plazme, koncentriše se u štitastoj žlezdi i može se dati u jednoj, nepodeljenoj dnevnoj dozi.

Propiltiouracil ima kraći polivek, oko 90 minuta, u cirkulaciji, vezuje se za belančevine plazme, manje se koncentriše u štitastoj žlezdi i potrebno je da se uzima u više, najmanje dve, podeljenih dnevni doza.

Oba leka prolaze placentu i u mleko i moraju se pažljivo dozirati u trudnoći i laktaciji. Uobičajeno se doza u trudnoći i dojenju podešava da majka bude blago hipertiroidna kako bi se izbegao nepovoljan efekat na štitastu žlezdu ploda. Težinski odnos tiamazola i propiltiouracila je ~ 1:10.

Uobičajeno se lečenje hipertiroidizma počinje sa 30 do 40 mg TMZ dnevno ili sa 300 do 400 mg PTU. Doza se smanjuje uz praćenje kliničkog i laboratorijskog nalaza do najčešće 10 mg TMZ ili 100 mg PTU dnevno. Lečenje traje najmanje godinu dana a najduže 2 godine. Izuzetak je priprema tionamidima za operativno lečenje kada se primenjuju do postizanja eumetaboličnog stanja i pacijent se uputi hirurgu.

| Lek                     | Dnevna doza u početku lečenja | Dnevna doza održavanja |
|-------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Tiamazol tablete        | 30 do 40 mg                   | 5 do 10 mg             |
| Propiltiouracil tablete | 300 do 400 mg                 | 100 mg                 |

U početku terapije, dok su povišene vrednosti tiroidnih hormona u krvi, primenjuju se beta blokatori kao simptomatski lekovi. Uobičajeno se daju 40 do 60 mg propranolola u podeljenim dozama. Kontraindikacija za beta blokatore su opstruktivna bolest pluća, poremećaji sprovođenja i teška kongestivna srčana insuficijencija. Beta blokatori se ukiđaju kada se postigne normalna vrednost tiroidnih hormona u krvi.

### SMANJENE FUNKCIJE ŠTITASTE ŽLEZDE E 03

Cilj terapije hipotiroidizma je potpuna nadoknada hormona koji nedostaju, tiroksina i trijodtironina.

Na raspolaganju je preparat natrijumove soli levogirnog izomera tiroksina, LT4 u vidu tableta. Na našem tržištu postoje oblici od 25, 50, 75, 100, 125 i 150 mcg.

Uobičajena terapijska doza tiroksina za potpunu nadoknadu je 1,5 do 2 mcg po kilogramu telesne težine. Lek se uzima na potpuno prazan stomak, samo sa vodom i najmanje 30 minuta posle leka ne uzimati hranu, piće ili druge lekove na usta. Ako osoba uzima preparate gvođža ili kalcijuma, ne uzimati ih najmanje 2 sata posle preparata tiroksina.

U mladih osoba, muškaraca ispod 40 i žena ispod 50 godina bez komorbiditeta može se početi sa punom dozom supstitucije. U starijih osoba i svih sa anamnezom poremećaja srčane funkcije (ishemijska bolest srca, poremećaji ritma, srčana insuficijencija i sl) počinje se sa najmanjom dozom od 25 mcg LT4 dnevno koja se postepeno povećava po 25 mcg u dvonedeljnim intervalima do potpune doze supstitucije. Ako se u toku podizanja doze pojave ishemijske ili druge kardiološke smetnje doza se vraća na prethodnu na kojoj nije bilo reakcija i ponovo se pokušava povećanje posle dve nedelje.

Samo u slučaju supresivne terapije osoba lečenih od diferentovanog tiroidnog karcinoma, propisuje se doza tiroksina veća od supstitucione kako bi se TSH održavao niskim, oko 0.1 mU/L.

**Detaljno uputstvo dato u Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse Poremećaji rada štitaste žlezde iz 2012. god**

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji**

| <b>MKB<br/>10<br/>Šifra</b> | <b>Generički<br/>naziv leka</b> | <b>Farmaceutski<br/>oblik</b>             | <b>Dnevna doza</b>   | <b>Trajanje terapije</b>                                                                                      |
|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E05                         | Tiamazol                        | Film tableta, 5, 10,<br>20 mg             | 5-40 mg              | 2 god, izuzetak priprema za<br>operaciju, tada do uspostavljanja<br>eumetaboličnog stanja, bez<br>ograničenja |
|                             | Propiltiouracil                 | Tableta, 50 i 100<br>mg                   | 300 do 400 mg        | 2 god, izuzetak priprema za<br>operaciju, tada do uspostavljanja<br>eumetaboličnog stanja, bez<br>ograničenja |
| E03                         | Levotiroksin-<br>natrijum       | Tableta, 25, 50, 75,<br>100, 125, 150 mcg | 1,5 do 2<br>mcg/kgTT | doživotno                                                                                                     |

## POREMEĆAJI METABOLIZMA MASTI I DRUGI POREMEĆAJI MASTI U KRVI E 78

Postojeće preporuke o lečenju lipidskih poremećaja zasnovane su na osnovu utvrđenog broja faktora rizika i procenjenog ukupnog rizika za razvoj budućih fatalnih kardiovaskularnih bolesti (KVB).

### Primarna prevencija KVB

Prema Evropskim preporukama obavezno medikamentno lečenje se uvodi u osoba sa procenjenim rizikom  $\geq 5\%$  i nivoom ukupnog holesterola (h)  $\geq 5$  mmol/l i LDL-h  $\geq 3$  mmol/l.

Takođe se uvodi medikamentno lečenje i u osoba koje nakon tri meseca primene nefarmakoloških mera imaju nivo ukupnog holesterola (Uh)  $< 5$  mmol/l i LDL-h  $< 3$  mmol/l, ali uz rizik koji je i dalje  $\geq 5\%$ . Ciljne vrednosti lečenja su do nivoa Uh  $< 4,5$  mmol/l i LDL-h  $< 2,5$  mmol/l.

### Sekundarna prevencija KVB

Prema evropskim preporukama u sekundarnoj prevenciji KVB neophodno je da se postigne LDL-h  $< 2,5$  mmol/l (opcionally 1,8 mmol/l), a Uh  $< 4,5$  mmol/l.

U ovu kategoriju spadaju osobe sa već postojećom KVB, CVB, pacijenti sa klinički prisutnom perifernom vaskularnom bolešću, aneurizmom abdominalne aorte, karotidnom bolešću, pacijenti sa dijabetesom, kao i pacijenti sa više velikih faktora rizika čiji je 10-godišnji rizik za buduću KV događaj  $> 20\%$ .

Faktori na osnovu kojih se pacijenti mogu svrstati u kategoriju sa veoma visokim rizikom su:

- a. utvrđena KVB i još jedan veći faktor rizika (naročito dijabetes),
- b. utvrđena KVB i postojanje teško i loše kontrolisanog značajnog faktora rizika (naročito pušenje),
- c. utvrđena KVB i postojanje multiplih faktora rizika metaboličkog sindroma (naročito visoki Tg  $\geq 2,26$  mmol/l, sa visokim non HDL-h  $\geq 3,36$  mmol/l i sa niskim HDL-h  $< 1,03$  mmol/l,
- d. pacijenti s akutnim koronarnim sindromom.

Kod ove kategorije bolesnika veoma je važna korekcija svih faktora rizika, a naročito LDL-h.

Medikamentna terapija se primenjuje istovremeno sa terapijskom promenom načina života i ishrane i kada je LDL-h  $> 2,6$  mmol/l.

Za ovu kategoriju bolesnika se kao opcija navodi da je poželjna vrednost za LDL-h  $< 1,8$  mmol/l.

### MEDIKAMENTNO LEČENJE HIPERLIPOPROTEINEMIJA:

#### 1. Izolovana hiperholesterolemija

- Inhibitori HMG CoA reduktaze – statini
- Sekvestranti žučnih kiselina – smole
- Ezetimib
- Derivati nikotinske kiseline (niacin i niaspan)

#### 2. Hipertrigliceridemija s normalnim ili sniženim vrednostima HDL holesterola

- Fibrati
- Niacin, niaspan
- Riblje ulje i omega 3 nezasićene masne kiseline

#### 3. Kombinovane hiperlipoproteinemije: hipertrigliceridemija udružena sa hiperholesterolemijom

- Statini i fibrati
- Statini i niacin
- Fibrati i ezetimib
- Fibrati i niacin
- Sekvestranti žučnih kiselina i drugi hipolipemici

Detaljno uputstvo dato u Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse Lipidski poremećaji iz 2012. god

**Tabela 1. Preporučeni lekovi koji se koriste u terapiji lipidskih poremećaja**  
**Trajanje terapije** Višegodišnje, individualno, prema potrebama pacijenta

| <b>MKB<br/>10<br/>Šifra</b> | <b>Grupa lekova</b>                                     | <b>Generički<br/>naziv leka</b>       | <b>Farmaceutski oblik</b>                                | <b>Dnevna<br/>doza</b> |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------|
| E78                         | <b>Statini*</b>                                         | Simvastatin                           | Film tableta, 10, 20, 30, 40 mg                          | 20-60 mg               |
|                             |                                                         | Pravastatin                           | Film tableta, 10, 20, 40 mg                              | 20-80 mg               |
|                             |                                                         | Atorvastatin                          | Film tableta, 10, 20, 40, 80 mg                          | 10-80 mg               |
|                             |                                                         | Rosuvastatin                          | Film tableta, 5, 10, 20, 40 mg                           | 5-40 mg                |
|                             | <b>Fibrati</b>                                          | Fenofibrat                            | Kapsula, 160 mg                                          | 160 mg                 |
|                             |                                                         | Ciprofibrat                           | Kapsula, 100 mg                                          | 100 mg                 |
|                             | <b>Nikotinska<br/>kiselina***</b>                       | Laropiprant                           | tableta sa modifikovanim<br>oslobađanjem;<br>1000mg+20mg | 1 tbl                  |
|                             | <b>Ezetimib***</b>                                      | Ezetimib                              | tableta; 10mg                                            | 10 mg                  |
|                             | <b>Omega 3<br/>nezasićene<br/>masne<br/>kiseline***</b> | omega-3-<br>kiselina etil<br>estri 90 | kapsula, meka; 1000mg                                    | 2x1000 mg              |

**Napomena:**

\* na A Listi lekova za Dg E78.4 i A1 Listi lekova za Dg: I21 i I63

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## **GASTROENTEROLOGIJA**

## SINDROM POREMEĆENOG VARENJA ILI FUNKCIONALNA DISPEPSIJA K 30

Sindrom poremećenog varenja ili funkcionalna dispepsija predstavlja česti klinički sindrom, koji se karakteriše dugotrajnom perzistentnom ili rekurentnom simptomatologijom gornjeg sprata abdomena, kao što je bol ili osećaj neprijatnosti u epigastrijumu, osećaj punoće, rane sitosti i često osećaj mučnine, nepostojanje organskih abnormalnosti i odsustvo bilo kojeg metaboličkog ili sistemskog oboljenja osnovni su uslovi za postavljanje ove dijagnoze.

Simptomi su najzastupljeniji u radno najaktivnijoj populaciji između 20 i 40 godina.

Hronični stres i drugi pridruženi psihički faktori nisu direktni uzrok ovog poremećaja, ali utiču na pogoršanjem simptoma.

Prema najnovijim Rim III dijagnostičkim kriterijumima pojam poremećenog varenja postoji u dva klinička entiteta:

- epigastrični bolni sindrom i
- postprandijalni distres sindrom.

**Epigastrični bolni sindrom** se definiše kao bol ili osećaj pečenja lokalizovan u epigastrijumu, koji je po intenzitetu umerenog stepena i po učestalosti da se javlja najmanje jedanput nedeljno. Osnovne karakteristike bola u epigastrijumu su: da ima intermitentni karakter, ne prestaje posle defekacije, može biti uzrokovan unosom hrane ili se može smanjiti postprandijalno, ali se može javiti i našte, bol perzistira unazad tri meseca sa početkom simptoma najmanje šest meseci pre postavljene dijagnoze.

**Postprandijalni distres sindrom** se definiše kao prisustvo dispeptičnih simptoma koji su zavisni od unosa obroka i podrazumeva osećaj postprandijalne punoće ili osećaj rane sitosti koja se javlja najmanje nekoliko puta nedeljno posle unosa uobičajene količine hrane i navedena simptomatologija traje minimalno tri meseca sa početkom kliničke slike šest meseci pre postavljene dijagnoze. Postprandijalni simptom može da bude udružen sa osećajem nadutosti u gornjem spratu trbuha, pojavom mučnine i bola u epigastričnom regionu.

### Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Dijagnoza poremećenog varenja se postavlja metodom eliminacije drugih oboljenja: gastroezofagealne refluksne bolesti, oboljenja pankreasa i hepatobilijarnog sistema, funkcionalnog gastrointestinalnog oboljenja koje ne spada u sindrom poremećenog varenja ili se sa njim preklapaju, upotrebu lekova, naročito nesteroidnih antireumatika, steroida, preparata acetilsalicilne kiseline, antagonista kalcijuma i teofilina.

**Alarmni simptomi su indikatori mogućih organskih oboljenja i neophodno je upućivanje pacijenta specijalisti gastroenterologu u roku od 48 h.**

**U alarmne simptome spadaju:**

1. naglo nastala anemija uzrokovana krvarenjem iz digestivnog trakta (unutar poslednjih 10 dana),
2. izraženi nenameran gubitak u telesnoj masi (više od 5% unutar 10 dana),
3. perzistentno povraćanje u poslednjih 10 dana,
4. disfagija i
5. postojanje palpabilne mase u trbuhu.

Kod svih pacijenata potrebno je uraditi testiranje na prisustvo *Helicobacter pylori*.

**Početna strategija u lečenju** poremećenog varenja podrazumeva promenu životnih navika i higijensko dijetetskog režima, odnosno savetuje se ograničavanje unosa veće količine kafe i alkoholnih pića, izbegavanje pušenja i upotrebe nesteroidnih antireumatika i lekova koja sadrže acetilsalicilnu kiselinu.

**Prva terapijska linija u lečenju** ovog sindroma su inhibitori protonske pumpe u trajanju od mesec dana, samostalno primenjeni ili u kombinaciji sa prokinetikom u trajanju od mesec dana. Takođe, savetovati pacijentima da sami, po potrebi, kada se jave simptomi uzimaju lekove i kontrolišu bolest.

U zavisnosti od simptomatologije, pacijenta je potrebno kontrolisati jednom godišnje i ako je moguće pokušati sa smanjenjem doze ili prestankom terapije.



**Ako tegobe i pored lečenja sindroma poremećenog varenja perzistiraju više od 8 nedelja, potrebno je uputiti pacijenta specijalisti gastroenterologu.**

## **GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST ILI GERB K 21**

Gastroezofagealna refluksna bolest ili GERB (Montrealska definicija, 2006) je oboljenje u kome postoji ponavljani refluks sadržaja iz želuca i/ili duodenuma u jednjak, što dovodi do pojave gorušice i/ili regurgitacije.

Tipični simptomi GERB-a su osećaj pečenja ili bol u grudima, koji se širi u vrat, disfagija.

Atipični simptomi su: suv, nadražajni kašalj, astmi slični napadi, laringitis.

Ezofagogastroduodenoskopija nije neophodna kod GERB simptomatologije. Ponavljana endoskopija nije indicirana kod pacijenata sa Barettovim jednjakom bez pojave novih simptoma.

Rendgensko kontrastno snimanje barijumom gastroduodenuma kontraindicirano je kod pacijenata sa GERB-om. Manometrija jednjaka se preporučuje jedino u slučaju preoperativne evaluacije pacijenata sa GERB-om, ali nema značajniju ulogu u dijagnostici ovog oboljenja. Jedina dijagnostička metoda kojom se procenjuje refluksna simptomatologija je ambulantni 24 h pH monitoring jednjaka. Kod pacijenata sa GERB-om nije potrebno raditi testove na *H.pylori*, jer lečenje *H.pylori* infekcije nije deo rutinske terapije refluksne simptomatologije.

**Diferencijalna dijagnoza: koronarna bolest, bronhijalna, alergijska astma, maligniteti bronha, pluća i pleure.**

**Osnovni princip lečenja** podrazumeva primenu odgovarajućeg higijensko dijetetskog režima: elevacija glave u krevetu, smanjenje prekomerne telesne mase, smanjenje količinskog unosa hrane, izbegavanje određenih namirnica koje provociraju refluksne tegobe, prestanak pušenja, izbegavanje kasnih obroka, odnosno obroka 3 h pred spavanje.

**Prva terapijska linija u lečenju** GERB-a predstavlja primena inhibitora protonске pumpe u trajanju od 8 nedelja, 30-60 minuta pre obroka. Kod pacijenata sa parcijalnim odgovorom na uobičajenu dozu IPP preporučuje se dvostruko povećanje doze ili prelazak na drugi inhibitor protonске pumpe.

**Terapija održavanja** se primenjuje kod pacijenata koji imaju kontinuiranu refluksnu simptomatologiju po ukidanju IPP terapije i kod pacijenata sa erozivnim ezofagitisom i Barettovim jednjakom. Za pacijente koji zahtevaju dugotrajnu IPP terapiju, kao i kod osoba kod kojih se terapija primenjuje po potrebi ili povremeno, trebalo bi primeniti najnižu efektivnu dozu.

Endoskopska eksploracija gornjeg sprata digestivnog trakta se preporučuje u slučaju pojave alarmnih simptoma, i kod pacijenata kod kojih postoji visoki rizik od nastanka komplikacija osnovnog oboljenja, što ujedno i predstavlja prelomni momenat kada lekar opšte medicine treba da uputi pacijenta specijalisti gastroenterologu. Disfagija je jedan od važnijih upozoravajućih simptoma i indikacija za ranu endoskopsku dijagnostiku GERB-a radi kontrolisanja pojave mogućih komplikacija.

**Tabela. Preporučena terapija poremećenog varenja i GERB, dijagnoze K 30 i K 21**

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                                         | Dnevna doza K30                             | Dnevna doza K21                                                             | Trajanje terapije |               |
|----------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------|
|                      |                                                            |                                             |                                                                             | K30               | K21           |
| Pantoprazol          | tbl. 20 mg<br>tbl.40 mg                                    | 2x20 mg ili<br>40 mg<br>jednokratno         | 2x20 mg ili<br>40 mg jednokratno<br>(blaži simptomi 20 mg)                  | mesec<br>dana     | dva<br>meseca |
| Lansoprazol*         | caps. 15 mg<br>caps. 30 mg                                 | 30 mg<br>jednokratno ili<br>2x15 mg         | 30 mg jednokratno<br>ili<br>2x15 mg (blaži<br>simptomi 15 mg)ili<br>2x15 mg | mesec<br>dana     | dva<br>meseca |
| Omeprazol*           | caps. 20 mg<br>tbl 40 mg                                   | 2x20 mg ili 40<br>mg<br>jednokratno         | 2x20 mg (40 mg<br>jednokratno) ili 20<br>mg (blaži simptomi)                | mesec<br>dana     | dva<br>meseca |
| Esomeprazol*         | tbl. 20 mg<br>tbl. 40 mg<br>blister 20 mg<br>blister 40 mg | 2x20 mg ili<br>40 mg<br>jednokratno         | 2x20 mg ili<br>40 mg jednokratno                                            | mesec<br>dana     | dva<br>meseca |
| Metoklopramid        | tbl. 10 mg                                                 | 3x10 mg                                     | 3x10 mg                                                                     | mesec<br>dana     | mesec<br>dana |
| Domperidon****       | tbl. 10 mg                                                 | 3-4x1 tbl. ili<br>3-4x2 tbl.<br>(max 80 mg) | 3-4x1 tbl. ili 3-4x2<br>tbl. (maksimalna<br>doza 80 mg)                     | mesec<br>dana     | mesec<br>dana |

\* na A Listi lekova za Dg E16.8 , na A1 Listi uz ograničenje u dužini trajanja samo na indikacije K21, K22.1, K25, K26, K28.

\*\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

Inhibitori protonske pumpe samostalno primenjeni ili u kombinaciji sa prokinetikom u trajanju od mesec dana preporučuju se kao prva terapijska linija u lečenju sindroma poremećenog varenja.

## ULKUSNA BOLEST

### Želudačni ulkus K 25

### Duodenalni ulkus K26,

### Gastrojejunalni ulkus K28

Pod ulkusnom bolešću podrazumevaju se defekti sluznice na dole navedenim regionima, uz karakterističku simptomatologiju: želudačni ulkus, koji uključuje ulceracije na piloričnom kanalu i drugim delovima želuca (K25), duodenalni ulkus (K26), i gastrojejunalni ulkus (K28).

**Tipični simptomi nekomplikovanog ulkusa su:** bol, osećaj pečenja u epigastrijumu, bol koji prestaje po uzimanju antacida, noćni bol (od ponoći do 3 h ujutro) ili između obroka, što predstavlja glavni simptom kod 2/3 pacijenata sa duodenalnim i 1/3 pacijenata sa želudačnim ulkusom. Isti simptom se sreće kod 1/3 funkcionalnih dispepsija.

**Glavne komplikacije ulkusne bolesti su:** gastrointestinalno krvarenje (melena, hematemeza, pozitivan okultni test stolice na krv), opstrukcija koja se manifestuje mučninom i rekurentnim povraćanjem, penetracija ulkusa u okolne organe i perforacija ulkusa, pojava želudačnog maligniteta na terenu ulkusne bolesti.

**Pacijenti stariji od 45 godina se moraju odmah po pojavi komplikacija javiti lekaru specijalisti gastroenterologu.**

**Pacijent treba da bude pregledan od strane gastroenterologa istog dana ako je u pitanju akutno gastrointestinalno krvarenje, odnosno melena i/ili hematemeza nastale unutar 24 h.**

Dijagnoza ulkusne bolesti postavlja se biohemijskim pretragama (analize krvi, urina i stolice), i endoskopskim pregledom jednjaka, želuca i dvanaestopalačnog creva.

Indikacije za ezofagogastroduodenoskopiju su: simptomi ulkusne bolesti, sa disfagijom, ponavljanim povraćanjem, anemija, gubitak više od 10 % u telesnoj masi, znaci gastrointestinalnog krvarenja, pozitivna porodična anameza za želudačni karcinom.

Ciljevi lečenja ulkusne bolesti želuca i duodenuma su: eradikacija *H.pylori* infekcije, zarastanje ulceracije, prevencija recidiva i komplikacija.

Ureaza izdisajni test, fekalni antigen test i serološko testiranje (ELISA IgG) se preporučuju za prvu dijagnostiku *H.pylori*, pre tretmana.

Ako su pacijenti *H.pylori* pozitivni, treba primeniti trostruku eradikacionu terapiju u trajanju 7 ili 14 dana u zavisnosti od izraženosti simptomatologije i titra antitela na *H.pylori*: inhibitor protonске pumpe, amoksicilin i klaritromicin, ili kod alergičnih na penicilin, klaritromicin i metronidazol, a kod neuspešne eradikacije *H.pylori* preporučuje se ili alternativni antibiotik (tetraciklin ili azitromicin ili levofloksacin) ili četvorostruka terapija (amoksicilin ili tetraciklin, metronidazol, IPP, koloidni rastvor bizmut subcitrate). Doze lekova i dužine njihove primene u lečenju ulkusne bolesti želuca i duodenuma su prikazane u tabelama.

Ponovno testiranje na *H.pylori* posle eradikacione terapije ne treba raditi rutinski, već se procenjuje individualno.

Pacijente starije od 45 godina, koji posle uspešno izvršene eradikacione terapije imaju perzistentne simptome dispepsije, treba uputiti specijalisti gastroenterologu.

U slučaju refrakternosti ulkusa najčešći razlozi za pojavu su: neefikasna eradikaciona terapija, nekontrolisana upotreba NSAID, slab odgovor na režim lečenja, nekompletno zarastanje velikih ulkusa, Zolinger Ellisonov sindrom, maligne neoplazme.

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji ulkusne bolesti želuca, duodenuma i gastrojeunalnog ulkusa - dijagnoze K 25, K 26, K 28**

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                                                         | Dnevna doza                                                             | Trajanje terapije                 |                                         |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
|                      |                                                                            |                                                                         | K25, K28                          | K26                                     |
| Pantoprazol*         | tbl. 20 mg<br>tbl.40 mg                                                    | 2x20 mg ili<br>40 mg jednokratno ili<br>2x40 mg (eradikaciona terapija) | 6 nedelja                         | 4 nedelja                               |
| Lansoprazol *        | caps. 15 mg<br>caps. 30 mg                                                 | 30 mg jednokratno ili<br>2x15 mg ili 2x30 mg<br>(eradikaciona terapija) | 6 nedelja                         | 4 nedelja                               |
| Omeprazol *          | caps. 20 mg<br>tbl. 20 mg<br>tbl. 40 mg                                    | 2x20 mg ili 40 mg<br>jednokratno                                        | 6 nedelja                         | 4 nedelja                               |
| Esomeprazol *        | tbl. 20 mg<br>tbl. 40 mg<br>blister 20 mg<br>blister 40 mg                 | 2x20 mg ili<br>40 mg jednokratno                                        | 6 nedelja                         | 4 nedelja                               |
| Amoksisilin          | caps. 250 mg<br>caps. 500 mg<br>tbl. 250 mg<br>tbl. 500 mg<br>tbl. 1000 mg | 2x1000 mg                                                               | 7 - 14 dana                       | 7 - 14 dana                             |
| Klaritromicin        | tbl. 500 mg                                                                | 2x500 mg                                                                | 7 -14 dana                        | 7 -14 dana                              |
| Metronidazol         | tbl. 400 mg                                                                | 3x400 mg                                                                | 7 -14 dana                        | 7 -14 dana                              |
| Tetraciklini         | caps. 100 mg                                                               | 100 mg                                                                  | 7 dana                            | 7 dana                                  |
| Levofloksacin        | tbl. 500 mg                                                                | 2x500 mg                                                                | 7 -10 dana                        | 7 -10 dana                              |
| Azitromicin          | tbl. 250 mg<br>tbl. 500 mg                                                 | 500 mg jednokratno ili<br>2x500 mg                                      | 3 dana                            | 3 dana                                  |
| Bismut subcitrat**   | tbl.300 mg                                                                 | 2x600 mg ili 4x300 mg<br>ili 4x120 mg                                   | mesec<br>dana, maks<br>dva meseca | mesec dana,<br>maksimalno<br>dva meseca |

\* na A Listi lekova za Dg E16.8 , na A1 Listi uz ograničenje u dužini trajanja samo na indikacije K21, K22.1, K25, K26, K28.

\*\*Nije registrovan u Srbiji

S obzirom da je *H.pylori* jedan od uzročnika ulkusne bolesti, preporučeni antibiotici smatraju se neophodnim u terapiji ulkusne bolesti želuca pod uslovom da je infekcija *H.pylori* dokazana bilo kojom od standardnih dijagnostičkih tehnika. Preparat bizmuta i alternativni antibiotici (levofloksacin, azitromicin i tetraciklini) se primenjuje na *H. pylori* infekcije refrakterne na prethodno navedenu paletu antibiotika

## SINDROM PRENADRAŽENIH CREVA (IBS) K58

U funkcionalne poremećaje creva spadaju (Rim III kriterijumi):

- sindrom prenadraženih creva (IBS),
- funkcionalna nadutost,
- funkcionalna konstipacija,
- funkcionalna dijareja i
- nespecifična funkcionalna bolest creva.

Za sve navedene oblike funkcionalnih poremećaja creva neophodno je da se simptomatologija javila najmanje 6 meseci pre postavljanja dijagnoze.

Sindrom prenadraženih creva (IBS) predstavlja funkcionalno gastrointestinalno oboljenje koje se karakteriše rekurentnim bolom ili osećajem neprijatnosti u trbuhu najmanje tri dana mesečno kontinuirano u toku tri meseca u poslednjih 6 meseci, uz najmanje još jedan od navedenih simptoma:

1. olakšanje posle pražnjenja
2. izmena učestalosti pražnjenja (konstipacija ili dijareja)
3. izmena oblika stolice (Bristolska klasifikacija).

### **Dijagnostički kriterijumi za funkcionalnu nadutost su:**

1. ponavljani osećaj nadutosti ili vidljiva distenzija trbuha najmanje tri dana mesečno kontinuirano u toku tri meseca
2. nedostatak kriterijuma za dijagnozu funkcionalne dispepsije, IBS ili drugi gastrointestinalni poremećaj

Za dijagnozu funkcionalne nadutosti moraju biti zadovoljena oba kriterijuma.

### **Dijagnostički kriterijumi za funkcionalnu konstipaciju su:**

1. trajanje najmanje tri meseca u toku 6 meseci i mora da uključi najmanje dve stavke od navedenih:
  - a) napinjanje tokom defekacije najmanje u 25% defekacija
  - b) tvrda, brabonjasta stolica najmanje u 25% od defekacija
  - c) osećaje nedovoljne ispražnjenosti u 25% defekacija
  - d) senzacija anorektalne opstrukcije ili blokade u 25% defekacija
  - e) manuelni manevri za olakšanje defekacije u 25% defekacija
  - f) digitalna evakuacija sadržaja i pridržavanje karličnog poda
  - g) manje od 3 defekacije mesečno
2. oskudne, mekše stolice uz neophodnu upotrebu laksativa
3. nedostatak kriterijuma za IBS

### **Dijagnostički kriterijumi za funkcionalnu dijareju su:**

1. bezbolne kašaste ili vodenaste stolice, koje se javljaju u najmanje od 75% svih pražnjenja.

**Dijagnostički kriterijum za nespecifični funkcionalni poremećaj creva:** predstavlja crevni poremećaj, koji ne može da se poveže ni sa jednom organskom etiologijom, koja ispunjava napred navedene uslove za ranije pomenuta oboljenja.

Pacijenta je potrebno odmah uputiti gastroenterologu ukoliko se pojavi neki od upozoravajućih simptoma: neobjašnjivi, nenamerni gubitak u telesnoj masi, krvarenje iz rektuma, pozitivna porodična anamneza za karcinom kolona ili ovarijuma, poremećaj ritma pražnjenja creva koji rezultuje učestalim, mekšim stolicama, koji traje više od 6 nedelja kod osoba starijih od 60 godina. Takođe, ukoliko se laboratorijski registruje anemije, palpabilna abdominalna ili rektalna masa, pozitivan zapaljenski sindrom kod obolelih od IBD, potrebno je da se pacijent javi specijalisti gastroenterologu.

Dijagnoza IBS se razmatra ukoliko osoba ima abdominalni bol ili nelagodnost u trbuhu, koji iščezava posle defekacije ili je udružen sa izmenjenim ritmom pražnjenja ili formom stolice. Navedeno mora biti praćeno sa najmanje dva od nabrojana četiri simptoma:

1. izmenjena pasaža stolice (napinjanje, lažni pozivi na stolicu, osećaj nepotpune ispražnjenosti),

2. nadutost trbuha, distenzija i osećaj punoće u truhu
3. simptomi se pogoršavaju posle obroka
4. prisustvo sluzi u stolici

Dijagnoza se postavlja na osnovu standardnih biohemijskih analiza, analizom krvi, sedimentacije eritrocita, koncentracije C reaktivnog proteina, antitela karakterističnih za celijačnu bolest, hormona štitaste žlezde.

Procedure u dijagnostici IBS su: ultrasonografski pregled abdomena, kolonoskopija i sigmoidoskopija, irigografija, parazitološki i bakteriološki pregled stolice, okultni test na prisustvo krvi u stolici, vodonik izdisajni test radi isključenja postojanja laktozne intolerancije.

**Terapija sindroma prenadraženih creva podrazumeva:** higijensko-dijetetski režim (umerena fizička aktivnost, unos veće količine tečnosti, redovni obroci bez preskakanja, smanjivanje unosa kafe i čaja na tri šolje dnevno, smanjenje unosa alkohola i gaziranih napitaka, ograničiti unos vlaknaste hrane, ograničiti unos svežeg voća na 80 g dnevno).

**Od medikamenata u terapiji IBS** se primenjuju spazmolitici za sve vreme trajanja lečenja koji su prikazani u tabeli, laksativi kod osoba sa konstipacijom (ne preporučuje se laktuloza), loperamid, triciklični antidepresivi, probiotici, serotoninški agonisti 5HT4 receptora (alosetron i tegaserod).

**Tabela. Lekovi koji se koriste u terapiji sindroma prenadraženih creva dijagnoza K 58**

| Generički naziv leka         | Farmaceutski oblik          | Dnevna doza              | Trajanje terapije      |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|
| Mebeverin hlorid***          | caps. 200 mg<br>tbl. 135 mg | 2x200 mg<br><br>3x135 mg | dva meseca<br>godišnje |
| Alverin citrate+simetikon*** | caps. 60 mg+300 mg          | 2-3x1                    | dva meseca<br>godišnje |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

U osnovi sindroma prenadraženih creva je povećana glatkomišićna aktivnost zida debelog creva zbog čega se spazmolitici smatraju esencijalnom terapijom u cilju redukcije intenziteta i učestalosti bola.

## KRONOVA BOLEST K50

Kronova bolest (ileitis terminalis) je nespecifično zapaljenjsko oboljenje digestivnog trakta i spada u grupu inflamatornih bolesti creva. Kronova bolest može da zahvati bilo koji segment digestivnog trakta, od usta do anusa, ali u velikoj većini slučajeva zahvata ileum i kolon. Ovo oboljenje može da se ispolji u bilo kom životnom dobu (najčešće je između 15. i 35. godine), bez razlike u polnoj distribuciji. Kronova bolest je hronično oboljenje sa nepredvidljivim egzacerbacijama i poboljšanjima kliničkog toka. Način ispoljavanja i simptomi zavise od zahvaćenog regiona creva i opsežnosti bolesti. Klinička slika Kronove bolesti najčešće obuhvata: proliv, obično bez krvi, i bol u trbuhu, zatim povišenu telesnu temperaturu, opštu slabost, gubitak u težini. Oblasti ožiljavanja i striktura dovode do abdominalnih bolova sa nadutošću, mučninom, povraćanjem, gubitkom apetita i težine. Analize krvi su nespecifične. Mogu da pokažu umerenu anemiju (normohromnu, normocitnu ili hipohromnu), povišenu sedimentaciju, leukocitozu i trombocitozu, hipoproteinemiju.

Lekar primarne zdravstvene zaštite trebalo bi da posumnja na Kronovu bolest kod svih bolesnika s prolivom, sa ili bez krvi, i bolom u trbuhu, u svim oblicima malapsorpcionih sindroma, intermitentnoj crevnoj opstrukciji i abdomenskim fistulama i da pacijenta uputi u sekundarnu zdravstvenu ustanovu. Kronovu bolest je neophodno patohistološki potvrditi, kada je to moguće. Za postavljanje dijagnoze, određivanje stepena aktivnosti i proširenosti bolesti služe endoskopske i radiološke metode. Kolonoskopija sa ileoskopijom predstavlja nezaobilazan pregled bolesnika sa sumnjom na Kronovu bolest.

Ciljevi terapije uključuju uvođenje u remisiju, održavanje remisije, minimalizaciju sporednih efekata lekova i poboljšanje kvaliteta života. Postoji četiri glavne kategorije lekova koji se koriste samostalno ili u kombinaciji za lečenje recidiva Kronove bolesti, a to su: derivati mesalazina, kortikosteroidi, imunomodulatori i biološka terapija. U grupu antiinflamatornih lekova spadaju peroralni derivati mesalazina i često topikalna primena mesalazina, a koji će lek biti korišćen zavisi od nusefekata leka i lokalizacije bolesti u crevima. U toku akutizacije bolesti, kortikosteroidi su terapija izbora, ali se ne koriste u terapiji održavanja. Ovi lekovi u kombinaciji sa adekvatnom dijetom omogućavaju smanjenje tegoba bolesti i prevenciju recidiva. Dijetetski režim podrazumeva manji unos vlakana jer se oni slabo vare, kao i nadoknadu folata, Fe, Ca i vitamina B12, koji nedostaju zbog česte neuhranjenosti ovih pacijenata. U imunomodulatore koji se koriste u našoj zemlji spadaju ciklosporin i azatioprin. Biološka terapija obuhvata monoklonska antitela koji vezuju proinflamatorne citokine i onemogućavaju njihovo dalje učešće u procesu inflamacije. U ovoj grupi lekova najpoznatiji su infliksimab i adalimumab koji deluju na proinflamatorni citokin TNF- $\alpha$ . Celokupnu terapiju za lečenje Kronove bolesti propisuje lekar specijalista gastroenterolog.

## ULCEROZNI KOLITIS K 51

**Nikola Milinić, Miodrag Krstić, Dragan Popović, Srđan Đuranović, Branka Filipović**

Ulcerozni kolitis je oblik inflamatornih bolesti creva koji zahvata debelo crevo i karakteriše se prisustvom specifičnih ulceracija i erozija na sluznici debelog creva. Glavni simptomi aktivne bolesti su konstantna dijareja sa primesama krvi i sluzi. Ulcerozni kolitis je intermitentna hronična bolest koja se karakteriše periodima egzacerbacije i periodima remisije. Najčešće oboljevaju osobe starosti 15-25 godina, odnosno osobe u šestoj deceniji života. Češće oboljevaju žene u odnosu na muškarce. Ulcerozni kolitis se leči kao autoimuna bolest. Klinička prezentacija ulceroznog kolitisa zavisi od stepena zahvaćenosti debelog creva. Lekar primarne zdravstvene zaštite trebalo bi da posumnja na ulcerozni kolitis kod svih bolesnika kod kojih se javljaju učestale vodenaste stolice sa primesama krvi i sluzi u trajanju od nekoliko nedelja. Takođe kod pacijenata sa značajnim gubitkom u telesnoj masi, pojavom krvarenja iz rektuma i posledičnom anemijom. Pacijenti sa ulceroznim kolitisom povremeno mogu imati aftozne ulceracije na jeziku, usnama, nepcu i farinksu. Obzirom da se ulcerozni kolitis smatra sistemskim oboljenjem autoimune etiologije pacijenti mogu da imaju i ekstraintestinalne manifestacije bolesti:

aftozne ulceracije usne duplje, oftalmološke komplikacije (iritis i uveitis, episkleritis), mišićnoskeletne (seronegativni artritis, ankilozirajući spondilitis, sakroileitis), kožne (*erythema nodosum*, *pyoderma gangrenosum*), pojava duboke venske tromboze i plućne embolije, automina hemolitička anemija, primarni sklerozirajući holangitis.

Dijagnoza se postavlja analizom kompletne krvne slike koja pokazuje anemiju, povišene vrednosti trombocita, osnovnim biohemijskim analizama (elektrolitni status, parametri bubrežne funkcije, testovi funkcije jetre, SE, CRP), Rtg snimkom abdomena, koprokulturom, anamnestičkim podacima o prestanku pušenja i upotrebi preparata gvožđa ili vitamina B6 kao trigger mehanizma, kolonoskopijom sa biopsijama i patohistološkom verifikacijom bolesti.

Cilj terapije ulceroznog kolitisa je postizanje remisije (klinički, laboratorijski, endoskopski) lekovima a potom uvođenje terapije održavanja koje bi trebalo da spreči ponovni relaps i komplikacije u dužem vremenskom periodu. U lečenju ovog oboljenja najčešće se primenjuju sledeći lekovi: aminosalicilati (sulfasalazin, mesalazin), kortikosteroidi (lokalni, sistemski, oralni), azatioprine (Imuran®), biološka terapija (infliksimab).

Celokupnu terapiju propisuje lekar specijalista gastroenterolog.



**Tabela. Lekovi koji se koriste u terapiji Kronove bolesti i hroničnog ulceroznog kolitisa, K 50, K 51**

| <b>Generički naziv leka</b> | <b>Farmaceutski oblik</b>                                                                                                                 | <b>Dnevna doza</b>                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Trajanje terapije</b>                                   |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Sulfasalazin                | tbl. 500 mg                                                                                                                               | 3-4 x 1-2 grama (teži oblici)<br>3-4x 1 gram (umereno teški do blaži oblici)<br>2x500 mg – 1,0 gram (remisija)                                                                                                                                                   | mišljenje gastroenterologa<br>minimum jedanput u 6 meseci  |
| Mesalazin                   | tbl. 250 mg<br>tbl. 400 mg<br>tbl. 500 mg                                                                                                 | 3x500 mg – 750 mg, najviše do 4,0 grama (akutni napad)<br><br>od 3x500 mg do 3x1,0 gram<br><br>od 3x500 mg do 3x1,0 gram (akutni atak bolesti)<br>3x250 mg (remisija)<br>2,4 – 4,8 grama/dnevno u podeljenim dozama (akutni atak)<br>2,4 grama/dnevno (remisija) | mišljenje gastroenterologa<br>minimum jedanput u 6 meseci  |
| Mesalazin                   | supoz. 250 mg<br><br>supoz. 1,0 gram<br><br>rektalna suspenzija 1,0 gr/100 ml<br>rektalna suspenzija 4,0 grama/60 ml<br><br>supoz. 500 mg | 1-1,5 gram podeljeno u više dnevnih doza (poslednju aplikovati uveče pred spavanje) per rectum<br><br>3x500 mg per rectum<br><br>1 uveče pred spavanje per rectum<br><br>1-3 supoz. dnevno                                                                       | Mišljenje gastroenterologa, do 2 meseca na godišnjem nivou |
| Prednizon<br><br>Budesonid* | tbl. 5 mg<br>tbl. 20 mg<br>caps. 3 mg                                                                                                     | prema mišljenju gastroenterologa                                                                                                                                                                                                                                 | prema mišljenju gastroenterologa                           |
| Metronidazol                | tbl. 400 mg                                                                                                                               | prema mišljenju gastroenterologa                                                                                                                                                                                                                                 | prema mišljenju gastroenterologa                           |
| Ciprofloksacin**            | tbl. 250 mg<br>tbl. 500 mg                                                                                                                | prema mišljenju gastroenterologa                                                                                                                                                                                                                                 | prema mišljenju gastroenterologa                           |
| Azatioprin                  | tbl. 50 mg                                                                                                                                | prema mišljenju gastroenterologa                                                                                                                                                                                                                                 | prema mišljenju gastroenterologa                           |
| Metotreksat                 | tbl. 2,5 mg                                                                                                                               | prema mišljenju gastroenterologa                                                                                                                                                                                                                                 | prema mišljenju gastroenterologa                           |

\* Prema Listi lekova lek se propisuje o trošku RFZO samo za indikaciju K50

\*\* Prema Listi lekova lek se propisuje o trošku RFZO samo za indikacije A02-03, A15-19, J15, N30; N34; N36; N37; N39; N72, H66)

Prema smernicama Evropskog udruženja za ulcerozni kolitis i Kronovu bolest (2012 i 2013.god.) mesalazinski preparati su navedeni kao prva terapijska linija u lečenju Kronove bolesti, a sulfasalazinski preparati se isključivo preporučuju kod postojanja ekstraintestinalnih manifestacija u vidu artritisa ili artralgija. Jedan od mogućih etiopatogenetskih mehanizama u pogoršanju Kronove bolesti je sekundarna infekcija različitim bakterijskim i virusnim agensima na terenu oštećene sluznice tako da se antibiotski preparati ordiniraju u cilju lečenja infekcije. Naglašeni imuni odgovor na određene stimulse tj. antigene koji mogu biti porekla samog organizma, ali i bakterijskog porekla se danas smatra osnovnim patogenetskim mehanizmom nastanka Kronove bolesti i odgovoran je ne samo za njen nastanak, već se smatra i njenim okidačem. Naglašenim imunim odgovorom nastaje produkcija proinflamatornih citokina koji stoje u osnovi zapaljenskog procesa, zbog čega je neophodno ordinirati imunosupresivne i imunomulatorne lekove.

## **GINEKOLOGIJA**

## NEPLODNOST N97

Za zdrav mladi par verovatnoća koncepcije po reproduktivnom ciklusu kreće se oko 20 do 25%, a kumulativna verovatnoća u toku prvih 6 meseci iznosi 60%, u toku prvih godinu dana 84%, kao i 94% tokom druge godine uz odnose u ovulatornoj fazi ciklusa uz regularne menstrualne cikluse.

Najčešći uzroci neplodnosti su: muški faktor (obično abnormalnosti spermatozoida), ženski faktor (ovarijalna disfunkcija i tubarna patologija) ili kombinovani muški i ženski faktor, kao i neobjašnjeni infertilitet.

Infertilnim parovima obično se savetuje da započnu sa ispitivanjem ukoliko u toku 12 meseci ne dođe do koncepcije uz nezaštićene odnose ili 6 meseci ukoliko ženski partner ima više od 35 godina ili odmah ukoliko postoji jasan uzrok za infertilitet (uključujući anamnezu oligo-amenoreje, postojanje ili sumnja na uterusno/ tubarno/ pelvično oboljenje ili endometrioza III-IV stepena, postojanje ili sumnja na muški subfertilitet.

Ispitivanje oba partnera treba da počne u isto vreme.

Rano upućivanje infertilnog para u kliniku koja se bavi infertilitetom povećava njihovu šansu za trudnoću.

### ANAMNEZA

Treba uzeti detaljnu anamnezu oba partnera.

#### Ženski i muški partner:

Anamneza: trajanje infertiliteta i rezultati prethodnih ispitivanja i tretmana, godine starosti, zanimanje i izlaganje štetnim agensima, nalaz Papanicolau, promene na dojkama, hirzutizam, akne, valunzi, poremećaj ishrane, poremećaji štitne žlezde, udružena oboljenja kao što su dijabetes i/ili hipertenzija, lekovi koje uzima, postojanje alergija, pušenje, zloupotreba alkohola i droge kao i upotreba kafe i steroida.

Prethodna oboljenja ili karlične infekcije, prethodne operacije, tuberkuloza, ovarijske ciste, apendektomija, laparotomija, carski rez, konizacija.

Anamneza menstruacije: menarha, karakteristike ciklusa i udruženi simptomi, bolne menstruacije, intermenstrualna krvarenja, kao i primarna i sekundarna amenoreja

Anamneza pariteta: prethodne trudnoće, ukoliko ih je bilo - njihov ishod, ponavljani gubici trudnoća, indukcija pobačaja, infekcije posle pobačaja ili periperalna sepsa.

Kontraceptivna anamneza: prethodna upotreba kontraceptivnih metoda, posebno intrauterinih i udruženi problemi

Seksualna anamneza: učestalost koitusa, vreme u odnosu na ciklus, gubitak libida, udruženi problemi i teški ili bolni odnosi, seksualno prenosive bolesti

Porodična anamneza: slični problemi u porodici, diabetes mellitus i hipertenzija

### KLINIČKI PREGLED

Pregledati oba partnera.

#### Ženski partner:

Opšti pregled: vitalni znaci - pritisak i puls, BMI, sekundarne seksualne karakteristike, abnormalna depigmentacije kože, pregled tireoidne žlezde, znaci ekscisa androgena

Pregled dojki: da se proceni razvoj i isključi patologija ili prisustvo galaktoreje

Pregled grudnog koša: srce i pluća

Abdominalni pregled: organomegalija, ascites, tumori, abdominalne strije i ožiljci od prethodnih operacija

Genitalni pregled: klitoris, himen, vaginalni introitus, pozicija uterusa i pokretljivost, palpabilne adneksalne mase, vaginalni iscedak, Douglasov prostor

#### Muški partner:

Opšti pregled: vitalni znaci - pritisak i puls, BMI, sekundarne seksualne karakteristike, pregled štitne žlezde

Pregled dojki: ginekomastija

Abdominalni pregled: abdominalne mase, nespušteni testis, ingvinalna hernija, organomegalija ili ascites

Genitalni pregled: veličina i oblik penisa, prepucijum, pozicija spoljašnjeg uretralnog otvora, volumen testisa (normalno 25ml = 3x5cm), palpacija epididimisa i vas deferensa, isključivanje varicokele i hidrokele, perianalne senzacije, tonus rektalnog sfinktera, uvećanje prostate, rektalni pregled

### **ISPITIVANJA**

Preliminarno se savetuju analiza spermograma (koja treba da se uporedi sa referentnim vrednostima WHO), zatim ispitivanje ovarijalne funkcije analizom hormonskog statusa (vrednosti FSH i LH u folikularnoj fazi ciklusa i vrednost progesterona u sredini lutealne faze), kao i procena prolaznosti tuba putem HSG (histerosalpingografije).

#### Ženski partner:

##### *Osnovno ispitivanje*

Opšte analize: krvna slika, urin, PA, vaginalni sekret, serologija - Rubella, HbSAg, HCV, HIV i *Chlamydia trachomatis*

Hormonske analize: nivo progesterona u sredini lutealne faze (5-10 dana pre očekivane menstauracije), FSH, LH, estradiol (od 2. do 5. dana ciklusa), nivo AMH

Transvaginalni ultrazvuk: praćenje ovulacije, detekcija karlične patologije, broj antralnih folikula

HSG ili HyCoSy (hisresosalpingo-kontrastna-sonografija): za procenu oblika uterusne šupljine i proaznosti tuba

##### *Prošireno ispitivanje:*

Hormonske analize: PRL, test funkcije štitne žlezde, testosteron, SHBG, DHEA, DHEAS

Laparoskopija: za moguću pelvičnu patologiju ili adheziju u slučaju abnormalnog HSG nalaza, anamneze pelvične inflamatorne bolesti ili endometrioze

Histeroskopija: za lezije uterusa detektovane na HSG kao što su adhezije ili polipi

Hromozomska kariotipizacija: ukoliko se sumnja na genetske poremećaje

Rutinska upotreba postkoitalnog testa i endometrijalne biopsije nisu se pokazali korisnim i ne preporučuju se kao deo standardnog ispitivanja ženskog infertiliteta.

#### Muški partner:

##### *Osnovno ispitivanje:*

Opšte analize: krvna slika, HbSAg, HCV, HIV, *Chlamydia trachomatis*

Analiza spermatozoida (posle 72 sata apstinencije): procenjuje se volumen, broj spermatozoida, pokretljivost i morfolofija prema referentnim vrednostima WHO; dve analize u razmaku od tri meseca u istoj laboratoriji. Muškarci sa vrednostima van referentnih vrednosti mogu biti fertilni i suprotno, oni koji imaju vrednosti u okvirima referentnih granica mogu biti infertilni.

Ukoliko inicijalni skrining otkrije abnormalnu reproduktivnu anamnezu ili pokaže abnormalne parametre spermatozoida, neophodan je detaljan pregled urologa.

Takođe je detaljan pregled muškog partnera nepohodan kod parova sa neobjašnjenim infertilitetom i onim koji su infertilni i nakon uspešnog tretmana ženskih faktora infertiliteta.

| Najniže vrednosti prihvaćenih referentnih vrednosti za analizu spermograma |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| U najmanje dva slučaja                                                     | Referentne vrednosti              |
| Volumen ejakulata                                                          | 1.5ml                             |
| pH                                                                         | 7.2                               |
| Koncentracija spermatozoida                                                | $15 \times 10^6$ spermatozoida/ml |
| Ukupan broj spermatozoida spermatozoida/ejakulatu                          | $39 \times 10^6$                  |
| Procenat pokretljivosti                                                    | 40%                               |
| Progresivno pokretni                                                       | 32%                               |
| Normalna morfologija                                                       | 4% normalnih                      |
| Aglutinacija                                                               | odsutna                           |
| Viskozitet likvefakcije                                                    | $\leq 2$ cm posle                 |

*Prošireno ispitivanje:*

Antispermatozoidna antitela

Hormonske analize: FSH, LH, testosteron, TSH i PRL (indikovane su kada postoje abnormalni parametri spermatozoida, poremećena seksualna funkcija ili nalaz koji upućuje na postojanje endokrinopatije); inhibin B

Postejakultaorna analiza urina

Ultrazvuk: transrektalni ultrazvuk, skrotalni ultrazvuk

Testikularna biopsija

Genetski skrining: ukoliko se sumnja na genetske poremećaje, cistična fibroza, abnormalnosti kariotipa, mikroleucije Y hromozoma

#### KRITERIJUMI ZA RANO UPUĆIVANJE KLINICI KOJA SE BAVI INFERTILITETOM

| Žene                                                                                                                                                                                                                            | Muškarci                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Starost < 35 godina sa infertilitetom > 18 meseci<br>≥ 35 godina sa infertilitetom >6 meseci                                                                                                                                    | Genitalna patologija, urogenitalna hirurgija, STD                                                                                                                                                                                 |
| Dužina ciklusa < 21 dan<br>>35 dana                                                                                                                                                                                             | Varicocoele, kriptorhizam                                                                                                                                                                                                         |
| Abnormalnosti ciklusa: <i>amenorrhoea</i><br><i>oligomenorrhoea</i>                                                                                                                                                             | Hemioterapija/radioterapija                                                                                                                                                                                                       |
| Anamneza: ektopične trudnoće<br>karlične infekcije (PID)<br>endometrioze<br>pelvične operacije<br>abnormalnosti razvoja<br><br>Titar <i>Chlamydia trachomatis</i> At ≥ 1:256<br>Progesteron u sredini lutealne faze < 20 nmol/l | Sistemska oboljenja<br><br>Dva abnormalna rezultata spermograma:<br>Broj spermatozoida < 20 mil/ml<br>Pokretljivost spermatozoida < 25% (stepen a)<br>Pokretljivost spermatozoida < 50% (stepen b)<br>Morfologija < 15% normalnih |
| FSH > 10 IU/L u ranoj folikularnoj fazi<br>LH > 10 IU/L u ranoj folikularnoj fazi<br>Abnormalan nalaz pri ginekološkom pregledu<br>Zahtev pacijenta ili anksioznost                                                             | Abnormalan nalaz pri genitalnom pregledu<br>Zahtev pacijenta ili anksioznost                                                                                                                                                      |

## TRETMAN

Postoje tri osnovne vrste tretmana infertiliteta: medikamentozni (indukcija ovulacije), hirurški (laparoskopija i histeroskopija) i različite asistirane reproduktivne tehnike.

Ne postoje pouzdana sredstva za predikciju da li će korišćenje bilo kog od tretmana biti uspešno i posle koliko pokušaja.

### Ženski partner:

#### *Neinvazivni tretman*

Savetovanje: regularni odnosi 2-3 puta nedeljno, prestanak pušenja i zloupotrebe droga, smanjiti unos alkohola, ukoliko su gojazne (BMI >29) - dijeta. Preporučuje se folna kiselina 0.4 mg (5 mg ukoliko je u prethodnoj trudnoći dete imalo defekt neuralne tube). Vakcijacija - *Rubella*. Tretman psihoseksualnog problema ukoliko postoji

Indukcija ovulacije: kod žena sa ovulatornom disfunkcijom - u sklopu asistiranih reproduktivnih tehnologija

Intrauterina inseminacija (IUI)

#### *Invazivni tretmani*

Tubarna hirurgija: laparoskopska adhezioliza, kateterizacija tuba

Histeroskopska hirurgija: resekcija adhezija polipa

*In vitro* fertilizacija (IVF) i embriotransfer (ET)

### Muški partner:

#### *Neinvazivni tretman*

Savetovanje: regularni odnosi 2-3 puta nedeljno, prestanak pušenja i zloupotrebe droga, smanjiti unos alkohola, nosti manje uzak veš i pantalone, izbegavati poslove i situacije gde može doći do zagrevanja testisa. Tretman psihoseksualnog problema ukoliko postoji.

Intrauterusna inseminacija (IUI)

#### *Invazivni tretman*

ICSI

Hirurško dobijanje spermatozoida - PESA, TESA, TESE, MESA

## ZAPALJENJE JAJOVODA I JAJNIKA N70

Zapaljenje jajovoda (salpingitis) i zapaljenje jajnika (ooforitis), najčešće se javljaju udruženo (adneksitis) i predstavljaju deo spektra zapaljenskih promena gornjeg genitalnog trakta žene, poznatog kao pelvična inflamatorna bolest (engl. *Pelvic inflammatory disease, PID*). PID predstavlja polimikrobnu infekciju (Tabela 1), koja po pravilu nastaje ascendentnim širenjem infekcije iz vagine i grlića materice.

**Tabela 1.** Uzročnici pelvične inflamatorne bolesti

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Aerobne i anaerobne bakterije koje čine vaginalnu floru ( <i>Prevotella sp.</i> , <i>Peptostreptococci sp.</i> , crno-pigmentovani Gram-negativni anaerobni bacili, <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Bacteroides sp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , aerobne streptokoke) |
| <i>Mycoplasma genitalium</i>                                                                                                                                                                                                                                                                               |

U Tabeli 2. prikazani su dijagnostički postupci koji se mogu sprovesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kod pacijentkinja kod kojih postoji sumnja na PID.

**Tabela 2.** Dijagnostički postupci kod sumnje na PID

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamneza</b>               | mlađe pacijentkinje sa simptomima pelvičnog bola, dispareunije, pojačanom vaginalnom sekrecijom, intermenstrualnim krvarenjem<br>faktori rizika: uzrast <25 godina, rana seksualna aktivnost, često menjanje partnera, dokazana polno prenosiva bolest, korišćenje intrauterinog uložka |
| <b>Fizikalni pregled</b>      | procena opšteg stanja pacijentkinje<br>TT, TA, puls                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Ginekološki pregled</b>    | prisustvo cervikalne i/ili vaginalne sekrecije<br>bolna osetljivost adneksalnih regiona, materice i grlića pri bimanuelnom pregledu; palpabilna pelvična masa u slučaju postojanja tuboovarijalnog apscesa                                                                              |
| <b>Laboratorijske analize</b> | KKS<br>SE, CRP<br>urin (diferencijalna dijagnoza)<br>isključivanje trudnoće                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Mikrobiološke analize</b>  | cervikalni i vaginalni bakteriološki bris<br>cervikalni bris na <i>C. trachomatis</i> , <i>Mycoplasma</i> i <i>Ureaplasma</i><br>* negativni cervikalni i vaginalni brisevi ne isključuju postojanje infekcije gornjeg reproduktivnog trakta                                            |
| <b>Ultrazvučni pregled</b>    | u početnoj fazi može biti normalan<br>različit nalaz adneksalno: dilatirani jajovodi, izmenjen izgled zida jajovoda, eventualno prisustvo adneksalnih tumora<br>eventualno zadebljao endometrijum, sa ili bez prisustva tečnosti u kavumu<br>slobodna tečnost u maloj karlici           |

### Dijagnostički kriterijumi



Dijagnoza akutne PID je prevashodno klinička dijagnoza. U Tabeli 3. su prikazani dijagnostički kriterijumi američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*Center for Disease Control and Prevention, CDC*).

**Tabela 3.** Kriterijumi za postavljanje dijagnoze PID

|                              |                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Minimalni kriterijumi</b> | 1. bolna osetljivost grlića na palpaciju                                                                                                                                                                                          |
|                              | ILI                                                                                                                                                                                                                               |
|                              | 2. osetljivost materice                                                                                                                                                                                                           |
|                              | ILI                                                                                                                                                                                                                               |
|                              | 3. adneksalna osetljivost                                                                                                                                                                                                         |
|                              | prisustvo znakova inflamacije donjeg genitalnog trakta (prisustvo velikog broja Le u vaginalnom sekretu ili mukopurulentna cervikalna sekrecija), uz jedan od tri minimalna kriterijuma, povećava specifičnost kliničke dijagnoze |
| <b>Dodatni kriterijumi</b>   | 1. povišena telesna temperatura > 38°C                                                                                                                                                                                            |
|                              | 2. cervikalna ili vaginalna mukopurulentna sekrecija                                                                                                                                                                              |
|                              | 3. prisustvo značajnog broja leukocita u vaginalnom brisu                                                                                                                                                                         |
|                              | 4. povišene vrednosti SE i CRP                                                                                                                                                                                                    |
|                              | 5. mikrobiološki dokazano prisustvo cervikalne infekcije <i>C. trachomatis</i> ili <i>N. gonorrhoeae</i>                                                                                                                          |

Sprečavanje kasnih posledica PID, na prvom mestu tubarnog infertiliteta, u direktnoj je zavisnosti od blagovremenog početka lečenja. Bez obzira na rezultate mikrobiološke kulture cervikalnog brisa, terapijski protokoli moraju obuhvatiti antibiotike koji deluju na *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae*, anaerobne bakterije i mikoplazmu.

Hospitalizacija radi parenteralne primene antibiotika, praćenja, dodatnih dijagnostičkih postupaka i/ili eventualne hirurške intervencije neophodna je u svim slučajevima koji su navedeni u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Indikacije za hospitalizaciju pacijentkinja sa PID

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• diferencijalno dijagnostički se ne mogu isključiti akutna hirurška stanja (npr. akutni apendicitis)</li> <li>• teži oblik bolesti (mučnina, povraćanje, izražena leukocitoza, telesna temperatura &gt;38°C)</li> <li>• trudnice sa PID</li> <li>• postojanje tuboovarijalnog apscesa, ili sumnja na tuboovarijalni apsces</li> <li>• nezadovoljavajući odgovor na oralnu antibiotsku terapiju</li> <li>• svi drugi slučajevi kada ambulatni tretman nije moguć (npr. intolerancija na oralnu primenu antibiotika, nemogućnost pridržavanja režima primene antibiotika)</li> </ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Ukoliko se proceni da je akutna PID lake ili umereno izražene simptomatologije i da se pacijentkinja može lečiti ambulantno, na osnovu epidemiološke anamneze, anamneze alergije i dostupnosti lekova, treba odabrati jedan od antibiotskih režima ponuđenih u Tabeli 5. Ambulantni (oralni) terapijski protokoli podrazumevaju oralnu primenu antibiotika, sa ili bez jednokratne inicijalne parenteralne doze.

**Tabela 5. Protokoli lečenja PID-a**

| Generički naziv                      | Farmaceutski oblik                      | Dnevna doza | Uobičajeno trajanje terapije | Napomena                                  |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|-------------|------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Protokol A</b>                    |                                         |             |                              |                                           |
| Ceftriakson STAC**                   | Prašak za rastvor za injekciju, 1 g     | 500 mg i.m. | jednokratno                  | nalazi se na listi B RFZO                 |
| Doksiciklin                          | kapsule, 100 mg                         | 2 x 100 mg  | 14 dana                      | registrovan za infekcije urinarnog trakta |
| Metronidazol                         | tablete, 400 mg                         | 3 x 400 mg  | 14 dana                      |                                           |
|                                      |                                         |             |                              |                                           |
| <b>Protokol B</b>                    |                                         |             |                              |                                           |
| Ofloksacin                           | tablete, 200 mg                         | 2 x 400 mg  | 14 dana                      | nalazi se na listi A1 RFZO                |
| Metronidazol                         | tablete, 400 mg                         | 3 x 400 mg  | 14 dana                      |                                           |
|                                      |                                         |             |                              |                                           |
| <b>Alternativni protokoli</b>        |                                         |             |                              |                                           |
| <b>1.</b>                            |                                         |             |                              |                                           |
| Ceftriakson STAC**                   | Prašak za rastvor za injekciju, 1 g     | 500 mg i.m. | jednokratno                  | nalazi se na listi B RFZO                 |
| Azitromicin                          | film tablete, 500 mg<br>kapsule, 250 mg | 1 x 1 g     | jednom nedeljno              | nalazi se na listi A1 RFZO                |
| Metronidazol                         | tablete, 400 mg                         | 3 x 400 mg  | 14 dana                      |                                           |
|                                      |                                         |             |                              |                                           |
| <b>2.</b>                            |                                         |             |                              |                                           |
| Amoksisicilin + klavulanska kiselina | film tablete, 875 + 125 mg              | 2 x 1000 mg | 14 dana                      | nalazi se na listi A1 RFZO                |
| Doksiciklin                          | kapsule, 100 mg                         | 2 x 100 mg  | 14 dana                      | registrovan za infekcije urinarnog trakta |
| Metronidazol                         | tablete, 400 mg                         | 3 x 400 mg  | 14 dana                      |                                           |

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

Nakon 72h od započinjanja lečenja neophodna je evaluacija kliničkog odgovora na terapiju. U slučaju izostanka kliničkog poboljšanja, potrebno je pacijentkinju uputiti u ustanovu višeg ranga radi eventualne hospitalizacije i parenteralne primene antibiotske terapije.

## CERVICITIS N 71

Cervicitis (inflamacija, zapaljenje, upala grlića materice) podrazumeva klinički jasnu inflamatornu bolest grlića vidljivu golim okom i udruženu sa specifičnim tipom sekrecije - leukorejom. Primarna inflamacija je izraz za inflamatornu reakciju pločasto-slojevitog epitela ektocerviksa (najčešće mikrobnog porekla), u odsustvu drugih lezija epitela koje bi stvarale odgovarajuće povoljno stanje za nastanak infekcije. Pod sekundarnom inflamacijom se podrazumevaju svi procesi koji nastaju zbog već postojećih promena epitela, koje smanjuju lokalni otpor i prave pogodnu sredinu za kontaminaciju infektivnim uzročnicima.

Prema delu grlića na kome se manifestuju promene, cervicitis se može podeliti na ektocervicitis i endocervicitis, a prema uzroku inflamacije na mehanički, traumatski, hemijski i infektivni.

Mehaničke inflamatorne promene izazvane su produženim prisustvom svakog tipa stranog tela na ili u grliću i u vagini. Ta strana tela najčešće su intrauterini uložak, pesar ili tampon. Ako je strano telo prisutno dovoljno dug period vremena, može dovesti do nekroze ili lokalnih oštećenja tkiva zbog mehaničke kompresije, promena u protoku krvi ili zadržavanja sekrecije. Maceracija egzocerviksa koja tada nastaje je osnova za buduću infekciju bakterijama. U ove poremećaje spada i prolaps uterusa, elongacija grlića, cistokela i svako drugo stanje koje predstavlja predispoziciju za infekciju.

Inflamatorne promene traumatskog porekla su najčešće posledica opstetričkih laceracija, zbog kojih je malo spoljne ušće grlića materice prošireno u široki cervikalni kanal, koji obilno sekretuje alkalni mukus. U široko otvorenom cerviksu, nema zaštite mukusnim čepom koji normalno postoji u endocerviksu, pa je mogućnost nastanka endocervicitisa povećana. Sekundarno se može javiti i egzocervicitis.

Hemijski uzroci inflamacije su iritirajuće supstance uvedene u vaginu u kontraceptivne svrhe ili zbog higijenskih razloga. Ukoliko dovedu do promene pH vagine, ove supstance mogu ostvariti povoljnu sredinu za bakterijsku infekciju. To se često može desiti zbog primene sapuna ili hipersekrecije alkalnog cervikalnog mukusa. U nekim slučajevima, inflamacija se može videti posle alergijske reakcije tkiva vagine ili grlića, na neko lokalno terapijsko sredstvo (neku od sastavnih komponenti vaginaleta).

Infekcija je najznačajniji uzrok inflamatornih promena grlića materice. Ona može biti izazvana nespecifičnom bakterijskom florom, gljivama, protozoama kao što je *Trichomonas vaginalis*, Hemofilusom (Gardnerelom) vaginalis i virusima. Infekcija grlića materice može biti:

- primarna
- sekundarna

Primarna infekcija grlića materice je najčešće nespecifična, mada se u retkim slučajevima može otkriti i prisustvo specifične infekcije bacilom tuberkuloze - *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) ili uzročnikom sifilisa - *Treponema pallida* (Lues, Sifilis).

Primarna nespecifična infekcija grlića materice može biti posledica infekcije bilo kojim od mikroorganizama, koji do grlića materice mogu doći ascendentnim ili, mada mnogo ređe, descendentnim putem. Najizraženije promene se pojavljuju u poljima cilindričnog epitela, koji postaje edematozan i osetljiv, sa izraženim krvnim sudovima strome. Klinički postoji izražena hiperemija zidova vagine i grlića. Često u endocerviksu postoji debeo, purulentni sekret, koji čini vizualizaciju cervikalnog kanala veoma teškom.

Promene u akutnoj fazi su često difuzne i zahvataju ceo grlić. Uglavnom su udružene sa vaginitisom. Inflamacija može zahvatiti samo epitel ili i epitel i vezivno tkivo. Hiperemija vezivnog tkiva dovodi do dilatacije površnih krvnih sudova. Kapilari su prošireni, a vlakna vezivnog tkiva razdvojena infiltracijom limfocitima. U početku je ova infiltracija difuzna, a potom se ograničava u vidu fokusa u

kojima se limfociti nakupljeni oko dilatiranih kapilara nalaze neposredno ispod epitela, pa se i klinčkim pregledom može videti kao jasno crvene krupne tačkaste promene na sluzokoži vagine i/ili grlića materice.

Ako inflamacija zahvata i stromu, završna faza deskvamacije može biti ulceracija, najčešće u produženoj ili teškoj inflamaciji. Nekađ se ona može pojaviti rano. Površni epitel nestaje. Intersticijalna tečnost veziva eksudira i koaguliše na površini i u njoj se može naći mnoštvo leukocita. Ovo je fibrino-purulentni eksudat koji stvara adherentnu žuto-belu “lažnu” membranu. U teškoj inflamaciji mogu se videti mala žuta polja depresije okružena crvenim haloom kao rezultat mikroapscesa okruženih hiperemičnom stromom.

U Tabeli 1. prikazani su dijagnostički postupci za utvrđivanje etiologije cervicitisa.

**Tabela 1.** Dijagnostički postupci za utvrđivanje etiologije cervicitisa

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamneza</b>                         | Neohodno je uzeti detaljne podatke o prethodnim ili aktuelnim bolestima, rizičnim seksualnim odnosima, prethodnoj primeni antibiotika, lokalnih sredstava za ispiranje vagine ili vaginalnih tampona, prethodnim ginekološkim intervencijama ili operacijama i boravku u endemskim ili tropskim krajevima.                                                                                                       |
| <b>Fizikalni pregled</b>                | Fizikalni pregled podrazumeva detaljnu inspekciju svih spoljnjih genitalnih organa (vulve, perineuma i anusa), kao i pregled vagine i grlića pod spekulomom. U slučaju pojačane vaginalne sekrecije, neophodno je uzeti briseve za mikrobiološki pregled                                                                                                                                                         |
| <b>Nativni pregled vaginalnog brisa</b> | Nativni pregled vaginalnog brisa (ranije korišćen za određivanje Stepena vaginalne čistoće) treba raditi u onim slučajevima u kojima postoji jasna klinčka sumnja na prisustvo infekcije Trihomonasom, kandidom ili bakterijske vaginoze. Ove tri infekcije se sreću u oko 90% žena koje se jave ginekologu zbog pojačanog sekreta. U svim ostalim slučajevima neophodno je uzeti bris za mikrobiološki pregled. |
| <b>Mikrobiološki pregled</b>            | Mikrobiološki pregled brisa cerviksa i/ili vagine uzima se radi utvrđivanja uzroka cervicitisa. Ukoliko bris nije moguće uraditi u domu zdravlja, pacijentkinju treba uputiti u ustanovu u kojoj se može utvrditi da li postoji bakterijska (aerobna ili anaerobna infekcija), mikotična infekcija, infekcija Hlamidijom trahomatis, Ureaplazomom i Mikoplazmom ili virusna infekcije (HSV, HPV)                 |
| <b>Citološki pregled</b>                | Papanikolau bris u slučajevima izražene inflamacije nije pouzdan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Kolposkopski pregled</b>             | Kolposkopski pregled može pomoći u deferenciranju osobina nalaza na vagini i grliću. Detaljan pregled kolposkopskim uvećanjem i analiza promena koje se vide na sluzokoži vagine i grlića materice često može ukazati na poreklo inflamacije ili uzročnika infekcije                                                                                                                                             |

## LEČENJE

Lečenje cervicitisa provodi se na osnovu nalaza kliničkih i laboratorijskih pregleda. Kada se radi o cervicitisu koji nema infektivno poreklo, primenjuje se lokalna, nespecifična terapija, koja treba da smiri inflamaciju i pomogne epitelizaciju oštećene sluzokože.

### Aerobna bakterijska infekcija

Predominantni rast nekog od mikroorganizama iz grupe uslovno patogenih ili patogenih mikroorganizama, kao što su streptokok grupe B, *E.coli* ili *Stafilokokus aureus* se javlja retko. Simptomi mogu biti veoma blago ali i izraženi, kao što je obilna sekrecija, pruritus i dispareunija. Obično se pregledom vaginalnog brisa uočavaju znaci izražene inflamacije i deskvamacije. U

vaginalnom brisu može se naći mnoštvo leukocita, parabazalne i bazalne ćelije, kao i mali broj površnih ćelija epitela, a pH je iznad 4,2. Na svodovima i zidovima vagine i u manjoj meri na površini grlića materice vide se crvene, hemoragične papule, nešto više izdignute nego okolni epitel. U ovim slučajevima primenjuje se odgovarajuća, poželjno lokalna antibiotska terapija, prema vrsti uzročnika identifikovanog bakteriološkim pregledom.

### **Anaerobna bakterijska infekcija (Bakterijska vaginoza)**

Bakterijska vaginoza (BV) je polimikrobna, primarno anaerobna infekcija, koja je posledica poremećene ravnoteže između različitih tipova bakterija u vagini. Umesto normalne predominacije Laktobacila u vagini žena sa BV, nalazi se povećan broj mikroorganizama kao što su *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Mobiluncus* i *Mycoplasma hominis*. Prisustvo intrauterinog uložka može povećati rizik za razvoj BV. Osnovni simptom BV je pojačana vaginalna sekrecija sa neprijatnim mirisom koji tipično podseća na miris pokvarene ribe, što je posebno izraženo posle odnosa. Međutim, skoro polovina žena sa kliničkim znacima BV nema simptome.

#### Protokoli izbora za bakterijsku vaginozu

Metronidazol 400 mg p.o. / 12 h, 5-7 dana  
ili  
Metronidazol 2 g p.o. u jednoj dozi  
ili  
vag. Metronidazol gel (0,75%)\* jednom dnevno, 5 dana  
ili  
vag. Klindamicin krem (2%)\* jednom dnevno, 7 dana  
\*Nije na Listi lekova RF

#### Alternativni protokoli

Klindamicin 300 mg p.o., 2x dnevno, 7 dana

#### Trihomonas vaginalis

Ova najčešća protozoalna infekcija se često otkriva u cervikalnom brisu po karakterističnom nalazu malih, plavo-sivih, nejasno ograničenih tela sa izduženim jedrom. U brisu je važno trihomonas razlikovati od mukusa i ostalog ćelijskog debrisa. Iako se trihomonas lako vidi na citološkom brisu, ipak se najbolje identifikuje na vlažnom obojenom preparatu, gde se vidi pokretan trihomonas. Neke žene mogu biti nosioci bolesti i pod ovim uslovima nema aktivne infekcije. Ovo stanje se može preneti i drugim načinima sem seksualnog kontakta.

#### Protokoli izbora za trihomonijazu

Metronidazol 2 g p.o. u jednoj dozi  
ili  
Metronidazol 400 mg p.o. / 12 h, 5-7 dana

#### Kandidijaza

Kandidijaza je rezultat prekomernog rasta kandidate koja se prirodno pojavljuje u crevu, a često postoji u vagini. Infekcija kandidom se manifestuje kada dođe do promene kiselosti ili poremećaja normalne flore vagine. Kandidijaza je česta u trudnoći, dijabetesu i posle uzimanja antibiotika koji uništavaju normalnu floru u vagini koja održava vaginalnu sredinu kiselom. Spore i hife kandidate se lako mogu videti kao tanke crvene linije u cervikalnim brisevima. Infekcija kandidom daje intenzivni

inflamatorni odgovor i epitel vagine i grlića postaje zadebljan, prekriven gustim, grubim, belim sekretom. Ovo stanje se mora razlikovati od leukoplakije, kao i promena koje odgovaraju početnom malignitetu grlića i vagine. Kod infekcije kandidom, bele naslage se mogu obrisati fiziološkim rastvorom, posle čega se vidi normalan epitel.

#### Lokalna terapija kandidijaze

Klotrimazol vag. krem (10%)\*, 5 g u jednoj dozi

ILI

Isokonazol vag. tableta 2x300 mg\*, odjednom

ILI

Nistatin vag. krem 100 000 jed\*., 4g, tokom 4 noći

\*Nije na Listi lekova RF

#### Peroralna terapija kandidijaze

Flukonazol kaps. 150 mg u jednoj dozi

ILI

Itrakonazol kaps. 200 mg / 12 h, u toku jednog dana

Žene sa hroničnom ili recidivantnom kandidijazom moraju se lečiti duže vreme i u njih se mogu primeniti antifungalni lekovi sistemski. Obično se daje jedna doza od 120 mg flukonazola nedeljno, tokom 12 uzastopnih nedelja. Pored toga, borna kiselina (600 mg u želatinskoj kapsuli vaginalno tokom 10 dana)\* može biti od pomoći. U ovim slučajevima trebalo bi ispitati druge moguće razloge hronične infekcije (\*Nije na Listi lekova RF)

### **Hlamidija trachomatis**

Infekcije Hlamidijom trachomatis (*Chlamydia trachomatis*) obično ne daju jasne kliničke odlike. Mogu se prezentovati prisustvom mukopurulentnog sekreta u endocervisku, dok se oko spoljnog ušća može videti edem i hiperemija. Kod ovih infekcija terapija izbora je doksiciklin.

#### Protokoli izbora za infekciju Hlamidijom trachomatis

Doksiciklin 100g p.o. /12h, 7 dana (kontraindikovano u trudnoći)

ili

Azitromicin 1g p.o. u jednoj dozi

#### Alternativni protokoli

Eritromicin 500 mg p.o. / 12h, 10-14 dana

ili

Ofloksacin 400 mg p.o. /24 h, 7 dana

U toku trudnoće, može se dati

Eritromicin 500 mg p.o. / 6h, 7 dana ili Eritromicin 500 mg p.o. / 12h, 14 dana ili

Amioksicilin 500 mg p.o. /8h, 7 dana ili Azitromicin 1g p.o. u jednoj dozi

### **Virusne infekcije grlića materice**

Najčešće infekcije grlića materice izazvane virusima su infekcija Herpes simpleks virusom (HSV) i infekcija Humanim papilomavirusom (HPV)

**Genitalni herpes** je uzrokovan je infekcijom Herpes simpleks virusa tipa 2 (HSV2). Tipični simptomi genitalnog herpesa su svrab i osetljivost mukoznih membrana. Bolest karakterišu bolne ulceracije

vulve i donje vagine, ali kada se promena nalazi na grliću, obično je bezbolna i može se pronaći samo pregledom ili kolposkopijom. Uz bol, u primarnoj infekciji može se javiti generalizovana slabost

#### Terapija HSV infekcije

Aciklovir 200 mg 5x dnevno, tokom 5 dana

Aciklovir 400 mg 3x dnevno

**Infekcija Humanim Papilomavirusom (HPV)** može imati brojne kliničke pojave, ali najčešće se sreću dva tipa lezija:

- Egzofitične lezije - šiljasti kondilomi (*Condylomata acuminata*) što su tipične karfiolaste polipoidne lezije, poznate kao genitalne bradavice
- Nekondilomatozne infekcije koje postaju vidljive samo posle aplikacije sirćetne kiseline (Subklinička papiloma virus infekcija – SPI)

U tretmanu šiljastih kondiloma primenjuju se medikamentna i češće hirurška terapija. Medikamentna terapija promena na grliću materice ima ograničen izbor, jer trihlorsirćetna kiselina (85% TCA), podofilin 20-25% i podofilotoksin, nisu pogodni za unutrašnju primenu. Kod subkliničkih promena može se primeniti interferon u obliku vaginaleta (Nije na Listi lekova RFZO) u dozi od 500.000 IJ, 1.000.000 IJ ili 2.000.000 IJ. Hirurški tretman HPV promena na grliću materice zahteva anesteziju i najefikasniji je ako se sprovodi laserom.

| MKB 10 Šifra | Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                      | Dnevna doza        | Trajanje terapije |
|--------------|----------------------|-----------------------------------------|--------------------|-------------------|
| N71          | metronidazol         | tablete, 400 mg                         | 3 x 400 mg         | 5 do 7 dana       |
|              | metronidazol         | tablete, 400 mg                         | 2 grama            | jednokratno       |
|              | Metronidazol         | gel, 0.75%*                             | lokalno            | 5 dana            |
|              | Klindamicin          | krem, 2% *                              | lokalno            | 7 dana            |
|              | klindamicin          | film tableta, 300mg                     | 2x300mg            | 7 dana            |
|              | Klotrimazol          | vaginalni krem*                         |                    |                   |
|              | Isokonazol           | vaginatorija*                           |                    |                   |
|              | nistatin             | vaginalni krem                          |                    |                   |
|              | flukonazol           | kapsula tvrda                           | 150mg              | jednokratno       |
|              | itrakonazol          | kapsule, 100mg                          | 2x200mg            | 1 dan             |
|              | doksiciklin          | kapsule, 100 mg                         | 2 x 100 mg         | 14 dana           |
|              | azitromicin          | film tablete, 500 mg<br>kapsule, 250 mg | 1 x 1 gr           | jednokratno       |
|              | eritromicin          | film tableta, 500mg i<br>250mg          | 4x500mg            | 7 dana            |
|              | ofloksacin           | tablete, 200 mg                         | 2 x 400 mg         | 14 dana           |
|              | amoksisicilin        | kapsula tvrda, 500mg                    | 3x500mg            | 7 dana            |
|              | aciklovir            | tableta, 200mg                          | 5x200mg<br>3x400mg | 5 dana            |

\*Nije na Listi lekova

## DRUGE INFLAMACIJE VAGINE I VULVE N76

Inflamacije vagine i vulve etiološki obuhvataju širok spektar stanja koji uključuje infekcije vagine, grlića materice i gornjih partija genitalnog trakta, primenu hemijskih sredstava ili iritanasa (spermicidi, sredstva za intimnu negu), deficit hormona i retko sistemska oboljenja. Tri najčešća entiteta su bakterijska vaginoza, vaginalna kandidijaza i vaginalna trihomonijaza. Najčešći simptom vaginalne infekcije je pojačan vaginalni sekret. Infekcije vulve su najčešće sekundarne prirode i često prvi znak inflamacije vagine.

Terapija može biti sistemska (najčešće per os), lokalna ili kombinovana, pri čemu je efikasnost sistemske i lokalne primene uporediva. Komercijalno je dostupan veći broj preparata za lokalnu primenu.

Izabrani terapijski modaliteti su predstavljeni u Tabeli 1.

| Generički naziv                   | Farmaceutski oblik    | Dnevna doza        | Uobičajeno trajanje terapije | Napomena                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bakterijska vaginoza</b>       |                       |                    |                              |                                                                                                                                                                                                  |
| metronidazol                      | tablete, 400 mg       | 2 x 400 mg         | 5-7 dana                     | alternativno 2gr jednokratno, u rekurentnim slučajevima produžena ili kombinovana lokalna i per os terapija                                                                                      |
| metronidazol                      | vaginaleta, 500mg     | 1 x 500mg          | 7 dana                       |                                                                                                                                                                                                  |
| klindamicin                       | tablete, 300 i 600 mg | 2 x 300 mg         | 7 dana                       | alternativni režim                                                                                                                                                                               |
| <b>Vulvovaginalna kandidijaza</b> |                       |                    |                              |                                                                                                                                                                                                  |
| mikonazol                         | vaginaleta, 200 mg    | 1 vaginaleta uveče | 7 dana                       |                                                                                                                                                                                                  |
| ekonazol                          | vaginaleta, 150 mg    | 1 vaginaleta uveče | 3 dana                       |                                                                                                                                                                                                  |
| fentikonazol                      | vaginaleta, 600 mg    | 1 vaginaleta uveče | 1 dan                        |                                                                                                                                                                                                  |
| nistatin, neomicin, polimiksin B  | vaginaleta            | 1 vaginaleta uveče | 6 ili 12 dana                | dužina terapije u zavisnosti od kliničke simptomatologije                                                                                                                                        |
| <b>Vaginalna trihomonijaza</b>    |                       |                    |                              |                                                                                                                                                                                                  |
| metronidazol                      | tablete, 400 mg       | 2 grama            | jednokratno                  | alternativni režim 2x400mg 5-7 dana, visoka stopa reinfekcija (lečiti partnera, savet za apstinenciju do završetka terapije i nestanka simptoma); u rekurentnim slučajevima 2gr dnevno, 3-5 dana |



## POJAČANO, UČESTALO I NEUREDNO KRVAVLJENJE IZ MATERICE N92

Metroragija je svako aciklično krvarenje iz materice, bez obzira na količinu. Metroragija može biti posledica patoloških promena na organima male karlice, organskim sistemima van male karlice ili nastaje kao posledica hormonskog poremećaja. Produženo menstruacijsko krvarenje, koje traje duže od 7 dana se označava kao menoragija. Polimenoreja je ritmično menstruacijsko krvarenje koje se javlja u periodima kraćim od 21 dana.

Ciljevi medikamentne terapije metroragija, menoragija i menometroragija obuhvataju zaustavljanje krvarenja, zaustavljanje nepravilnog razvoja i porasta endometrijuma, smanjenje predispozicije ka ekcesivnom i produženom menstruacionom krvarenju i uspostavljanje regularnog endometrijuma i regularnih ciklusa sa određenim trajanjem i volumenom krvarenja. Ako krvarenje po primeni hormonske terapije nije stalo, uputiti pacijenta u stacionarnu ustanovu i u specijalizovana endokrinološka savetovališta radi daljeg ispitivanja i terapije.

Ukoliko kliničkim pregledom postoji obilno akutno krvarenje, simptomi i znaci hemodinamske nestabilnosti ili ukoliko je hemoglobin niži od 100 mg/dL pacijentkinju hitno uputiti u stacionarnu zdravstvenu ustanovu.

### Hormonska terapija disfunkcijskih uterusnih krvarenja

Prva linija hormonske terapije kod hemodinamski stabilnog iregularnog krvarenja su oralni kontraceptivi, dok u perimenopauzalnom periodu prvu liniju terapije predstavljaju progestageni (Tabela 1). Intrauterusni sistem koji oslobađa levonorgesterel je pogodna terapija uterusnih krvarenja posebno u grupi perimenopauzalnih žena, ukoliko je problem obilno menstruacijsko krvarenje i produženo menstruacijsko krvarenje.

U toku dijagnostičkog protokola se isključuje trudnoća i određena ginekološka i sistemska oboljenja, ali se ne postavlja dijagnoza specifičnog ginekološko-endokrinološkog oboljenja (npr. sindrom policističnih jajnika). Hormonska terapija je privremena, traje 3 meseca, najduže 6 meseci. Posle mesec dana od obustavljanja terapije potrebno je uputiti pacijentkinju u specijalizovana savetovališta radi postavljanja dijagnoze i predloga dugotrajne terapije, da se krvarenje ne bi ponovilo.

Najčešći razlog polimenoreje je hiperprolaktinemija ili disfunkcijska ovulacija kod sindroma policističnih jajnika, te je ovakvog pacijenta potrebno uputiti na endokrinološko ispitivanje u specijalizovana savetovališta i prema nalazima uključiti terapiju.

### Medikamenti u terapiji disfunkcijskog uterusnog krvarenja

1. Antianemijska terapija
2. Antibiotici iz cefalosporinske grupe u toku 5 dana, ako krvarenje traje duže od 10 dana
3. Oralni kontraceptivi ili oralni progestageni

**Tabela 1.** Hormonska terapija iregularnog krvarenja

| Generički naziv                                    | Farmaceutski oblik | Dnevna doza | trajanje terapije   | Napomena                                           |
|----------------------------------------------------|--------------------|-------------|---------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Kombinovani oralni kontraceptivi, monofazni</b> |                    |             |                     |                                                    |
| 0,03 etinilestradiol i 0,15 mg levonorgestrel      | tablete            | 1x1         | tokom 3 do 6 meseci | Režim 21/7                                         |
| 0,03 etinilestradiol i 2 mg dienogest              | tablete            | 1x1         | tokom 3 do 6 meseci | Režim 21/7                                         |
| <b>Progestageni</b>                                |                    |             |                     |                                                    |
| noretisteron acetat***                             | tablete, 5 mg      | 2 do 3x1    | tokom 3 do 6 meseci | 15 dana u ciklusu kod manje debljine endometrijuma |

|                 |                |          |                     |                                                                        |
|-----------------|----------------|----------|---------------------|------------------------------------------------------------------------|
| linestrenol *** | tablete, 5 mg  | 2 do 3x1 | tokom 3 do 6 meseci | 15 dana u ciklusu kod manje debljine endometrijuma                     |
| didrogesteron   | tablete, 10 mg | 2x1      | tokom 3 do 6 meseci | 15 dana u ciklusu, koristi se ako je debljina endometrijuma 5mm i više |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## AMENOREJA N91

### AMENOREJA

Pod amenorejom se podrazumeva izostanak menstruacije u trajanju od 90 dana. Primarna amenoreja predstavlja izostanak menstruacije do 14-te godine života uz istovremeni izostanak razvoja sekundarnih seksualnih karakteristika ili izostanak menstruacije do 16-te godine života uz adekvatan razvoj sekundarnih seksualnih karakteristika. Sekundarna amenoreja predstavlja izostanak menstruacije od najmanje 3 meseca kod žena koje su predhodno imale uredan ciklus. U Tabeli 1. predstavljeni su uzroci amenoreje.

**Tabela 1.** Uzroci amenoreje

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fiziološki:</b> trudnoća, laktacija, menopauza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Jatrogeni:</b> kontracepcija ili terapijska primena progestagena (medroksiprogesteron acetat, levonorgestrel, implantati), primena antagonista dopamina, kombinovanih oralnih kontraceptiva kontinuirano, GnRH analogi i retko danazola.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Patološki: centralni i periferni uzroci</b><br><u>Hipotalamički – funkcionalni:</u> stres, psihogeni faktori, anoreksija, izuzetno naporna fizička aktivnost<br><u>Hipotalamički – nefunkcionalni:</u> hirurški zahvati, radioterapija, Kallmanov sindrom<br><u>Prednji pituitarni:</u> mikro ili makro adenom (prolaktinom), hirurška intervencija, Sheehanov sindrom<br><u>Ovarijalni:</u> PCOS, POF, sindrom rezistentnog ovarijuma, ovarijalna disgenezija posebno kao posledica Turnerovog sindroma, rezistencija ciljnog organa - sindrom testikularne feminizacije<br><u>Genitalne opstrukcije:</u> neperforirani himen, transversalni vaginalni septumi, cervikalna stenoza, Ashermanov sindrom<br><u>Endokrinopatije:</u> hiperprolaktinemija, hiperandrogenemija, Cushingov sindrom, izražen hiper ili hipo tireoidizam, kongenitalna adrenalna hiperplazija, diabetes mellitus<br><u>Estrogen ili androgen sekretni tumori</u> (obično ovarijalnog ili adrenalnog porekla kao što su ginandroblastomi ili granuloma – teka tumori)<br><u>Poremećaj gonada:</u> gonadalna disgenezija, anomalije genitalnih organa, interseksualnost<br><u>Ostalo:</u> hromozomske aberacije, enzimski defekti, itd. |

### OLIGOMENOREJA

Oligomenoreja predstavlja poremećaj menstrualnog ciklusa kod koga su ciklusi duži od 35 dana. Obično ukazuje na anovulaciju ili intermitentne/povremene/neredovne ovulacije. Uzroci oligomenoreje su prikazani u Tabeli 2.

**Tabela 2.** Uzroci oligomenoreje

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| PCOS (najčešći uzrok)                                                                  |
| Granično nizak BMI                                                                     |
| Granična gojaznost                                                                     |
| Produžena folikularna faza, perzistentno žuto telo                                     |
| Hiperandrogenemija                                                                     |
| Ovarijalna rezistencija koja vodi ka anovulaciji – početni POF (redak ali bitan uzrok) |
| Blaga hiperprolaktinemija ili blaži poremećaji u radu štitne žlezde                    |

**HIPOMENOREJA I BRAHIMENOREJA**

Hipomenoreja podrazumeva oskudno menstrualno krvarenje (manje od 2 uloška na dan). Brahimenoreja je kratko menstrualno krvarenje (kraće od 3 dana). Često je udruženo sa hipomenorejom. Uzroci hipomenoreje i brahimenoreje su predstavljeni u Tabeli 3.

**Tabela 3.** Uzroci hipomenoreje i brahimenoreje

| <b>Hipomenoreja</b>                    | <b>Brahimenoreja</b>                   |
|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Granična gojaznost                     | Intrauterusne intervencije (operacije) |
| Intrauterusne intervencije (operacije) | Anomalije endometrijuma                |
| Anomalije endometrijuma                |                                        |

Dijagnostičke procedure su predstavljene u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Dijagnostičke procedure

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamneza</b>                    | Isključiti trudnoću ili upotrebu hormonske kontracepcije<br>Galaktoreja i androgeni simptomi (dobijanje na težini, akne, gubitak kose, hirsutizam)<br>Prethodne hirurške intervencije na genitalnom traktu (grlić, materica)<br>Poremećaj u ishrani, stres, ili prekomerna fizička aktivnost<br>Isključiti pridružena hronična oboljenja i upotrebu lekova (antagonisti dopamina)<br>Povrede glave, poremećaj vida, glavobolja<br>Primena hemoterapije ili radioterapije |
| <b>Opšti i ginekološki pregled</b> | Izračunati BMI (<17 ili >30)<br>Odrediti seksualne karakteristike<br>Uočiti stigmata endokrinopatija ili Turnerovog sindroma<br>Uočiti znake virilizacije<br>Abdominalni tumefakti<br>Neperforirani himen<br>Slepo završavanje vagine ili septum vagine<br>Nedostatak grlića ili uterusa                                                                                                                                                                                 |
| <b>Hormonski testovi</b>           | Test na trudnoću – beta subjedinica hCG<br>Vrednosti FSH i LH, FSH/LH odnos<br>Testosteron i SHBG<br>Prolaktin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Ostali testovi</b>              | Krivulja bazalne temperature<br>Ultrazvučni pregled male karlice<br>CT i MRI glave i male karlice<br>Histeroskopija<br>Kariotipizacija kod nepostojanja uterusa ili sumnje na Turnerov sindrom<br>Specifični testovi na endokrinopatije i pregled endokrinologa<br>Konsultativni pregled neurologa                                                                                                                                                                       |

**TERAPIJA se bazira na uzroku, kao i na želji pacijentkinje za daljom fertiilnošću:**

1. Održavanje BMI u referentnom opsegu
2. Smanjenje fizičkog opterećenja kod izuzetno fizički aktivnih osoba
3. Hormonski ili hirurški tretman za hiperprolaktinemiju
4. Hormonska supstituciona terapija za POF
5. Hormonska kontracepcija za PCOS
6. Specifična terapija tumora ili endokrinopatija (dijabetesa ili hipo/hipertireoidizma)
7. Uklanjanje opstrukcija genitalnog trakta (cervikalna dilatacija, histeroskopska resekcija, incizija himena)

Od hormonske terapije savetuje se upotreba:

- Norgestrel + estradiol
  - Medroksiprogesteron
  - Antiandrogeni – ciproteron acetat u kombinaciji sa etinilestradiolom
  - Kontraceptivna pilula
  - Kvinagolid, bromokriptin, kabergolin\* – za terapiju hiperprolaktinemije
  - Menotrofin, urofolitropin, folitropin alfa, folitropin beta – za hipogonadotropizam i stimulaciju ovulacije
  - Propiltiouracil, levotiroksin natrijum, insulin, metformin
- 
- Kod PCOS treba postići minimum 3 ciklusa godišnje da bi se smanjio rizik od endometrijalne hiperplazije izazvane estrogenom.
  - Ako postoji ovulacija, hipomenoreja i brahimenoreja ne zahtevaju lečenje.
  - Ako se želi indukcija ovulacije potrebno je kompletno ispitivanje fertiliteta.
  - Veće kongenitalne malformacije i endokrinopatije treba da tretiraju multidisciplinarni timovi u specijalističkim centrima.

| Generičko ime leka     | Faramaceutski oblik leka      | Standardna dnevna doza     | Trajanje terapije                           |
|------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|
| Norgestrel + estradiol | obložena tableta              | 1 x 1 (2mg + 0; 2mg + 0,5) | 21 dan mesečno, bar 3 meseca                |
| Medroksiprogesteron    | tableta                       | 10mg                       | 10 dana u drugoj fazi ciklusa, bar 3 meseca |
| Kvinagolid             | tableta                       | 3 x 25 mcg ili 1 x 75 mcg  | tokom dužeg perioda                         |
| Bromokriptin           | tableta                       | 1 – 3 x 2,5mg              | tokom dužeg perioda                         |
| Kabergolin*            | tableta                       | 0,5mg                      | 2 x 1 nedeljno, 4 nedelje                   |
| Menotrofin             | prašak i rastvor za injekciju | 75 i.j.u 1ml rastvarača    | po protokolu                                |
|                        | prašak i rastvor za injekciju | 75 i.j.u 1ml rastvarača    | po protokolu                                |
| Urofolitropin          | prašak i rastvor za injekciju | 75 i.j.u 1ml rastvarača    | po protokolu                                |
| Folitropin alfa        | prašak i rastvor za injekciju | 150 – 450 IU               | po protokolu                                |
| Folitropin beta        | injekcija                     | 50 – 350 IU                | po protokolu                                |

|                                    |                  |                           |                                 |
|------------------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------------|
|                                    |                  |                           |                                 |
| Propiltiouracil                    | tableta          | 50mg ili 100mg            | tokom dužeg perioda             |
| Levotiroksin natrijum              | tableta          | 50mcg, 100mcg ili 150mcg  | doživotno                       |
|                                    | tableta          | 50mcg, 100mcg ili 150mcg  | doživotno                       |
| Insulin                            | injekcija, pumpa | zavisno od pacijenta      | doživotno                       |
| Metformin                          | film tableta     | 2g                        | tokom dužeg perioda             |
| Etinilestradiol, ciproteron acetat | tableta          | 1 x 1 (0,035 mg + 2 mg)   | 21 dan mesečno bar 3 – 4 meseca |
| Levonorgestrel, etinilestradiol    | film tableta     | 1 x 1 (0,15 mg + 0,03 mg) | 21 dan mesečno, do pet godina   |
| Dezogestrel, etinilestradiol       | tableta          | 1 x 1 (0,15 mg + 0,02 mg) | 21 dan mesečno, do pet godina   |
|                                    | film tableta     | 1 x 1 (0,15 mg + 0,02 mg) | 21 dan mesečno, do pet godina   |
| Gestoden, etinilestradiol          | obložena tableta | 1 x 1 (75 mcg + 20 mcg)   | 21 dan mesečno, do pet godina   |
| Drospirenon, etinilestradiol       | film tableta     | 21 po (3 mg + 0,03 mg)    | 21 dan mesečno, do pet godina   |
|                                    | film tableta     | 1 x 1 (3 mg + 0,02 mg)    | 21 dan mesečno, do pet godina   |
|                                    | film tableta     | 1 x 1 (3 mg + 0,03 mg)    | 21 dan mesečno, do pet godina   |

\*Nije registrovan u Srbiji

## MENOPAUZALNI I DRUGI PERIMENOPAUZALNI POREMEĆAJI N95

Menopauza predstavlja gubitak ovarijalne funkcije koji dovodi do trajne amenoreje. Definitivna dijagnoza se postavlja retrospektivno, nakon isteka godinu dana od poslednje menstruacije. Menopauzi prethodi vremenski varijabilan period menopauzalne tranzicije i perimenopauze u kome dolazi do postepenog gubitka ovarijalne funkcije.

U Tabeli 1. dat je pregled najčešćih tegoba koje nastaju kao posledica smanjene proizvodnje estrogena.

**Tabela 1.** Pregled tegoba vezanih uz smanjenu proizvodnju estrogena

|                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valunzi, epizode noćnih preznojavanja, poremećaj sna                                                                                                                          |
| Urogenitalne tegobe – atrofija epitela uretre i trigonuma mokraćne bešike koja može dovesti do učestalnom mokrenja, dizurije, urinarnе urgenicije ili urinarnе inkontinencije |
| Atrofična vaginalna iritacija i suvoća, dispareunija                                                                                                                          |
| Anksioznost, depresija, iritabilnost, promene raspoloženja, problemi sa pamćenjem, umor                                                                                       |
| Bolovi u zglobovima, nestabilnost                                                                                                                                             |
| Gubitak kolagena kože                                                                                                                                                         |
| Povećan rizik od osteoporoze                                                                                                                                                  |
| Povećan rizik od kardiovaskularnih oboljenja i moždanog udara                                                                                                                 |

- Primena hormonske supstitucione terapije (HST) se može razmotriti kod pacijentkinja u perimenopauzi i ranoj menopauzi sa izraženom vazomotornom simptomatologijom, kod pacijentkinja sa prevremenom ovarijalnom insuficijencijom (menopauza pre 40 godina) i pacijentkinja sa ranom menopauzom (pre 45 godine života) (Tabele 2 i 3).
- Ne preporučuje se primena HST kod pacijentkinja starijih od 60 godina života.
- Za većinu pacijentkinja, upotreba HST do 5 godina se smatra efikasnom i bezbednom.

**Tabela 2.** Pozitivni efekti i rizici primene HST

| Pozitivni efekti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Rizici                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| brzo smanjenje vazomotorne simptomatologije<br>poboljšanje raspoloženja i smanjenje depresivnih tegoba<br>smanjenje bolova u mišićima, bolji san<br>uklanjanje simptoma vaginalne suvoće, bolja seksualna funkcija<br>smanjenje tegoba vezanih za urinarni trakt<br>smanjen rizik od osteoporoze<br>pozitivan efekat na kožu<br>pozitivni kognitivni efekti<br>kontraverzan efekat na smanjenje rizika od kardiovaskularnog oboljenja | povišen rizik od venske tromboembolije i plućne embolije<br>povišen rizik od ishemičnog moždanog udara<br>povišen rizik od karcinoma dojke<br>primena estrogena (bez gestagena) povećava rizik od karcinoma endometrijuma<br>kontraverzan efekat HST na rizik od ovarijalnog karcinoma i kolorektalnog karcinoma |

Minimum obrade pacijentkinje pre uvođenja HST uključuje detaljnu anamnezu (ličnu i porodičnu, ginekološku i reproduktivnu) sa osvrtom na oboljenja dojki, dijabetes, tromboembolijska oboljenja i oboljenja vena, oboljenja jetre, gastrointestinalnog trakta. Fizikalni pregled uključuje pregled dojki, ginekološki pregled sa uzimanjem Papanikolau brisa. Ukoliko je potrebno, dopuniti dijagnostiku mamografijom, ultrazvukom dojki i ultrazvukom male karlice.

**Tabela 3.** Apsolutne i relativne kontraindikacije za primenu HST

| Apsolutne kontraindikacije                                                                                                                                                                                                                                                         | Relativne kontraindikacije                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| trudnoća i laktacija<br>karcinom dojke<br>karcinom endometrijuma ili druga estrogen zavisna neoplazija<br>tromboflebitis ili tromboembolijsko oboljenje<br>nedijagnostikovano vaginalno krvarenje<br>infarkt miokarda<br>oboljenja jetre<br>nekontrolisana arterijska hipertenzija | tretiran karcinom dojke<br>tretiran karcinom endometrijuma<br>istorija DVT ili tromboembolijskih poremećaja<br>hronična oboljenja jetre<br>endometrioza<br>istorija infarkta miokarda ili CVI<br>oboljenje pankreasa<br>fibrocistično oboljenje dojki<br>miomi materice<br>porodična hiperlipidemija<br>hepatična porfirija<br>arterijska hipertenzija<br>migrene |

Način primene HST može biti sistemski (oralna primena, krem ili gel, flaster, nazalni sprej) ili lokalni (intrauterini uložak, vaginalni prsten). Izbor zavisi delimično od preferencije pacijenta, dominantne simptomatologije, ali i prednosti koje određeni put primene ima. U Tabeli 4. je dat prikaz lekova koji se izdaju na teret RFZO.

**Tabela 4.** Hormonska supstitucionna terapija – prikaz lekova

| Generički naziv leka          | Farmaceutski oblik          | Dnevna doza | Uobičajeno trajanje terapije |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------|------------------------------|
| Didrogesteron                 | film tableta, 10 mg         | 1 x 10 mg   | 3 meseca do 5 godina         |
| Etinil estradiol, drospirenon | film tableta, 2 + 1 mg      | 1 x 3 mg    | 3 meseca do 5 godina         |
| Etinil estradiol, norgesterel | obložena tableta            | 1 x 1       | 3 meseca do 5 godina         |
| Etinil estradiol, ciproteron  | obložena tableta            | 1 x 1       | 3 meseca do 5 godina         |
| Tibolon                       | tableta, 2,5 mg             | 1 x 1       | 3 meseca do 5 godina         |
| Megestrol                     | oralna suspenzija, 40 mg/ml | 2-4 x 40 mg | 3 meseca                     |

- Kontrolni pregled se zakazuje za 3 meseca, a potom (prema većini preporuka) jednom godišnje.
- Pacijentkinja na terapiji HST se smatra potencijalno fertilnom. Kod pacijentkinja sa niskim rizikom od venskog i arterijskog oboljenja koje žele kontracepciju se mogu preporučiti nisko dozažni oralni kontraceptivi.

### Postmenopauzalno krvarenje

Krvarenje u postmenopauzi je svako vaginalno krvarenje koje se pojavi godinu dana nakon menopauzalnog izostanka menstruacije. Uzroci mogu biti ginekološkog i neginekološkog porekla. Ginekološki uzroci obuhvataju hiperplaziju endometrijuma, anovulatorne cikluse u perimenopauzalnom periodu, endometrijalni karcinom, krvarenje sa neoplastičnih promena na grliću materice, vagini ili vulvi. Neginekološki uzroci su hematološke ili endokrinološke etiologije ili posledica uzimanja određenih lekova. Imajući u vidu da je maligna bolest u osnovi 10-15% slučajeva postmenoapuzalnog krvarenja, u tretmanu ove populacije je najvažnije isključiti maligno oboljenje.

### Inicijalni tretman

- Inicijalni tretman pacijentkinja podrazumeva detaljnu anamnestičku obradu, klinički pregled u cilju utvrđivanja jačine i tačne lokalizacije krvarenja, transvaginalni ultrasonografski (TVUZ) pregled male karlice, Papanikolau bris i krvnu sliku. U perimenopauzalnom periodu kod seksualno aktivih pacijentkinja treba isključiti postojanje trudnoće.
- Ukoliko se na osnovu dobijenih podataka postavi sumnja da je krvarenje neginekološkog uzroka, pacijentkinju treba uputiti odgovarajućem specijalisti radi dalje dijagnostike.
- Ukoliko se kliničkim pregledom utvrdi da krvarenje potiče sa neoplastične ili neneoplastične promene na gliću materice, vagini ili vulvi, potrebno je dijagostiku i terapiju uskladiti prema preporukama za navedene patološke entitete.
- Osnovna dijagnostička procedura za isključivanje maligniteta je HP analiza endocervikalnog kanala i endometrijuma koja se može dobiti frakcioniranom eksplorativnom kiretažom ili histeroskopskom biopsijom endometrijuma.
- Intervencije se mogu izbeći upotrebom TVUZ. Ako je na TVUZ debljina endometrijuma manja od 5 mm, eksplorativna kiretaža nije neophodna (osim ukoliko je žena bila na estrogenskoj terapiji) nego je potrebno ponoviti TVUZ za tri meseca. Ako se u međuvremenu krvarenje ponovi, indikovana je intervencija.

- Ukoliko je ultrazvučno utvrđena debljina endometrijuma  $\geq 5$  mm pacijentkinju uputiti u stacionarnu zdravstvenu ustanovu radi intervencije.
- Intervencija je indikovana kod jakog, profuznog krvarenja, kod pacijentkinja na estrogenskog terapiji.

#### **Tretman pacijentkinja nakon eksplorativne kiretaže/histeroskopije**

- Po dobijanju normalnog histopatološkog nalaza, u **perimenopauzalnom** periodu u terapiju se mogu uvesti niskodozažne oralne kontraceptivne pilule kod pacijentkinja koje žele kontracepciju.
- Cistična ili prosta hiperplazija bez atipije se može tretirati intermitentnom ili kontinuiranom primenom gestagena u periodu od 3 do 6 meseci.
- Atipičnu hiperplaziju treba tretirati histerektomijom. Ako je histerektomija kontraindikovana ili je procenjeni rizik veći od koristi od operacije, treba uraditi histeroskopiju u cilju isključivanja koegzistentnog endometrijalnog karcinoma. Ukoliko se isključi malignitet, može se uvesti megestrol 40 mg dva do četiri puta dnevno tokom 3 meseca, a potom ponoviti eksplorativnu kiretažu.

#### **Tretman pacijentkinja sa rekurentnim postmenopauzalnim krvarenjem**

- U perimenopauzalnom periodu, po dobijanju urednog histološkog nalaza nakon eksplorativne kiretaže, krvarenje se može tretirati aplikovanjem intrauterinog uložka koje oslobađa levonorgestrel. Cilj ovog tretmana je kupiranje iregularnih perimenopauzalnih krvarenja i kontracepcija.
- U postmenopauzi, rekurentna krvarenja treba tretirati hirurški – histerektomijom.

## **KRVARENJE U RANOJ TRUDNOĆI 020**

Krvarenje u ranoj trudnoći se javlja u oko 25 do 30% svih trudnoća. Krvarenje može biti različitog intenziteta, a ponekad je praćeno bolom u trbuhu ili krstima. Kod polovine pacijentkinja sa krvarenjem dolazi do spontanog pobačaja. U Tabeli 1. je predstavljena etiologija krvarenja u prvom trimestru, dok su u Tabeli 2. predstavljene dijagnostičke procedure koje se koriste kod krvarenja u ranoj trudnoći.

**Tabela 1.** Uzroci krvarenja u prvom trimestru trudnoće

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| Pobačaj                                                    |
| Ektopična trudnoća                                         |
| Hidatiformna mola                                          |
| Krvarenje iz deciduae verae u vreme očekivane menstruacije |
| Cervikalnog porekla:                                       |
| Maligne promene                                            |
| Polip                                                      |
| Ektopija, promene grlića                                   |
| Cervicitis                                                 |
| Vaginalnog porekla:                                        |
| Proširene vene vagine, vulve                               |
| Colpitis                                                   |
| Hemoroidi                                                  |

**Tabela 2.** Dijagnostičke procedure



|                                    |                                                                                                                                 |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamnestički podaci</b>         |                                                                                                                                 |
| <b>Opšti i ginekološki pregled</b> | arterijski pritisak, puls, telesna temperatura<br>obavezan pregled spekulumom, da bi se utvrdilo poreklo i intenzitet krvarenja |
| <b>Ultrazvučni pregled</b>         |                                                                                                                                 |
| <b>Laboratorijske analize</b>      | Krvna grupa i Rh faktor<br>Rh antitela<br>Krvna slika<br>Urin<br>Biohemija kompletna<br>Testovi hemostaze                       |

- Po potrebi zavisno od anamnestičkih podataka, opšteg stanja pacijentkinja, kliničke slike, potrebno je analize usmeriti
- Ukoliko postoji intrauterusna smrt ploda ili anembrionalna trudnoća, faktori koagulacije, fibrinogen, fibrinoliza, beta HCG
- Pacijenta usmeriti u ustanovu sekundarne ili tercijarne zdravstvene zaštite ukoliko postoji sumnja ka potrebi za stručno specifičnom pristupu

### TERAPIJA

U zavisnosti od etiologije krvarenja primenjuju se:

- Mirovanje
- Hormonska terapija (progesteronski preparati, po adekvatnom doziranju, kao i humani horionski gonadotropin (hCG) 1500 ij uz adekvatno doziranje do 9 ng)

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji**

| MKB 10 Šifra | Generički naziv leka        | Farmaceutski oblik                 | Dnevna doza           | Trajanje terapije         |
|--------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>O20</b>   | hidroksiprogesteron kaproat | rastvor za injekciju, 250 mg /1 ml | 1x1 nedeljno          | Prvih 16 nedelja trudnoće |
|              | progesteron                 | kapsula meka 100 mg i 200 mg       | 2x100 mg ili 2x200 mg | Oralno ili vaginalno      |

## PRETEĆI POBAČAJ O20.0

Preteći pobačaj se definiše pojavom bolova ili krvarenja različitog intenziteta, ili izolovanom inkompetentnošću grlića do 24 nedelje trudnoće. Javlja se u 20 do 25% svih trudnica, sa očekivanim lošim ishodom kod 50% takvih stanja. U Tabeli 1. su predstavljeni uzroci, dok su u Tabeli 2. predstavljene dijagnostičke procedure koje se koriste kod pretećeg pobačaja.

**Tabela 1.** Uzroci pretećeg pobačaja

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| aneuploidije                                                                                    |
| anatomski faktori (anomalije reproduktivnih organa)                                             |
| infekcije                                                                                       |
| endokrinološki faktori (dijabetes melitus, tireoidni poremećaji, insuficijencija lutealne faze) |
| imunološki faktori                                                                              |
| hematološki faktori                                                                             |
| placentna abrupcija                                                                             |
| jatrogeni faktori                                                                               |

**Tabela 2.** Dijagnostičke procedure

| Anamnestički podaci         |                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opšti i ginekološki pregled | arterijski pritisak, puls, telesna temperatura<br>obavezan pregled speculumom, da bi se utvrdilo poreklo i intenzitet krvarenja                                          |
| Ultrazvučni pregled         | uključujući i cervikometriju                                                                                                                                             |
| Laboratorijske analize      | Krvna grupa i Rh faktor<br>Rh antitela<br>Krvna slika<br>Urin, urinokultura<br>Biohemija kompletna<br>Testovi hemostaze<br>Cervikalni i vaginalni bris, vaginalni sekret |

## TERAPIJA

- Mirovanje
- Hormonska terapija (progesteronski preparati, po adekvatnom doziranju)
- Antianemijska terapija

**Pacijenta usmeriti u Ustanovu Sekundarne ili Tercijalne zdravstvene zaštite ukoliko postoji sumnja ka potrebi za stručno specifičnom pristupu**

**Tabela 1.** Lekovi koji se koriste u terapiji

| MKB 10 Šifra | Generički naziv leka        | Farmaceutski oblik                 | Dnevna doza           | Trajanje terapije         |
|--------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>O20.0</b> | hidroksiprogesteron kaproat | rastvor za injekciju, 250 mg /1 ml | 1x1 nedeljno          | Prvih 16 nedelja trudnoće |
|              | progesteron                 | kapsula meka 100 mg i 200 mg       | 2x100 mg ili 2x200 mg | Oralno ili vaginalno      |

## KONTRACEPCIJA Z30

Kontracepcija obuhvata sredstva i metode kojima se prirodni procesi reprodukcije zaustavljaju pre implantacije blastociste.

Prirodne metode kontracepcije imaju nižu efikasnost zaštite od neželjene trudnoće; preporučiti ih ukoliko pacijentkinja ne želi ili postoje kontraindikacije za druge vrste kontracepcije. U Tabeli 1. je predstavljena podela kontraceptivnih sredstava, njihova efikasnost i praktične napomene.

**Tabela 1.** Podela, efikasnost kontraceptivnih sredstava i praktične napomene

|                                  |                              | <b>Efikasnost</b> | <b>Praktične napomene</b>                                                                                                                                       |
|----------------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hormonski kontraceptivi</b>   | Flaster                      | 99%               | nema registrovanih preparata ; flaster se menja jednom nedeljno ukupno 3 nedelje, četvrta nedelja je pauza; fertilna sposobnost se vraća nakon nekoliko ciklusa |
|                                  | Oralni kontraceptivi         | 99%               | svakodnevna primena u približno isto doba dana, sa ili bez prekida (u zavisnosti od preparata); fertilna sposobnost se vraća nakon nekoliko ciklusa             |
|                                  | Progestinske injekcije       | 99%               | nema registrovanih preparata; mesečno ili na 3 meseca; ovulacija može biti odložena do godinu dana nakon prestanka primene                                      |
|                                  | Progestin - oslobađajući IUD | 99%               | preporučena upotreba u kontraceptivne svrhe je 5 godina; fertilna sposobnost se vraća unutar godinu dana od prestanka primene                                   |
|                                  | Vaginalni prsten             | 99%               | aplikuje se na početku menstrualnog ciklusa na 3 nedelje, dok se četvrte nedelje pauzira; fertilna sposobnost se vraća nakon nekoliko ciklusa                   |
| <b>Nehormonski kontraceptivi</b> | Muški kondom                 | 97%               | veći broj komercijalno dostupnih preparata; efikasna zaštita od seksualno prenosivih oboljenja, značajna razlika između teoretske i praktične efikasnosti       |
|                                  | Ženski kondom                | 95%               | nema registrovanog sredstva; može se aplikovati 8 sati pre odnosa bez sredstva nema kontraceptivnog učinka                                                      |
|                                  | IUD                          | 99%               | preporučena upotreba 5-10 godina; fertilna sposobnost se vraća unutar 1 meseca                                                                                  |
|                                  | Spermicidi                   | 94%               | aplikuje se 1 sat pre odnosa; kratak kontraceptivni učinak, koristi se uz druge kontraceptivne metode                                                           |
| <b>Vaginalne barijere</b>        | Dijafragma                   | 94%               | aplikuje se 6 do 8 sati pre odnosa                                                                                                                              |
|                                  | Cervikalna kapa              | 84%               | obezbeđuje kontinuiranu zaštitu do 48 sati                                                                                                                      |
| <b>Trajna kontracepcija</b>      | Hirurška sterilizacija       | više od 99%       | hirurška ligacija tuba za žene ili vazektomija za muškarce; trajna i ireverzibilna procedura                                                                    |

Prilikom izbora kontraceptivnog sredstva/metode uzeti u obzir kontraceptivnu efikasnost, bezbednost primene, nekontraceptivne efekte i lične preferencije pacijentkinje. U razgovoru sa pacijentom izabrati optimalno kontraceptivno sredstvo i isključiti kontraindikacije za primenu sredstva (Prilog 1). Ukoliko postoji rizik od seksualno prenosivih oboljenja preporučiti istovremenu upotrebu kondoma. Pacijentkinji objasniti način postizanja kontraceptivnog efekta, način i dužinu upotrebe, nekontraceptivne koristi, rizike izabranog sredstva, kao i uobičajenu simptomatologiju i komplikacije prilikom primene izabranog kontraceptivnog sredstva.

### Oralna kontracepcija

- Komercijalno je dostupan veći broj kombinovanih oralnih kontraceptiva (monofaznih i višefaznih). Takođe su dostupne i mini pilule sa progestinom dezogestrelom. Lista lekova odobrenih od strane RFZO se nalazi u Prilogu 2.

- Estrogenska komponenta je gotovo uvek etinil estradiol, dok se preparati razlikuju po progestinskoj komponenti (prva, druga i treća generacija progestina). U Tabeli 3. dati su mogući nusefekti estrogenske i progestinske komponente kontraceptivne pilule.
- Nema dokaza o prednostima višefaznih u odnosu na monofazne kontraceptivne pilule
- Pored visoke kontraceptivne efikasnosti, kontraceptivne pilule imaju i niz nekontraceptivnih pozitivnih efekata:
  - pozitivan efekat na akne
  - pozitivan efekat na mineralnu gustinu kostiju
  - preveniraju pojavu ovarijalnih cisti i dobroćudnih oboljenja dojke (fibrocistične promene, fibroadenomi)
  - smanjuju bol kod endometrioze, menoragije, sindroma policističnih jajnika i pelvične inflamatorne bolesti
  - protektivni efekat kod ovarijalnog, endometrijalnog i verovatno kolorektalnog karcinoma
- Nekontraceptivni efekti slični bez obzira na generaciju progestina; progestini treće generacije imaju bolji efekat na regresiju akni.
- Kontraceptivna pilula se uzima uvek u približno isto vreme dana (odstupanje do 3 sata)
- U periodu laktacije koristiti kontraceptivnu pilulu sa levonorgestrelom ili mini pilulu (štetan efekat estrogenske komponente na laktaciju)
- Kontraceptivna pilula koja sadrži samo progestine (mini pilula) se može koristiti u situacijama u kojima postoji lošija komplikacija (dozvoljeno odstupanje do 12 sati)
- Mini pilula dovodi do amenoreje u gotovo 50% pacijentkinja.
- Prva kontrola se zakazuje za 3 meseca, potom kontrole na 6 meseci (u specifičnim slučajevima interval kontrola može biti kraći). Prilikom svake kontrole razmotriti zadovoljstvo pacijenta, revidirati anamnestičke podatke i simptomatologiju, izmeriti krvni pritisak, telesnu težinu i odrediti BMI. Dodatna ispitivanja planirati na osnovu kliničke procene.

**Tabela 3.** Prikaz mogućih nusefekata estrogenske i progestinske komponente kontraceptivne pilule

| <b>Nusefekti estrogenske komponente</b> | <b>Nusefekti progestinske komponente</b> |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| Uvećanje i osetljivost dojki            | Akne                                     |
| Nadutost stomaka                        | Hirzutizam                               |
| Dobitak na težini (retencija tečnosti)  | Dobitak na težini (pojačan apetit)       |
| Sindrom karpalnog tunela                | Depresija                                |
| Glavobolje                              | Smanjen libido                           |
| Pojačan vaginalni sekret                | Vaginalna suvoća                         |
| Mučnina                                 | Masna kosa                               |

### **Intrauterina kontracepcija**

- Karakteristike ove vrste kontracepcije su visoka kontraceptivna efikasnost, reverzibilnost, odsustvo ozbiljnih sistemskih neželjenih dejstava, jednostavno korišćenje, dugoročni kontraceptivni efekat i niska cena.
- Rizik od infekcije je najveći u prve 3 nedelje nakon aplikacije. U cilju smanjenja rizika od infekcije poželjno je pre aplikacije uraditi bakteriološki cervikalni i vaginalni bris.
- Rizik od dislokacije ili ekspulzije je povećan u toku prve godine upotrebe.
- Ukoliko dođe do trudnoće, potrebno je isključiti ektopičnu trudnoću obzirom na povišen rizik (1:20).
- U prvih 3-6 meseci može doći do pojave menstrualnih abnormalnosti (spoting, oskudno, obilno ili produženo menstrualno krvarenje, dismenoreja).

- Nuliparitet i mlađe životno doba pacijentkinje nisu kontraindikacije za ovu vrstu kontracepcije; može se primeniti u postpartalnom periodu, a nakon navršene četvrte nedelje od porođaja.
- Aplikacija se obavlja u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi pred kraj menstrualnog ciklusa.
- Prva kontrola se zakazuje za 6 do 8 nedelja, a potom jednom godišnje.

### **Urgentna (postkoitalna) kontracepcija**

- Urgentna kontracepcija se može obaviti primenom visokih doza levonorgestrela, primenom ulipristala ili aplikacijom intrauterinog uloška. Pre primene razmotriti način primene, neželjene efekte terapije, kao i buduće kontraceptivne želje pacijentkinje.
- Urgentnu kontracepciju ne primenjivati ukoliko je prošlo više od 120 sati od rizičnog seksualnog odnosa.
- Prvu kontrolu zakazati nakon sledeće menstruacije u cilju razmatranja dalje kontracepcije.

### **Prilog 1. Apsolutne i relativne kontraindikacije kontraceptivnih sredstava**

| <b>Oralna kontracepcija</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Apsolutne kontraindikacije</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Relativne kontraindikacije</b>                                                                                                                                         |
| tromboflebitis ili tromboembolijsko oboljenje<br>istorija DVT ili tromboembolijskih poremećaja<br>oboljenja cerebralnih ili koronarnih krvnih sudova<br>karcinom dojke<br>karcinom endometrijuma ili druga estrogen - zavisna neoplazija<br>nedijagnostikovano abnormalno genitalno krvarenje<br>holestaza u trudnoći ili pojava žutice prilikom prethodne primene OK<br>tumori jetre<br>trudnoća<br>pušači stariji od 35 godina<br>izrazita gojaznost (BMI veći od 39)<br>nepokretan pacijent<br>fokalne migrene (vizuelni poremećaji, hemiplegije)<br>dijabetes<br>hipertenzija<br>dojenje<br>primena lekova koji mogu interagovati sa kontraceptivima | porodična sklonost karcinomu dojke<br>hiperlipidemija<br>poremećaj funkcije jetre<br>depresija<br>epilepsija<br>SLE<br>Mb. Crohn<br>BMI = 30-39                           |
| <b>Intrauterina kontracepcija</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                           |
| <b>Apsolutne kontraindikacije</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Relativne kontraindikacije</b>                                                                                                                                         |
| alergija na levonorgestrol ili bakar<br>Wilsonova bolest<br>suspektna trudnoća<br>nejasno krvarenje iz uterusa<br>dokazana STD<br>teži poremećaj oblika uterusne šupljine<br>aktivno oboljenje jetre ili tumor jetre<br>veštački srčani zalisci<br>teža imunodeficijencija<br>trofoblastno oboljenje sa povišenim hCG<br>aktivno arterijsko oboljenje                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | povišen rizik od bakterijskog endokarditisa<br>oboljenje srčanih zalistaka<br>pelvična inflamatorna bolest (PID)<br>menoragija (izabrati LGN IUD)<br>povišen rizik od STD |

**Prilog 2.** Lista lekova koji se izdaju na teret RFZO

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>Sastav leka</b>               |
| <b>Lista A</b>                   |
| etinil estradiol, levonorgestrel |
| <b>Lista A1</b>                  |
| etinil estradiol, dezogestrel    |
| etinil estradiol, gestoden       |
| etinil estradiol, drospirenon    |

**Tabela 1. Kontraceptivna sredstva**

| MKB<br>10<br>Šifra | Generički naziv leka             | Farmaceutski oblik                                    | Dnevna doza      |
|--------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Z30</b>         | levonorgestrel, etinil estradiol | film tableta;<br>0.15mg+0,03mg;<br>blister, 1x21kom   | 1 tableta dnevno |
|                    | dezogestrel, etinil estradiol    | tableta;<br>150mcg+20mcg;<br>blister, 1x21kom         | 1 tableta dnevno |
|                    | gestoden , etinil estradiol      | obložena tableta;<br>75mcg+20mcg;<br>blister, 1x21kom | 1 tableta dnevno |
|                    | drospirenon, etinil estradiol    | film tableta;<br>3mg+0,03mg;                          | 1 tableta dnevno |
|                    | drospirenon, etinil estradiol    | film tableta;<br>3mg+0,02mg                           | 1 tableta dnevno |

## KONTROLA NORMALNE TRUDNOĆE Z34

Trudnoća predstavlja fiziološko stanje u reproduktivnom periodu žene. Trajanje trudnoće je 38 nedelja od trenutka oplodjenja (266 dana) ili 40 nedelja od prvog dana poslednjeg menstrualnog krvarenja (280 dana). Tačno određivanje starosti trudnoće se vrši prema poslednjem menstrualnom krvarenju i/ili pomoću ultrazvučnog pregleda.

**Tabela 1. Osnovni kriterijumi za dijagnostikovanje trudnoće**

|                                            |                                                             |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Izostanak menstrualnog krvarenja</b>    | Više od 7 dana                                              |
| <b>Komercijalni test na trudnoću</b>       | Pozitivan test                                              |
| <b>Određivanje nivoa beta HCG u serumu</b> | Vrednosti veće od 25 ij/ml,<br>ako je 5-25ij/ml ponoviti    |
| <b>Ultrazvučni pregled</b>                 | Jasno vizuelizovanje gestacijskog meška                     |
| <b>Ginekološki pregled</b>                 | Uvećanje uterusu, razmekšanje uterusu, lividitet genitalija |

**Tabela 2. Osnovne preporuke za vođenje normalne trudnoće**

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamnestički podaci</b>      | Godine starosti, alergija na lekove i hranu. <ul style="list-style-type: none"><li>• Lična anamneza: Prethodne bolesti, hronične bolesti, operacije, teže povrede.</li><li>• Porodična anamneza: hronične i nasledne bolesti u familiji oba roditelja, maligniteti.</li><li>• Ginekološka anamneza: Menarha, menstrualni ciklus- dužina i trajanje, datum prvog dana poslednjeg menstrualnog krvarenja, određivanje očekivanog termina porođaja. Anamneza pariteta: Porođaji (vrsta, telesna težina deteta/dece, komplikacije u prethodnoj trudnoći i zdravstveno stanje dece; Pobačaji namerni, spontani u kojoj gestacijskoj starosti, rezultati ev. HP analize ili citogenetike.</li></ul> |
| <b>Fizikalni pregled</b>        | Opšti pregled, merenje arterijskog krvnog pritiska, pulsa, telesne težine (pri svakoj kontroli) i telesne visine na početku trudnoće.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ginekološki pregled</b>      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Bimanuelni pregled i pregled pod spekulomom (pri svakoj kontroli)</li><li>• PAP i/ili kolposkopija u I trimestru ukoliko je isti pregled nije rađen u poslednjih 6 meseci ili više</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Ultrasonografski pregled</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>I trimestar:</b> određivanje prisustva i lokalizacije trudnoće u materici, određivanje starosti gestacije kao i njene vitalnosti (prisustvo srčane radnje embriona i pokreta), pregled materice i adneksa obostrano.</li><li>• U periodu od 11-13,6 nedelja gestacije ultrazvučni pregled i kombinovani biohemijski skrining na hromozomopatije (Double test)</li><li>• <b>II trimestar:</b> ultrazvučni pregled između</li></ul>                                                                                                                                                                                                                  |

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>21. i 24. nedelje gestacije uz sagledavanje fetalne anatomije i morfologije (rast , razvoj i dinamika ploda).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>III trimestar</b> (od 32. do 34. nedelje gestacije): biometrija, morfologija i dinamika ploda, određivanje biofizičkog profila i eventualna Doppler sonografija.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Laboratorijske analize</b> | <p>Određivanje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krvne grupe i Rh faktora pri prvom pregledu.</li> <li>• Krvna slika, leukocitarna formula, biohemijske analize (glukoza, urea, kreatinin, Na, K, Fe, proteini, hepatogram), pregled urina i urinokultura jednom u trimestru i pred porođaj.</li> <li>• Cervikalni i vaginalni bris prilikom prvog pregleda, jednom u trimestru i pred porođaj.</li> </ul>                                                                                                                          |
| <b>Dodatne analize</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• U I trimestru- Pacijentkinje stare 35 ili više godina- Upućivanje u sekundarnu ili tercijarnu ustanovu u gentsko savetovalište</li> <li>• Kod opterećene lične i porodične anamneze i prisustva riziko faktora OGTT test između 24. i 28. nedelje gestacije, a po potrebi i ranije.</li> <li>• Rh negativne pacijentkinje: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ određivanje Rh antitela u I trimestru</li> <li>○ Određivanje Rh antitela između 24. i 28. nedelje gestacije</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Kardiotokografija</b>      | <p>Krajem trećeg trimestra (posle 35. nedelje gestacije 1x nedeljno)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### TERAPIJA

Najčešće terapija u normalnoj trudnoći nije potrebna. Preporuka je da se prekonceptaciono i do 12. nedelje gestacije koristi folna kiselina u dozi 0,4 mg jednom dnevno per os.



## VISKORIZIČNE TRUDNOĆE Z35

Viskorizična trudnoća je stanje u kome različiti rizični faktori mogu da dovedu do pogoršanja stanja zdravlja majke i nepovoljnog perinatalnog ishoda.

Kriterijumi za postavljane dijagnoze visokorizične trudnoće su prikazani u Tabeli 1. U Tabeli 2. prikazani su dijagnostički postupci koje je potrebno sporovati na nivou primarne zdravstvene zaštite u cilju otkrivanja trudnoće visokog rizika.

**Tabela 1.** Kriterijumi za visokorizičnu trudnoću

| Maternalni faktor                                                                      | Fetalni faktor                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Trombocitopenija                                                                       | Intrauterusni zastoj u rastu ploda                                        |
| Hipertenzija (dijastolni pritisak veći od 90mmHg)                                      | Makrozomija                                                               |
| Preeklampsija                                                                          | Multipla trudnoća                                                         |
| Antepartalna hemoragija                                                                | Smanjena količina plodove vode                                            |
| Izoimunizacija                                                                         | Povećana količina plodove vode                                            |
| Ponovljene infekcije urinarnog trakta                                                  | Pretermenska ruptura plodovih ovojaka.                                    |
| Preegzistiraјуća oboljenja po organskim sistemima ili sistemske bolesti vezivnog tkiva | Prevremeni porođaj                                                        |
| Intolerancija glukoze                                                                  | Karlična, poprečna ili kosa prezentacija ploda posle 36. nedelje trudnoće |
| HIV infekcija                                                                          | Prolongirana trudnoća (duže od 42 nedelje)                                |
| Pozitivna anamneza na prethodni prevremeni porođaj (37 nedelja ili manje)              | Ponovljena krvarenja, pre 20. nedelje trudnoće (2 i više epizoda)         |
| Aktivna infekcija genitalnim herpesom                                                  | Patološka insercija posteljice                                            |
| Anemija (Hemoglobin manji od 90mg/dl)                                                  |                                                                           |
| Seksualno prenosive bolesti                                                            |                                                                           |
| Životna dob majke (mlađa od 16 godina i prvorotka starija od 35 godina)                |                                                                           |
| Telesna težina majke manja od 50kg.                                                    |                                                                           |
| Trudnoća nastala postupkom asistiranе fertilizacije.                                   |                                                                           |
| Višerotka (više od tri porođaja)                                                       |                                                                           |

**Tabela 2.** Dijagnostički postupci

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamnestički podaci</b>             | Poseban osvrt na prisustvo naslednih i hroničnih bolesti povreda i operacija; anamneza pariteta sa preciznim podacima o prethodnim trudnoćama i njihovim ishodima; detaljna lična i porodična anamneza oca deteta                                                                                                                                                                    |
| <b>Fizikalni pregled</b>               | Merenje krvnog pritiska i težine pacijentkinje; ginekološki pregled; kolposkopski pregled (u prvom trimestru).                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Laboratorijske analize</b>          | Krvna slika i leukocitarna formula, testovi hemostaze (aPTT), biohemija sa elektrolitnim statusom i hepatogramom, Rh antitela (ukoliko je trudnoća Rh negativa, jednom u prvom trimestru i ponovna između 24. i 28. nedelje trudnoće), pregled urina, urinokultura, cervikalni i vaginalni bakteriološki bris                                                                        |
| <b>Dopunske laboratorijske analize</b> | Ukoliko se rutinskim biohemijskim analizama konstatuju povišene vrednosti šećera u krvi, u slučaju pozitivne porodične anamneze na dijabetes, kao i ultrasonografski detektovanog akcelerisanog rasta ploda, povećane količine plodove vode i prethodno rođen makrozomičan fetus, potrebno je uraditi: TEST OPTEREĆENJA GLUKOZOM (sa 100g glukoze - između 24 i 28 nedelje trudnoće) |

#### **Ultrasonografski pregled**

1. Prvi ultrazvučni pregled u prvom trimestru (do 8. nedelje gestacije).
2. Kombinovani ultrazvučno biohemijski skrining na hromozomopatije (od 11. do 14. nedelje gestacije - Double test).
3. Ultrazvučni pregled od 20. do 24. nedelje trudnoće sa posebnim osvrtom na fetalnu anatomiju i morfologiju.
4. Ultrazvučni pregled u trećem trimestru (od 30. do 34. nedelje gestacije).

#### **LEČENJE**

U slučaju ispunjenja kriterijuma za trudnoću visokog rizika uputiti pacijentkinju u stacionarnu zdravstvenu ustanovu radi dopunskog ispitivanja i lečenja.

## **NEGA I PREGLED POSLE POROĐAJA Z 39**

Puerperijum (babinje) je period posle porođaja koji traje 6 nedelja. Tokom ovog perioda kod porođilje dolazi do involucije genitalnih organa u pregravidno stanje, sa izuzetkom dojki. Fiziološke promene tokom ovog perioda obuhvataju promene na kardiovaskularnom sistemu, promene na spoljašnjim i unutrašnjim genitalnim organima, promene lohija u pogledu izgleda i kvaliteta sve do uspostavljanja regularnog menstrualnog ciklusa.

Promene kardiovaskularnog sistema obuhvataju gubitak krvi, povećanje diureze, povećan periferni venski otpor i smanjenje krvnog volumena i srčane frekvencije. Tokom porođaja porođilja izgubi izvesnu količinu krvi i na taj način volumen krvi se vraća na normalne pregravidne vrednosti. Višak tkivne tečnosti se vraća iz tkiva u krvne sudove i nestaju otoci sa lica, potkolenica i drugih delova tela, proširene vene iščezavaju ili se smanjuju.

Povrede i promene nastale tokom porođaja postepeno zarastaju i nestanu pa se polni organi žene vraćaju u pregravidno stanje do uspostavljanja menstrualnog ciklusa. Za žene koje ne doje menstrualni ciklus se

uspostavlja u periodu od 4-10 nedelja, dok se ciklusi za žene koje doje uspostavljaju u periodu od 4-12 meseci po porođaju.

Atonija uretera i mokraćne bešike se objašnjava porođajnom traumom i nagnječenjem sfinktera i izvodnog mokraćnog kanala i može onemogućiti spontano mokrenje. U tim slučajevima izvršiti kateterizaciju, uz striktno poštovanje asepsa i antiseptiku.

Moguće je da prvih dana posle porođaja, porodilja ima privremenu prolaznu hipotoniju creva usled dekompresije i pritiska kontrahovanog uterusa na završni deo creva. Ako se za tri dana stolica ne normalizuje, kod porodilja čija medica nije šivena može se obaviti klistiranje ili im se daje neko blaže laksativno sredstvo, a kod porodilja sa epiziotomijom klizmu sprovesti petog postporođajnog dana.

Nega spoljašnjih genitalija obuhvata obuku o izmeni higijenskog uložka, kontrolu i obuku o proceni stanja lohija, pregled medice (zarastanje i infekcija) i negu medice i epiziotomije (bar 2 x dnevno, a sa šavom - posle svake nužde).

Nega dojki podrazumeva toaletu toplom vodom i sapunom naročito pre podoja, primenu adekvatnog grudnjaka od prirodnih materijala, redovno pražnjenje dojki i posebnu negu ragada ukoliko dođe do njihove pojave.

#### **Najčešće tegobe u puerperijumu:**

- Perineum: kod pacijentkinja sa šavom (epiziotomija i ruptura perineuma sa suturom), zahteva prevenciju od bola i infekcije (analgetici – *diklofenak tabl. 50mg/12 h per os, metamizol-natrijum, amp. a 5 ml i.m./12h* i antibiotici – *gentamicin 120 mg i.m./24 h, ceftriakson 2000mg i.m./24 h, amikacin 500 mg i.m./8h, amoksicilin caps. 500 mg/8h per os, ciprofloksacin tabl. 500 mg/12h, per os, metronidazol tabl. 400 mg/8h per os, eritromicin tabl. 500 mg/6 h per os*).
- Mikcija: Postpartalno može doći do prolazne retencije urina, i otežanog mokrenja. To stanje zahteva aplikaciju urinarnog katetera i praćenje diureze, sve do uspostavljanja spontanog mokrenja.
- Defekacija: u slučaju nastanka opstipacije, ordiniranje blažih laksativnih sredstava.

Kod pacijentkinja se hemoroidima se savetuje nega i lokalna primena terapije.

1. Mastitis: u cilju prevencije neophodno je redovno pražnjenje dojki, higijena i toaleta kao i eventualna antibiotska terapija (prema rezultatu brisa mleka), kao i započinjenje eventualne ablaktacije (*bromokriptin 2.5mg/12 per os u trajanju od 10 do 14 dana*).
2. Psihološki problemi: Većina pacijentkinja pokazuje znake emocionalne tuge i strepnje o sposobnosti brige oko deteta. Potrebno je ohrabrivati pacijentkinju i objasniti događanja.
3. Postpartalna psihoza: javlja se kod 1-2 pacijentkinje na 1000 žena i manifestuje se kao manija ili depresija, ili čak ponekad kao šizofrenija. Stanje nastaje naglo, od 5 do 15-og dana, sa konfuzijom, anksioznošću, i tugom. Ponekad je neophodna hospitalizacija, poželjno sa bebom. Neophodna je konsultacija psihijatra radi tretmana i terapije.
4. Postpartalna hemoragija:

a) Primarna postpartalna hemoragija: definiše se kao gubitak više od 500 ml krvi u toku prvih 24 sata od porođaja. Uobičajen gubitak krvi iznosi od 200 do 600 ml, pre kontrakcije materice. Obilnija krvarenja su prouzrokovana atonijom uterusa ili rezidualnim placentalnim tkivom. Obilnija krvarenja su retko posledica rupture uterusa ili pomećaja u koagulacionom statusu. Ukoliko govorimo o zaostaloj posteljici, potrebno je uraditi manuelnu ekstrakciju i manuelnu/instrumentalnu reviziju kavuma materice u uslovima opšte anestezije. U drugim slučajevima primenjujemo manuelnu masažu materice i i.v. ili i.m. ordiniranje uterotonika (*oksitocin 10 ij/8h,12h i.v. ili i.m., i metilergometrin 0.2 mg/12 h i.m.*), kao i transfuziju krvi,

nadoknadu kristaloidima i koloidima i simptomatsku terapiju.

b) Sekundarna postpartalna hemoragija: definiše se kao abnormalno krvarenje posle 24 sata od porođaja, u periodu do 6 nedelja. Najčešći uzrok predstavlja zaostali deo posteljice ili urasla posteljica. Kliničkim pregledom konstatujemo uvećan i osetljiv uterus i neformiran grlić, dok ultrasonografski nalaz je nezaobilazan u dijagnostici rezidualnog tkiva u kavumu materice. Stanje sa lošom involucijom uterusa tretiramo uterotonicima (*oksitocin 10 ij/8h, 12h i.v. ili i.m., i metilergometrin 0.2 mg/12 h i.m.*), a ukoliko se utvrdi rezidualno tkivo u kavumu uterusa, neophodna je kiretaža uz antibiotsku profilaksu.

5. Postpartalna anemija: *predstavlja veoma često stanje i mora se uvek pravovremeno dijagnostikovati i adekvatno tretirati antianemijskim preparatima (gvožđe II fumarat 350 mg/12h per os, folna kiselina 5 mg/8-24h per os, kao i transfuzijom- nadoknadom sveže krvi ukoliko su vrednosti hemoglobina ispod 70 g/l.*
6. Febrilnost u puerperijumu: definiše se temperaturom iznad 38 °C i više u toku prvih 14 dana posle porođaja. Najčešće je uzrok infekcija anaerobnim streptokokama. Stanje zahteva detaljan pregled pacijentkinje, pregled dojki, ginekološki i ultrasonografski pregled, kontrolu kompletne krvne slike, CRP, *uzimanje briseva lohija, dojki, urinokulture i eventualno hemokulture i obaveznu antibiotsku terapiju, najpre ex juvantibus, a potom i prema antibiogramu (antibiotici – gentamicin 120 mg i.m./24 h, ceftriakson 2000mg i.m./24 h, amikacin 500 mg i.m./8h, amoksicilin caps. 500 mg/8h per os, ciprofloksacin tabl. 500 mg/12h, per os, metronidazol tabl. 400 mg/8h per os, eritromicin tabl. 500 mg/6 h per os).*
7. Tromboembolijski poremećaji: javljaju se kod manje od jedne pacijentkinje u 1000. Sreću se kod gojaznih i pacijentkinja starije životne dobi. Duboka venska tromboza predstavlja stanje praćeno subfebrilnom temperaturom i slabošću, kao i palpatorno bolnim mišićima obuhvaćenog ekstremiteta. Neophodna je konsultacija vaskularnog hirurga i Doppler dubokih vena. Neophodna je primena niskomolekularnog heparina (*nadroparin-kalcijum 2850 ij/12h/24h s.c.*) uz redovno praćenje testova hemostaze i apsolutno mirovanje u postelji. Plućna embolija je praćena dispnejom, pleuralnim bolom i cijanozom. To je veoma ozbiljno stanje i letalni ishod može nastupiti iznenada, u roku od 2 do 4 h. Neophodna je hitna konsultacija anesteziologa, pulmologa i kardiologa uz terapiju intravenskom primenom niskomolekularnog heparina u infuziji, kao i permanentno mirovanje.

**Tabela 1.** Dijagnostički postupci kod porođene pacijentkinje

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamneza</b>               | Datum i vreme porođaja, način porođaja (vaginalno ili carski rez), tok porođaja, način završavanja – upotreba vakuma ili forcepsa, postojanje epiziotomije, revizije kavuma materice, stanje grlića. Anamneza oboljenja i tegoba tokom trudnoća kao i preegzitirajućih                |
| <b>Fizikalni pregled</b>      | Procena opšteg stanja pacijentkinje<br>TT, TA, puls                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Ginekološki pregled</b>    | Izgled spoljašnjih genitalija i epiziotomije.<br>Pregled vagine, grlića pod spekulima.<br>Palpatorni pregled grlića, uterusa, kao i adneksalnih regiona.<br>Oceniti kontrahovanost uterusa, kao i stanje grlića<br>Oceniti izgled i miris lohija<br>Izgled i palpatorni pregled dojki |
| <b>Laboratorijske analize</b> | Kompletna krvna slika, leukociti<br>CRP<br>Testovi hemostaze, fibrinogen<br>Biohemija<br>Urin, urinokultura<br>Brisevi lohija i mleka                                                                                                                                                 |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mikrobiološke analize</b> | Bakteriološki bris lohija i mleka                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Ultrazvučni pregled</b>   | Pregled male karlice vaginalnom sondom<br>Pregled uterusa, adneksalnih regiona, sadržaja Douglasovog prostora<br>Obratiti pažnju na kavum uterusa, endometrijum, kao i eventualni sadržaj u kavumu i postojanje rezidualnog placentnog tkiva |

#### **Terapija u puerperijumu:**

- uterotonici (derivati oksitocina - oksitocin 10 ij/8h,12h i.v. ili i.m., i alkaloidi razne glavice metilergometrin 0.2 mg/12 h i.m.)
- antibiotici (širokog spektra i prema antibiogramu - gentamicin 120 mg i.m./24 h, ceftriakson 2000mg i.m./24 h, amikacin 500 mg i.m./8h, amoksicilin caps. 500 mg/8h per os, ciprofloksacin tabl. 500 mg/12h, per os, metronidazol tabl. 400 mg/8h per os, eritromicin tabl. 500 mg/6 h per os)
- antikoagulansi (niskomolekularni heparin - nadroparin-kalcijum 2850 ij/12h/24h s.c. )
- simptomatska terapija (koloidni i kristaloidni rastvori, antianemijska terapija - gvožđe II- fumarat 350 mg/12h per os, folna kiselina 5 mg/8-24h per os, antipiretici -analgetici - diklofenak tabl, 50mg/12 h per os, metamizol-natrijum, amp. 5 ml i.m./12h).
- Transfuzija krvi, krvnih derivata, plazme

**Tabela 2: Znaci, simptomi i terapija stanja koji ukazuju na životnu ugroženost porođene pacijentkinje**

| Znaci i simptomi                                                                                                                       | Stanje                  | Terapija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Postupak                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Profuzno i obilno krvarenje ili perzistentan gubitak krvi<br><br>Malaksalost, vrtoglavica, palpitacije, tahikardija<br><br>Hipotenzija | Postpartalna hemoragija | Uterotonici derivati oksitocin – (oksitocin 10 ij/8h,12h i.v. ili i.m., i alkaloidi razane glavice metilergometrin 0.2 mg/12 h i.m.)<br><br>Koloidni i kristaloidni rastvori, antianemijska terapija<br><br>( gvožđe II- fumarat 350 mg/12h per os, folna kiselina 5 mg/8-24h per os)<br><br>Transfuzija derivata krvi i plazme | Ukoliko stanje zahteva, hitno uputiti pacijentkinju u ustanovu višeg ranga (tercijarnu ustanovu) radi dalje terapije i neophodnog tretmana. |
| Febrilnost, groznica, malaksalost, zaudaranje lohija, krvarenje, pelvični bol, povišeni laboratorijski parametri infekcije             | Infekcija               | Antibiotici širokog spektra i prema antibiogramu (gentamicin 120 mg i.m./24 h, ceftriakson 2000mg i.m./24 h, amikacin 500 mg i.m./8h, amoksicilin caps. 500 mg/8h per os, ciprofloksacin tabl. 500 mg/12h, per os, metronidazol tabl. 400 mg/8h per os, eritromicin tabl. 500 mg/6 h per os)                                    | Ukoliko tegobe perzistiraju i pored primenjene terapije, neophodno je uputiti pacijentkinju u ustanovu višeg ranga (tercijarnu ustanovu)    |

|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                   |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hipertenzija,<br>glavobolja, vrtoglavica,<br>audiovizuelne smetnje,<br>muka, gađenje<br>povraćanje, bol pod<br>desnim rebarnim lukom,<br>tonično-klonični grčevi<br>bez umokravanja,<br>proteinurija, hemoliza,<br>trombocitopenija,<br>povišeni enzimi jetre | Preeclampsia<br>Eclampsia<br>Help | Antihipertenzivi<br><i>(nifedipin tabl. 20 mg/8h, metildopa<br/>tabl. 250mg, 3x1 – 4x2 tbl./24h,<br/>MgSO4 20%, i.m./i.v., diazepam<br/>tabl. 5 mg/8-24h, diazapam amp. 10<br/>mg, i.m./i.v.)</i><br><br>Simptomatska terapija | Ukoliko stanje zahteva,<br>hitno uputiti pacijentkinju<br>u ustanovu višeg ranga<br>(tercijarnu ustanovu) radi<br>dalje terapije i neophodnog<br>tretmana. |
| Crvenilo, bol i otok<br>zahvaćenog ekstremiteta<br>Iznenadni oštar bol u<br>grudnom košu                                                                                                                                                                      | Tromboembo-<br>lizam              | Terapija prema savetu vaskularnog<br>hirurga                                                                                                                                                                                   | Pacijentkinju uputiti na<br>konsultatvni pregled<br>vaskularnog hirurga, potom<br>ordinirati terapiju po savetu                                            |

## INFEKTIVNE BOLESTI

## AKUTNE CREVNE INFEKCIJE A00 – A09

### ZARAZNE BOLESTI CREVA (AKUTNE CREVNE INFEKCIJE)

#### A04.9 Infectio intestinalis bacterialis, non specificata

#### A04.7 Enterocolitis per Clostridium difficile

Dijareja se definiše kao pojava učestalih tečnih stolica ( 3 i više ) u toku 24 h. Akutna dijareja je najčešće infektivne etiologije, ali treba imati u vidu da u diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir i druga oboljenja abdomena odnosno digestivnog trakta (hirurška, ginekološka, urološka i sl.).

#### Dijagnostički postupci u akutnoj infektivnoj dijareji

#### Anamnestički podaci i fizikalni pregled

#### ISTORIJA BOLESTI

##### Klinička slika

Gastroenteritis (neinvazivne crevne infekcije- trovanje hranom izazvano *Staph. aureus*-om, virusne infekcije, infekcije izazvane *E.coli*, parazitske infekcije): mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu u vidu grčeva i proliv, retko subfebrilne temperature

Febrilni gastroenteritis (invazivne crevne infekcije- *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridium difficile*): povišena temperatura, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu u vidu grčeva i proliv, primeše krvi i sluzi u stolici

##### Epidemiološki podaci

Konzumiranje neispravnih namirnica, pojava sličnog oboljenja u neposrednoj okolini, putovanja, inkubacija (kod neinvazivnih infekcija kratka, kod invazivnih duža)

##### Fizikalni pregled

Izmeriti temperaturu, utvrditi stepen dehidracije (osećaj žeđi, vlažnost sluzokoža, turgor kože, krvni pritisak, puls, diureza), uobičajeni internistički pregled sa posebnim osvrtom na pregled abdomena

#### Laboratorijska dijagnostika

#### RUTINSKE

#### LABORATORIJSKE ANALIZE

Krvna slika sa leukocitnom formulom,

C-reaktivni protein, urea, K, Na

Leukociti u brisu rektuma

Prisutni kod invazivnih crevnih infekcija

obojenom metil –plavim

#### MIKROBIOLOŠKA

#### DIJAGNOSTIKA

Koprokultura (3 dana za redom)

Koprokulture se uzimaju posle 48 h opservacije, ako ne dođe do povlačenja tegoba, zatim kod svakog bolesnika sa primesama krvi i sluzi u stolici ili ako postoje epidemiološki razlozi

Pregled stolice na parazite ( 3 dana za redom)

Ako je u pitanju „putnički proliv“ ili kod polongirane dijareje nepoznate etiologije

Pregled stolice za *C.difficile* (brzi test za toksine A i B)

Ako postoji sumnja na postantibiotsku dijareju

#### TERAPIJA

Peroralna rehidracija

Voda, crni čaj, posle prestanka povraćanja



## **Dijetalna ishrana**

### **Parenteralna rehidracija**

Sol Ringeri 500 ml iv, Sol Glycosae 5% 500 ml i Sol NaCl 0,9% 500 ml iv

U slučaju ozbiljnije dehidracije ( sa padom krvnog pritiska)

### **Probiotici**

### **Crevni antiseptici**

Kod bolesnika koji imaju „putnički proliv“  
Kod bolesnika sa febrilnim gastroenteritisom: koji traje duže od tri dana, kod male dece, starijih hroničnih bolesnika i imunodeficientnih stanja, kao i kod svakog bolesnika koji ima primese krvi u stolici

### **Antibiotici**

#### Odrasli

Ampicillin 2x1 gr P.O. 5-7 dana ili  
Amoksisicilin 2x1 gr P.O. 5-7 dana  
Trimetoprim sulfametoksazol 2x2 tbl a 480 mg P.O. 5-7 dana (u slučaju alergije na peniclin)

#### Deca

Ampicillin 4x250mg ili 50 mg /kg dnevno podeljeno u 3-4 doze P.O. 5-7 dana  
ili Amoksisicilin 3x250 mg ili 40-90 mg /kg dnevno podeljeno u 3 doze P.O. 5-7 dana

\*Trimetoprim sulfametoksazol 2x1 tbl od 480 mg ili 8mg /kg trimetoprima dnevno podeljeno u 2 doze P.O. 5-7 dana (u slučaju alergije na peniclin)

#### Odrasli

Gentamycin 160 mg IV 5-7 dana

#### Deca

Ceftriaxon 1 gr ili 50mg /kg u jednoj dozi I.V. ili I.M. 5-7 dana

#### Odrasli

Metronidazol 3x 500 mg 10 dana

#### Deca

Metronidazol 3x 250 mg ili 20mg /kg dnevno podeljeno u 4 doze 10 dana

Kod bolesnika koji ne može da uzima peroralnu terapiju

Kod bolesnika sa postantibiotskom dijarejom

### **Antiparazitarni lekovi**

### **Antiemetici**

### **Antiperistaltički lekovi**

### **Analgetici i spazmolitici**

U zavisnosti od izolacije i osetljivosti  
Kontraindikovani dok traje povraćanje  
Kontraindikovani kod crevnih infekcija  
Dozvoljeni ako se isključi hirurško oboljenje

**U slučaju da se tegobe ne povlače, bolesnika treba uputiti na pregled lekaru specijalisti (infektologu) ili ga uputiti u odgovarajuću stacionarnu zdravstvenu ustanovu**

**Tabela: Lekovi koji se koriste u terapiji**

| <b>MKB<br/>10<br/>Šifra</b> | <b>Generički naziv leka</b>     | <b>Farmaceutski<br/>oblik</b> | <b>Dnevna doza</b>       | <b>Trajanje<br/>terapije</b> | <b>Doziranje leka kod dece</b>                                                                                             |
|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A04.9</b>                | Ampicilin                       | kapsule 250 mg<br>ili 500 mg  | 2x2 kapsule<br>500 mg    | 5-7 dana                     | Deca: 4x250mg ili 50 mg /kg dnevno<br>podeljeno u 3-4 doze 5-7 dana                                                        |
|                             | Amoksicilin                     | kapsule 250mg<br>ili 500 mg   | 2x2 kapsule<br>500 mg    | 5-7 dana                     | Deca: 3x250 mg ili 40-90 mg /kg<br>dnevno podeljeno u 3 doze 5-7 dana                                                      |
|                             | Trimetoprim/sulfamet<br>oksazol | tablete 480 mg                | 2x2 tablete 480<br>mg    | 5-7 dana                     | Deca: 2x1 tbl od 480 mg ili 8mg /kg<br>trimetoprima dnevno podeljeno u 2 doze<br>5-7 dana (u slučaju alergije na peniclin) |
|                             | Ciprofloksacin                  | film tablete 500<br>mg        | 2x1 tablete 500<br>mg    | 5-7 dana                     |                                                                                                                            |
|                             | Gentamicin                      | ampule 40 mg i<br>80 mg       | 2x1 ampule 80<br>mg i.m. | 5-7 dana                     | Deca: 2x1 amp a 40 mg ili 2mg/kg<br>podeljeno u 3 doze 5-7 dana                                                            |
| <b>A04.7</b>                | Metronidazol                    | tablete 400 mg                | 3x1 tablete 400<br>mg    | 10 dana                      | Deca: 3x 250 mg ili<br>20mg /kg dnevno podeljeno u 4 doze 10<br>dana                                                       |

## POVEĆANJE LIMFNIH ČVOROVA R59

Pod klinički značajnom limfadenopatijom se generalno smatra svako uvećanje limfnog čvora preko 15 mm ili značajna promena u njegovoj strukturi i strukturi okoline.

Savetovan redosled ispitivanja prikazan je na grafikonu 1. (uokvireni deo se najčešće sprovodi u okviru primarne zdravstvene zaštite, ostale analize u ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa).

U slučaju postavljanja sumnje na neki od infektivnih uzročnika limfadenopatije, a na osnovu navedenih kriterijuma, potrebno je pacijenta uputiti infektologu odmah po pribavljenju osnovnih laboratorijskih analiza (maksimalno nakon 48 sati od postavljanja sumnje).

U slučaju sumnje na hematološko ili imunološko oboljenje pacijent se upućuje najhitnije nadležnom specijalisti (internista, pedijatar).

**Grafikon 1. Savetovan redosled ispitivanja limfadenopatije**

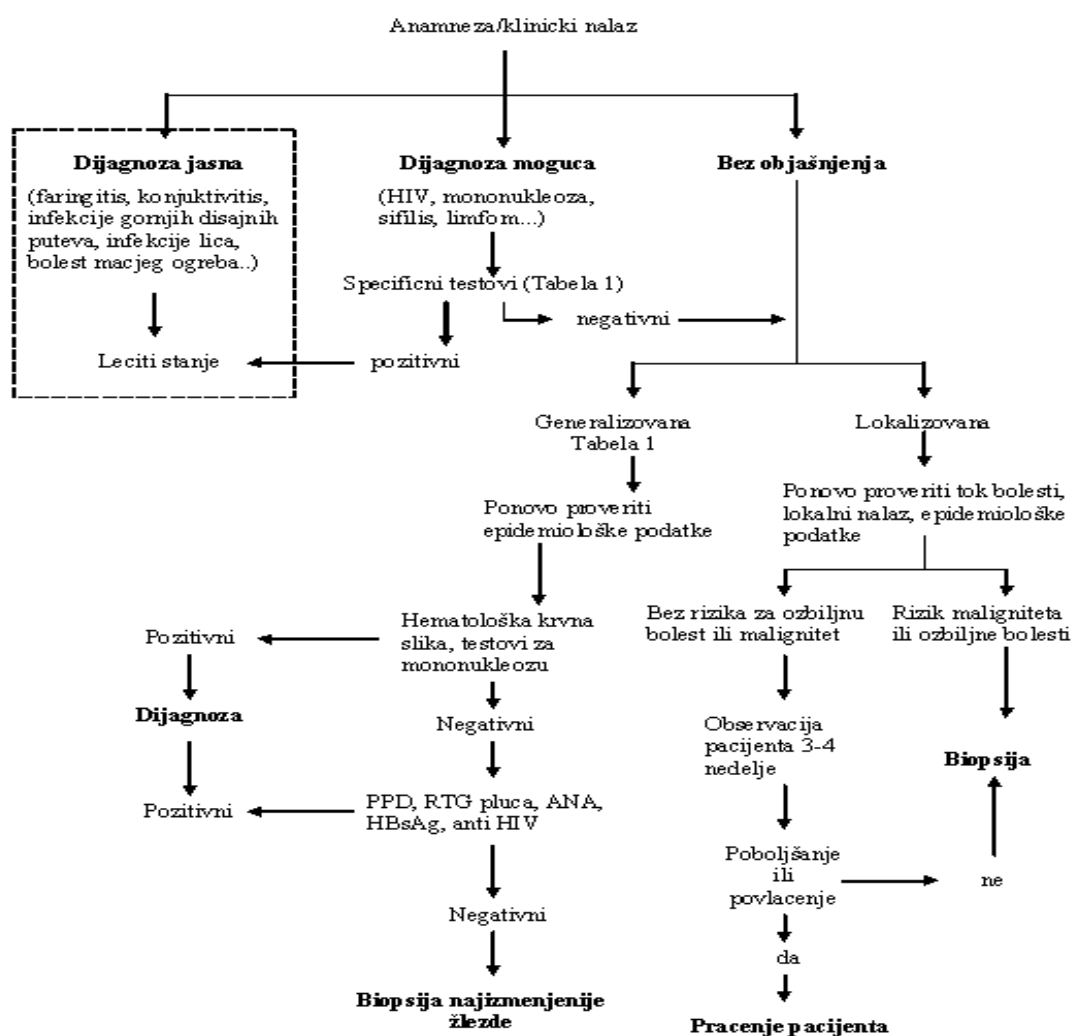


**Tabela 1. Dijagnostičke smernice, savetovani testovi i lečenje limfadenopatije**

| POREMEĆAJ     | DIJAGNOSTIČKI TEST | TERAPIJA     |
|---------------|--------------------|--------------|
| Mononukleozni |                    | Simptomatska |

| POREMEĆAJ                                                     | DIJAGNOSTIČKI TEST                                     | TERAPIJA                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sindromi                                                      |                                                        |                                                                                                                                                                                         |
| Epstein-Barr virus*                                           | ELISA IgM antitela, PCR                                | Simptomatska, strogo mirovanje<br>Teža klinička slika lečenje od strane infektologa                                                                                                     |
| Toksoplazmoza*                                                | IgM toksoplazma antitela                               | 80 do 90% pacijenata su asimptomatski, odluka o terapiji klinički ispoljenih oblika bolesti po nalazu infektologa                                                                       |
| Citomegalovirus*                                              | ELISA IgM antitela, PCR                                | Često blagi simptomi; pacijenti mogu imati hepatitis, terapija simptomatska. Teže kliničke slike, retinitis, kod imunosuprimiranih po nalazu infektologa                                |
| Početni stadijumi HIV infekcije, akutna retrovirusna bolest** | ELISA anti HIV antitela, Western Blot, PCR             | “Flu-like” sindrom, ospa<br>Terapija po nalazu infektologa                                                                                                                              |
| Bolest mačjeg ogreba                                          | Obično klinički kriterijumi; biopsija ako je neophodno | Obično ne zahteva terapiju.<br>Kod težih oblika oralno azitromicin ili fluorohinoloni u adekvatnoj dozi                                                                                 |
| Faringitis uzrokovan streptokokama grupe A, gonokokom*        | Bris guše                                              | Prirodni penicilini (oralno ili parenteralno u zavisnosti od težine kliničke slike), amoksisicilin; kod alergičnih klindamicin parenteralno – 10 dana terapije<br>Gonokok – ceftriakson |
| Tuberkulozni limphadenitis**                                  | PPD, IGRA test, biopsija                               |                                                                                                                                                                                         |
| Sekondarni sifilis**                                          | ELISA Treponema palidum                                |                                                                                                                                                                                         |

| POREMEĆAJ                 | DIJAGNOSTIČKI TEST                          | TERAPIJA                                                                    |
|---------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                           | antitela, potvrdni testovi                  |                                                                             |
| Hepatitis B**             | Testovi funkcije jetre, HBsAg               |                                                                             |
| Limfogranuloma venereum** | Serologija                                  |                                                                             |
| Šankroid**                | Klinički kriterijumi, kultura               |                                                                             |
| Lupus eritematosus**      | Klinički kriterijumi, ANA, nivo komplementa |                                                                             |
| Reumatoidni artritis**    | Klinički kriterijumi, reumatoidni faktor    |                                                                             |
| Limfomi**                 | Biopsija                                    |                                                                             |
| Leukemije**               | Hematološka krvna slika, kosna srž          |                                                                             |
| Serumska bolest*          | Klinički kriterijumi, komplement            | Antihistaminici, po potrebi kortikosteroide<br>Teže forme uputiti imunologu |
| Sarkoidoza**              | Serumska ACE, Biopsija                      |                                                                             |
| Kawasaki sindrom*         | Klinički kriterijumi                        | Simptomatska terapija, po potrebi konzultacija infektologa                  |
| Lajmska bolest*           | ELISA IgM antitela, Western blot            |                                                                             |
| Male boginje*             | Klinička slika, ELISA IgM antitela          |                                                                             |
| Rubela*                   | Klinička slika, ELISA IgM antitela          |                                                                             |

| POREMEĆAJ                 | DIJAGNOSTIČKI TEST                                                      | TERAPIJA |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------|
| Tularemija**              | Kultivacija (visoko rizična – specijalizovane laboratorije), serologija |          |
| Bruceloza**               | Hemokultura (visoko rizična – specijalizovane laboratorije), serologija |          |
| Visceralna leišmanijaza** | Pregled punktata kosne srži, serologija                                 |          |
| Kuga**                    | Hemokultura, serologija                                                 |          |
| Trbučni tifus**           | Hemokultura, serologija                                                 |          |
| Stil-ova bolest**         | Klinički kriterijumi                                                    |          |
| Dermatomiozitis**         | Mišićni enzimi, ENMG, biopsija mišića                                   |          |
| Amiloidoza**              | Biopsija                                                                |          |

\* - Uzrokuje i generalizovanu limfadenopatiju.

\*\* - Uputiti bolesnika na lečenje u zdravstvenu ustanovu sekundarnog ili tercijernog nivoa

CMV = citomegalovirus; HIV = virus humane imunodeficijencije; PPD = prečišćeni proteinski derivat - tuberkulin; HBsAg = hepatitis B površinski antigen; ACE = angiotenzin konvertujući enzim; ANA = antinuklearna antitela; ENMG = elektroneuromiografija; IGRA = testovi oslobađanja interferona gama

**U tabeli 1. Prikazana je terapija za najčešće dijagnoze u PZZ praćene limfadenopatijom:**

**A 28.1 Morbus post excoriationem felis**

**A 69.2 Morbus Lyme**

**J 02.0/J03.0 Pharyngitis (Tonsillitis) streptococcica**

**J 02.8/J03.0 Pharyngitis (Tonsilitis) acuta propter organismus specificatos alios**

**Tabela1. Terapija kod najčešćih dijagnoza praćenih limfadenopatijom**

| <b>MKB<br/>10<br/>Šifra</b> | <b>Generički naziv<br/>leka</b>   | <b>Farmaceutski<br/>oblik</b> | <b>Dnevna doza</b>                                                                    | <b>Trajanje terapije</b> |
|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>A 28.1</b>               | azitromicin                       | kapsule                       | 500 mg<br><br>Kod dece<br>100 – 400 mg dnevno                                         | 5 dana                   |
|                             | ciprofloksacin                    | tablete                       | 500mg na 12h                                                                          | 10 dana                  |
|                             | levofloksacin                     | tablete                       | 500 mg                                                                                | 10 dana                  |
| <b>A 69.2</b>               | doksiciklin                       | kapsule/tablete               | 100 mg na 12 sati                                                                     | 21 dan                   |
|                             | amoksicilin                       | kapsule                       | 500 mg na 8 sati<br>Kod dece<br>62,5 – 250 mg na 8 sati                               | 21 dan                   |
| <b>J 02.0/<br/>J 03.0</b>   | klindamicin-<br>STAC              | ampule                        | 600-900 mg i.v. na 8 sati<br>Kod dece<br>15 – 40 mg dnevno, podeljeno u 3<br>– 4 doze | 10 dana                  |
|                             | fenoksimetil<br>penicilin kalijum | tablete                       | 600 000 – 1 200 000 ij na 6 – 8<br>sati<br>Kod dece<br>150000 – 600000 ij na 8 sati   | 10 dana                  |
| <b>J 02.8/<br/>J 03.8</b>   | ceftriakson<br>STAC**             | liobočice                     | 2,0 gr jednom dnevno<br><br>Kod dece<br>20 – 80 mg/kg dnevno, podeljeno<br>u dve doze | 10 dana                  |

STAC-napomena prema Listi lekova

STAC\*\*-napomena prema Listi lekova

## GROZNICA (POVIŠENA TEMPERATURA) NEPOZNATOG POREKLA R50

Febrilno stanje nepoznatog porekla označava višekratno pojavljivanje telesne temperature iznad 38,3° C tokom tri nedelje, čije poreklo ostaje nerazjašnjeno nakon tri posete lekaru primarne zdravstvene zaštite.

### Dijagnostički postupci za otkrivanje uzroka febrilnog stanja

Brojna kliničko-laboratorijska ispitivanja, kod najvećeg broja obolelih, verifikuje izazivača ili pruža pravilna dijagnostičko-terapijska opredeljenja. U **Tabeli 1.** prikazan je optimalan broj dijagnostičkih postupaka koji se može sprovesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

**Tabela 1 . Osnovni dijagnostički postupci za otkrivanje uzroka febrilnog stanja nepoznatog porekla u primarnoj zdravstvenoj zaštiti**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anamneza:</b> sa posebnim osvrtom na epidemiološke podatke                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Boravak u endemskim i tropskim krajevima, kontakt sa životinjama, bolesti u okolini, prethodne bolesti, posebno hirurške intervencije |
| <b>Fizikalni pregled</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                       |
| <b>Ginekološki i urološki pregled</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                       |
| <b>Pregled stomatologa (po potrebi)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                       |
| <b>Rutinske laboratorijske analize:</b><br>krvna slika i leukocitarna formula, pregled urina, sedimentacije eritrocita, fibrinogen, C-reaktivni protein, funkcije probe jetre ( serumске aminotransferaze, bilirubin, alkalna fosfataza, gama glutamiltranspeptidaza) i bubrega (ureja, kreatinin), kreatinin kinaza, laktat dehidrogenaza, elektroforeza proteina, serumski ferritin |                                                                                                                                       |
| <b>Radiografija pluća</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Po potrebi i jedan od profilnih snimaka                                                                                               |
| <b>EKG pregled</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                       |
| <b>Ehsonografski pregled trbuha</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Posebnu pažnju posvetiti eventualnom uvećanju limfnih žlezda kao i organima male karlice                                              |
| <b>Ehsonografski pregled srca(ukoliko je moguće)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ukoliko postoji sumnja na osnovu fizikalnog, Rö i EKG pregleda                                                                        |



**Naproxen test (naproxen 375 mg oralno na 12h, tokom 3 dana; deca 10 mg/kg dnevno, podeljeno u dve doze) ima značajne dijagnostičke implikacije. Promptni i dramatični pad temperature govori, u principu, za malignu bolest, dok manji pad ili odsustvo pada temperature govori u prilog infekcije.**

#### **Lečenje**

Bolesnike sa nejasnim febrilnim stanjem, dobrog opšteg stanja, ne treba lečiti dok se ne postavi egzaktna dijagnoza. Primena antibiotika ili antiinflamatornih lekova, kakvi su glikokortikoidi, otežava dijagnostički postupak. Davanje antipiretika, npr. paracetamola ili ibuprofena, je dozvoljeno.

**Bolesnika treba odmah, po ispunjenju kriterijuma za nejasno febrilno stanje, uputiti u stacionarnu zdravstvenu ustanovu radi šireg ispitivanja i lečenja.**

## KARDIOVASKULARNE BOLESTI

## POVIŠEN KRVNI PRITISAK, NEPOZNATOG POREKLA I10

### Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

Dijagnoza arterijske hipertenzije se postavlja na osnovu najmanje dva merenja arterijskog pritiska u sedećoj poziciji, u toku najmanje dva lekarska pregleda. Za merenja u lekarskoj ordinaciji hipertenzija je definisana kao vrednosti sistolnog pritiska  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastolnog pritiska  $\geq 90$  mmHg. Da bi se isključila hipertenzija „belog mantila“ i kontrolisao efekat terapije preporučuju se merenja u kućnim uslovima i merenja aparatima za ambulatorno merenje arterijskog pritiska. Za kućna merenja i dnevne vrednosti merene aparatima za ambulatorno merenje hipertenzijom se smatraju vrednosti  $\geq 135/85$  mmHg.

Da bi se procenio ukupan kardiovaskularni rizik, isključilo asimptomatsko oštećenje ciljnih organa i sekundarne forme hipertenzije, za svakog bolesnika je neophodno uzeti detaljnu anamnezu i uraditi klinički pregled, kao i sledeću dopunsku dijagnostiku:

- Krvna slika, ukupni holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, glikemija,  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ , mokraćna kiselina, urea, kreatinin (jačina glomerularne filtracije), mikroskopski pregled sedimenta urina, proteinurija; mikroalbuminurija.
- Elektrokardiogram
- Dodatni testovi indikovani na osnovu gore navedenih osnovnih ispitivanja.

### U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite:

- Sumnja na sekundarne forme arterijske hipertenzije.
- Sumnja na hipertenzivno oštećenje nekog od ciljnih organa (kardiološka, nefrološka, oftalmološka ili neurološka konsultacija).
- Hipertenzivna kriza prvog stepena (prisutni znaci akutnog oštećenja ciljnih organa)
- Maligna hipertenzija (veoma visok arterijski pritisak uz akutnu ishemiju ciljnih organa)
- Arterijska hipertenzija u trudnoći.
- Rezistentna (refrakтерна) arterijska hipertenzija i pored primene adekvatnih doza tri antihipertenziva od kojih je jedan diuretik.

### Lekovi koji se koriste u terapiji arterijske hipertenzije

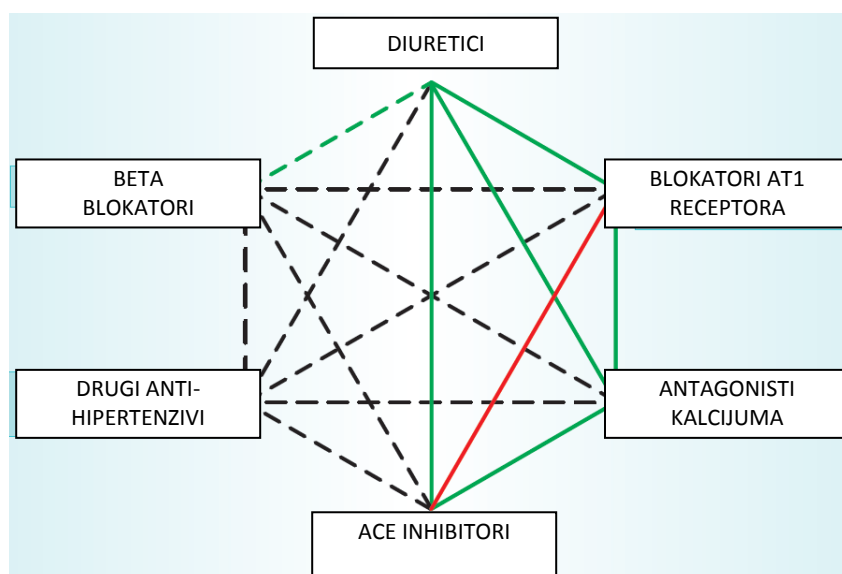
Kod bolesnika koji nemaju pridružene komorbiditete lečenje arterijske hipertenzije se može započeti ma kojim od dole navedenih klasa lekova, bilo kao mono-terapija ili kombinovanjem lekova (Tabele 1-6). U slučaju da postoje specifični komorbiditeti ili stanja, sledeće klasa lekova imaju prednost, kao prvi lek izbora:

- **Prethodni infarkt miokarda:** beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima i blokatori receptora za angiotenzin II.
- **Srčana insuficijencija:** diuretici, beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori receptora za angiotenzin II i mineralokortikoidi.
- **Dijabetes ili bubrežna insuficijencija:** inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima ili blokatori receptora za angiotenzin II
- **Trudnoća:** metildopa, labetalol, nifedipin.

### Lekovi koji se koriste u terapiji arterijske hipertenzije: kombinovani preparati

Kod bolesnika sa veoma visokim arterijskim pritiskom ili visokim kardiovaskularnim rizikom, lečenje hipertenzija se može započeti fiksnom kombinacijom gore navedenih antihipertenzivnih lekova (Tabela 7). **Preporučene kombinacije su obeležene zelenom bojom, moguće kombinacije isprekidanim linijama, a nedozvoljena kombinacija inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i inhibitora receptora za angiotenzin II je obeležena crvenom bojom (Slika 1).**

**Slika 1. Fiksne kombinacije lekova preporučene za lečenje arterijske hipertenzije**



## ANGINA PECTORIS (STEZANJE U GRUDIMA) I20

### Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

Angina pectoris je najčešći simptom u koronarnoj bolesti, sa prevalencom u populaciji odraslog stanovništva od oko 2-4%. To je u suštini skup simptoma koji proističu iz srčane ishemije. Uzrok angine pectoris su najčešće opstruktivne promene na koronarnim arterijama, a retko, ishemija miokarda nastaje kao posledica spazma koronarnih arterija ili endotelne disfunkcije. Stabilna angina pectoris se odnosi na pacijente čiji simptomi se uglavnom ne menjaju ili samo sporo napreduju. Pacijente koji se brzo pogoršavaju, sa teškim ili nestabilnim simptomima treba uputiti kao hitan slučaj do prve nadležne bolnice; oni nisu obuhvaćeni ovim preporukama.

### U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo:

#### Indikacije za hitno upućivanje:

- Bol na minimalan napor,
- Bol u mirovanju (koji se može javiti tokom noći),
- Angina koja se brzo pogoršava uprkos pojačanju medikamentne terapije.

#### Indikacije za rano upućivanje:

- pojava angine pectoris kod pacijenata sa prethodnim infarktom miokarda, koronarnim bajpas graftom ili perkutanom koronarnom angioplastikom,
- pacijenti koji se pojavljuju sa dokazom o prethodnom infarktu miokarda ili drugim značajnim abnormalnostima,
- pacijenti koji imaju slab odgovor na medikamentnu terapiju,
- pacijenti koji imaju sistolni ejekcioni šum, sugerišući aortnu stenozu.

#### Indikacije za rutinsko upućivanje:

- sumnja na anginu pectoris (test opterećenja),
- da se potvrdi ili opovrgne dijagnoza kod onih sa neodređenim ili atipičnim simptomima,
- osobe koje nisu odgovorile na tretman ili modifikaciju faktora rizika,
- prisustvo velikog broja faktora rizika ili jako nepovoljna porodična anamneza,
- značajan ko-morbiditet.

### Lekovi koji se koriste u terapiji stabilne angine pectoris (Tabela 2, 5, 7, 8, 9, 10, 14)

#### Farmakološka terapija za poboljšanje prognoze u pacijenata sa stabilnom anginom

**Acetilsalicilna kiselina** u dozi od 75 do 150 mg/dan je terapija izbora kod pacijenta sa stabilnom anginom pectoris. **Klopidogrel** se može koristiti kao alternativa kod pacijenata koji su alergični ili rezistentni na Acetilsalicilna kiselina.

**Statini** se preporučuju kod svih pacijenata sa koronarnom bolešću.

**Inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE-inhibitori)** se preporučuju kod svih pacijenata sa anginom i dokazanom koronarnom bolešću, posebno kod istovremenog postojanja hipertenzije, oslabljene funkcije leve komore, prethodnog infarkta miokarda sa disfunkcijom leve komore, dijabetesa.

**Blokatori receptora za angiotenzin II** se preporučuju kod pacijenata sa stabilnom anginom kod kojih su indikovani ACE-inhibitori, ali ih pacijenti ne tolerišu jer izazivaju kašalj ili angioedem.

**Beta blokatori** u pacijenata posle infarkta miokarda ili sa srčanom insuficijencijom.

## **Farmakološka terapija za ublažavanje simptoma i/ili smanjenje ishemije u pacijenata sa stabilnom anginom**

**Sublingvalni nitroglicerín** je kratkodjelujući nitrat, lek prvog izbora pri pojavi anginoznih simptoma. Pored lingvaleta, primenjuje se nitroglicerol u obliku spreja, koji ispoljava brži antiishemijski efekat. Za prevenciju anginoznih bolova koriste se dugodelujući nitrati: izosorbid dinitrat, mononitrati i transdermalni nitroglicerinski flasteri.

**Beta blokatori** su prva linija antianginalne terapije kod pacijenata sa stabilnom anginom pectoris. Efikasni su beta blokatori koji nemaju agonističku aktivnost i najčešće se koriste: metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol i karvedilol. Ove lekove ne treba kombinovati sa verapamilom i diltiazemom, zato što se mogu javiti veoma ozbiljne bradikardije, hipotenzija i/ili srčana insuficijencija. Beta blokatore nikada ne treba naglo prekidati kod bolesnika sa anginom pectoris, zbog rizika od provociranja ishemije miokarda.

**Blokatori kalcijumskih kanala** koji pripadaju dihidropiridinima (nifedipin, amlodipin, felodipin) imaju dokazan antianginalni efekat i mogu uspešno da se kombinuju sa beta blokatorima. Blokatori kalcijumskih kanala koji ne pripadaju dihidropiridinima (verapamil i diltiazem) imaju izraženiji efekat na sinusni čvor i AV sprovođenje, tako da smanjuju srčanu frekvenciju i kontraktilnost miokarda, i sprečavaju anginozne tegobe. Mogu biti dobar izbor kod bolesnika koji ne tolerišu beta blokatore, ali ih ne treba kombinovati sa beta blokatorima.

**Trimetazidin** je noviji lek koji u uslovima ishemije u miocitima štiti energetske supstance, kao što je adenozin trifosfat. Pored toga inhibiše intracelularnu oksidaciju masnih kiselina i potencira oksidaciju glukoze, čime je u uslovima ishemije povoljniji metabolizam.

## SRČANA INSUFICIJENCIJA I50

### **Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite**

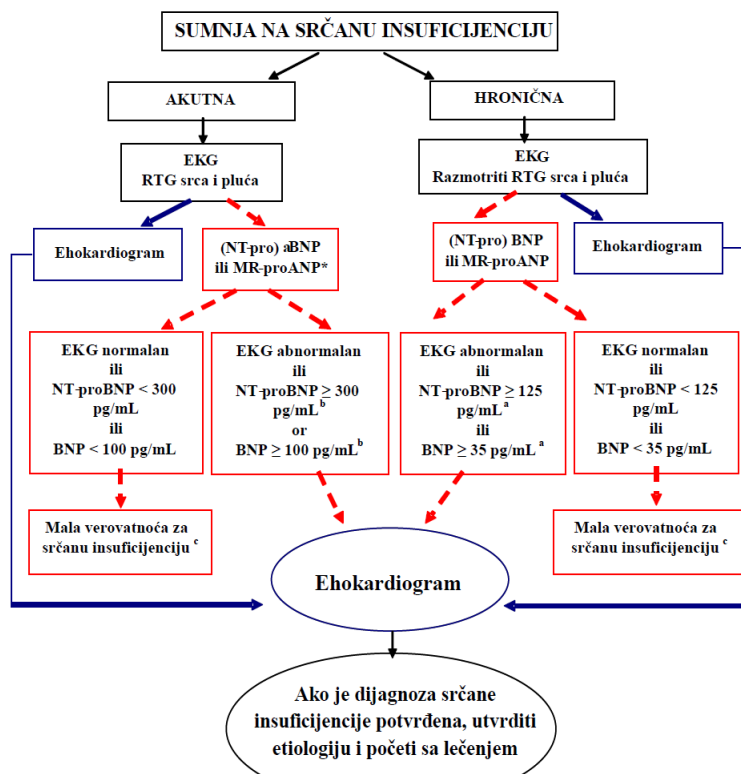
Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije zahteva potvrdu prisustva simptoma i znakova ove bolesti, kao i objektivne dokaze postojanja strukturnog ili funkcionalnog oštećenja miokarda. Za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore (EFLK) neophodno je da postoje: 1. Tipični simptomi srčane insuficijencije; 2. Tipični znaci srčane insuficijencije (mogu biti odsutni u ranim fazama srčane insuficijencije i kod bolesnika na diuretskoj terapiji); 3. Snižena EFLK.

Tipični simptomi srčane insuficijencije su zamor, slabost, malaksalost, smanjena tolerancija napora, nedostatak vazduha, otropnea, paroksizmalna noćna dispnea. Manje tipični simptomi su noćni kašalj, osećaj otečenosti, gubitak apetita, konfuzija (naročito kod starijih), depresija, palpitacije, sinkope, kao i brz porast telesne težine uprkos lošem apetitu (za više od 2 kg nedeljno). Znaci srčane insuficijencije mogu biti pretibijalni edemi, nabrekle vene na vratu, staza na plućima (kasni inspirijumski pukoti bazalno, pa sve više kod više dekompenzovanih bolesnika), kao i tahikardija uz treći srčani ton (ritam galopa), oslabljen disajni šum i tmuli perkutorni zvuk na bazama pluća (pleuralni izliv), tahipnea ( $> 16$  udaha/min), hepatomegalija, ascites i u terminalnoj fazi kardijalna kaheksija.

Utvrđivanje uzroka srčane insuficijencije, kao i identifikacija precipitirajućih faktora i pridruženih oboljenja je veoma značajna jer ovi faktori određuju kliničku sliku i tok bolesti. Težina simptoma ne mora da koreliše sa smanjenjem funkcije LK, pa bolesnici sa blagim simptomima mogu imati visok rizik od pogoršanja bolesti, hospitalizacije i smrtnog ishoda. Simptomi mogu biti varijabilni tako da se stanje bolesnika sa blagim simptomima može pogoršati ako se pojavi aritmija, dok se simptomi kod bolesnika sa plućnim edemom mogu brzo poboljšati posle primene diuretika.

Dijagnostičke metode koje se preporučuju kod sumnje na srčanu insuficijenciju su: 1) EKG; 2) Ehokardiogram; 3) Laboratorijske analize - krvna slika, određivanje vrednosti natrijuma, kalijuma, kalcijuma, uree, kreatinina kao i procena glomerularne filtracije, transaminaza, bilirubina, feritina/TIBC, hormoni štitne žlezde i natriuretski peptidi (BNP ili NT-pro BNP). Kod bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom treba odrediti i vrednosti troponina i D dimera; 4) Teleradiografija srca i pluća. Normalan EKG isključuje postojanje sistolne srčane insuficijencije, tako da je verovatnoća da bolesnik sa normalnim EKG-om i akutnom dispnejom ima srčanu insuficijenciju manja od 2%. Kod bolesnika sa hroničnim simptomima i normalnim EKG-om ova verovatnoća je nešto veća i iznosi 10–14%.

**Slika 1.** Algoritam za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije



\* U akutnoj fazi može da se koristi MR-proANP (granične vrednosti 120 pmol/l); a) Granične vrednosti za natriuretske peptide su odabrane da bi se smanjio broj lažno pozitivnih rezultata; b) Drugi razlozi povećanih vrednosti natriuretskih peptida u akutnoj fazi su akutni koronarni sindrom, atrijalne ili ventrikularne aritmije, plućna embolija i HOBP sa povećanim pritiscima u desnom srcu, bubrežna insuficijencija i sepsa, starost >75 godina, hipertrofija leve komore; c) Lečenje može da smanji koncentraciju netriuretskih peptida i ona ne mora da bude znatno povećana kod srčane insuficijencije sa očuvanom EFLK.

**U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite:**

Bolesnike sa srčanom insuficijencijom treba poslati na viši nivo zdravstvene zaštite ukoliko etiologija srčane insuficijencije zahteva dodatne dijagnostičke ili interventne procedure ili bolničko lečenje: 1. Ozbiljni poremećaj ritma i sprovođenja; 2. Akutni koronarni sindrom; 3. Mehaničke komplikacije akutnog koronarnog sindroma (ruptura interventrikularnog septuma, ruptura hordemitralne valvule, infarkt desne komore); 4. Akutna embolija pluća; 5. Hipertenzivna kriza; 6. Tamponada srca; 7. Disekcija aorte; 8. Hirurške i perioperativne komplikacije; 9. Peripartalna kardiomiopatija.

Dodatne dijagnostičke metode zbog koji se bolesnici upućuju na viši nivo zdravstvene zaštite su:

1. **Test opterećenja** - procena tolerancije napora i funkcionalne rezerve za fizičko opterećenje, kao i razjašnjenje uzroka tegoba (ishemično oboljenje srca). Najčešće se upotrebljavaju šestominutni test hodanja, test opterećenja fizičkim naporom na ergo-biciklu i pokretnoj traci. Analiza razmene gasova pomaže u diferencijalnoj dijagnozi između srčane slabosti i plućnih bolesti. Određivanje maksimalne



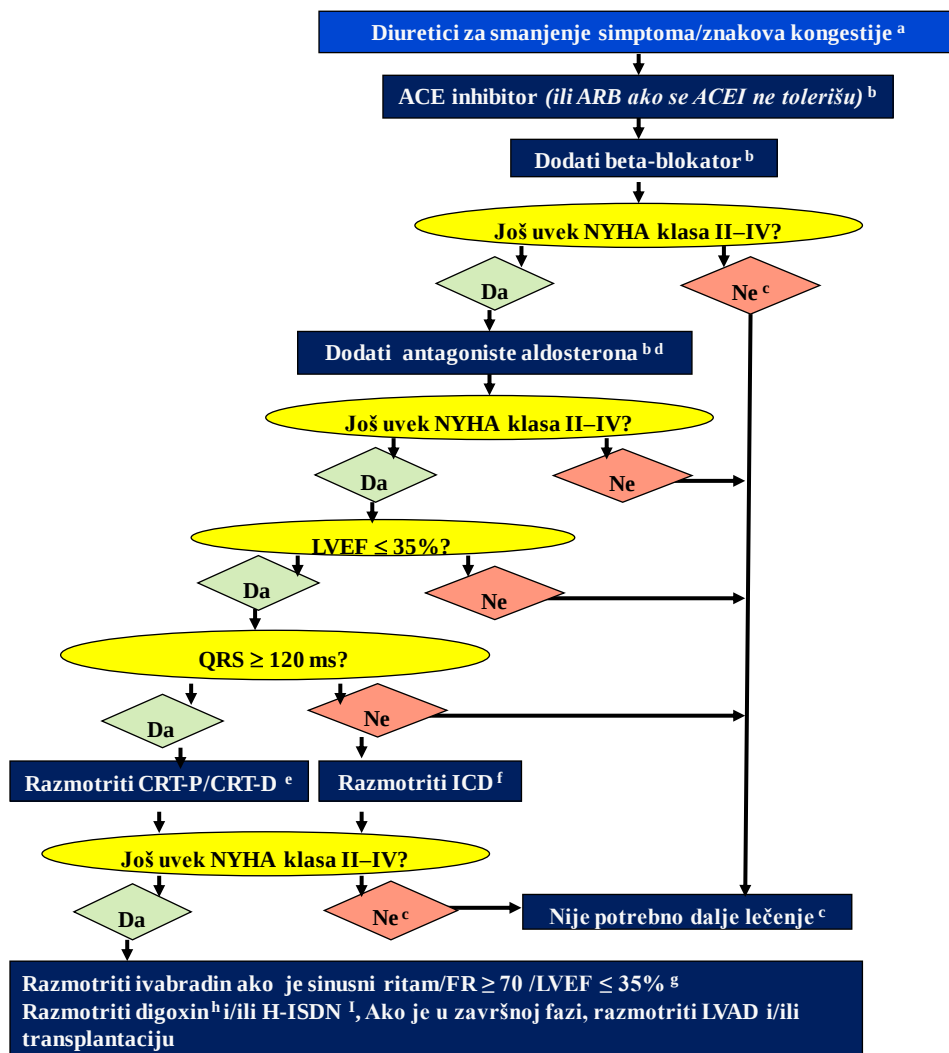
potrošnje kiseonika je od koristi i za procenu kandidata za transplantaciju srca. Normalna tolerancija napora kod bolesnika koji ne dobijaju lekove isključuje dijagnozu srčane insuficijencije.

2. **Perfuziona scintigrafija miokarda i testovi ishemije** (ehokardiografska, MR, SPEKT ili PET) (ishemično oboljenje srca, procena za revaskularizaciju)
3. **Ambulatorni elektrokardiografski Holter monitoring** - značajno u proceni bolesnika sa aritmijama ili bradikardijama (palpitacije ili sinkope), kao i u praćenju komorske frekvencije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Ova metoda je veoma korisna za identifikovanje tipa, učestalosti i trajanje pretkomorskih i komorskih aritmija, epizoda neme ishemije, ali i poremećaja sprovođenja koje mogu uzrokovati ili pogoršati srčanu insuficijenciju. Ambulatorno elektrokardiografsko praćenje pomaže u boljoj titraciji doza beta blokatora i u donošenju odluke o dodatnom uvođenju digitalisa ili ivabradina u terapiju.
4. **Magnetna rezonanca srca** (stepen strukturnog i funkcionalnog oštećenja srca), određivanje EFLK i dijasolne funkcije LK, utvrđivanje stanja miokarda (gde ehokardiogram nije pouzdan)
5. **Genetsko testiranje** - preporučuje se bolesnicima sa dilatativnom kardiomiopatijom i AV blokom ili porodičnom anamnezom iznenadne smrti, kod kojih može biti indikovana rana profilaktička implantacija kardioverter defibrilatora. U ovoj grupi se ponekad može utvrditi postojanje mutacije odgovorne za kardiomiopatiju sa lošom prognozom (mutacije gena za lamin A/C).
6. **Kateterizacija srca, selektivna koronarografija** – sumnja na ishemično oboljenje srca, procena za revaskularizaciju. Kateterizacija levog i desnog srca i određivanje minutnog volumena je neophodno za kandidate za mehaničku potporu LK i transplantaciju srca.
7. **Endomiokardna biopsija** - indikovani kod sumnje na inflamatorno oboljenje miokarda i infiltrativne bolesti srčanog mišića, ali i u diferencijalnoj dijagnozi restriktivne kardiomiopatije i konstriktivnog perikarditisa.

### **Lekovi koji se koriste u terapiji srčane insuficijencije**

Lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (sistolna srčana insuficijencija) ima za cilj smanjenje simptoma i znakova bolesti, smanjenje broja hospitalizacija i smanjenje mortaliteta. Utvrđena je značajna korelacija između smanjenja broja hospitalizacija i smanjenja mortaliteta i reverzije remodelovanja leve komore i smanjenja koncentracije natriuretskih peptida. Pored navedenog, poboljšanje kvaliteta života i povećanje funkcionalnog kapaciteta predstavljaju značajan efekat savremene terapije. Na slici 2 prikazan je algoritam lečenja bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK. Primena neurohumoralnih antagonista inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI), antagonista receptora za angiotenzin II (ARB), blokatora beta receptora (BB) i antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA) indikovana je kod svih bolesnika sa sistolnom srčanom insuficijencijom. Ovi lekovi se često kombinuju sa diureticima, koji smanjuju simptome i znake kongestije.

**Slika 2.** Algoritam za lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA klasa II-IV)



**Legenda:** <sup>a</sup>Diuretici se koriste za smanjenje kongestije, ali ne smanjuju rehospitalizaciju i/ili mortalitet; <sup>b</sup>Lečiti dozama na osnovu preporuka ili koje se maksimalno tolerišu; <sup>c</sup>Asimptomatski bolesnici sa EFLK  $\leq 35\%$  i prethodnim IM treba razmotriti IKD; <sup>d</sup>Ako se MRA ne tolerišu, dodati ARB uz ACEI; <sup>e</sup>U zavisnosti od NYHA klase, QRS, EFLK i tipa bloka; <sup>f</sup>Ne kod NYHA klase IV; <sup>g</sup>I kod onih koji ne mogu da uzimaju BB; <sup>h</sup>Digoxin može da se koristi i ranije u kontroli frekvencije kod bolesnika sa AF – obično sa BB; <sup>i</sup>Kombinacija hidralazin i izosorbid dinitrat se koristi i ranije kod bolesnika koji ne tolerišu ACEI i ARB.

### Lečenje srčane insuficijencije sa smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore (Tabele 1-5, 7, 8, 10, 12)

Opšte je prihvaćeno da kombinacija ACEI, BB i diuretika ima najbolji klinički efekat i treba je primeniti što je moguće pre nakon postavljanja dijagnoze. ACEI imaju umeren uticaj na remodelovanje LK, dok BB dovode do značajnog poboljšanja EFLK. BB imaju i antiishemijski efekat i efikasniji su u smanjenju rizika od naprasne srčane smrti i smanjenju ukupnog mortaliteta.

## **Lekovi indikovani kod svih bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore (NYHA II–IV)**

ACEI se preporučuju uz BB, za sve bolesnike sa  $EFLK \leq 40\%$  u cilju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta BB se preporučuju uz ACEI (ili ARB ako se ACEI ne podnose), kod svih bolesnika sa  $EFLK \leq 40\%$  u cilju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta. MRA se preporučuju kod prezistentnih simptoma (NYHA klasa II–IV) i  $EFLK \leq 35\%$ , uprkos lečenju ACEI (ili ARB ako se ACEI ne tolerišu) i BB u cilju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta.

Ivabradin redukuje potrebe za hospitalizacijama bolesnika sa sinusnim ritmom, frekvencijom  $>70/\text{min}$  i  $EFLK \leq 35\%$  i perzistentim simptomima (NYHA klasa II–IV) pored lečenja adekvatnim dozama BB, ACEI (ili ARB) ili MRA (ili ARB). Takođe dovodi i do smanjenja broja hospitalizacija bolesnika sa sinusnim ritmom, frekvencijom  $>70/\text{min}$  i  $EFLK \leq 35\%$  koji je podnose BB.

Digitalis takođe doprinosi smanjenju broja hospitalizacija bolesnika sa sinusnim ritmom i  $EFLK \leq 45\%$  koji ne podnose BB (ivabradin alternativa ako je frekvencija  $>70/\text{min}$ ), uz ACEI i MRA. Takođe rezultuje u smanjenju broja hospitalizacija bolesnika sa sinusnim ritmom i  $EFLK \leq 45\%$  kod bolesnika sa perzistentnim simptomima (NYHA class II–IV) pored adekvatnog lečenja BB, ACEI (ili ARB) ili MRA (ili ARB).

## **Medikamentozno lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom**

Nema pouzdanih kliničkih dokaza o lečenju koje dovodi do smanjenja morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EFLK, pa je zbog toga medikamentozno lečenje ovih bolesnika slično kao i kod bolesnika sa sniženom EFLK. Lečenje komorbiditeta koji su često udruženi sa ovim oblikom srčane insuficijencija, kao što su arterijska hipertenzija, miokardna ishemija, dijabetes melitus i atrijska fibrilacija su od najvećeg kliničkog značaja. Primena diuretika se nije pokazala pouzdana kod ovih bolesnika. Verapamil je poboljšao simptome kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EFLK. BB mogu biti od koristi kod ovih bolesnika ako imaju atrijsku fibrilaciju.

## **TREPERENJE PRETKOMORA I LEPRŠANJE PRETKOMORA- ATRIJALNA FIBRILACIJA – I48**

### **Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite**

U uslovima primarne zdravstvene zaštite prilikom svake posete pacijenta neophodno je obaviti palpaciju pulseva perifernih arterija (uobičajeno radijalne arterije) i auskultaciju srca. Ukoliko se otkrije nepravilan puls, odnosno srčani rad, potrebno je snimiti elektrokardiogram (najbolje 12-kanalni EKG). Dijagnoza atrijske fibrilacije se postavlja na osnovu EKG zapisa koji pokazuje odustvo sinusnih P talasa, fibrilatornu aktivnost pretkomora i nepravilne R-R intervale. Dijagnoza se može postaviti i na osnovu monitorskog zapisa (tzv. „ritam traka“) ili Holtera srčanog ritma, pod uslovom da atrijska fibrilacija na snimku traje  $\geq 30$  sekundi.

Da bi se procenio tromboembolijski i hemoragijski rizik, prisustvo pridruženih kardiovaskularnih bolesti i oboljenja drugih organa, kao i eventualne komplikacije atrijske fibrilacije, kod svakog bolesnika je neophodno dobiti detaljne anamnestičke podatke i uraditi klinički pregled, kao i sledeću dopunsku dijagnostiku:

- *biohemijske analize*: glikemija (kod sumnje/dijagnostikovanog dijabetes melitusa uraditi i HbA1c), ureja, kreatinin (radi procene glomerularne filtracije), Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ukupni bilirubin, alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), ukupni holesterol, HDL, LDL, trigliceridi; *analiza kompletne krvne slike (KKS)* i *pokazatelja koagulacionog statusa*: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), protrombinsko vreme (PT) i INR.

#### **U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite**

- Svaki pacijent kod koga je lekar primarne zdravstvene zaštite postavio dijagnozu atrijske fibrilacije i obavio početne dijagnostičke postupke treba da bude upućen kod kardiologa radi prvog pregleda, dalje dijagnostike i izbora optimalnog terapijskog pristupa.
  - Prilikom kontrolnih pregleda pacijenta kod koga je ranije postavljena dijagnoza atrijske fibrilacije upućivanje na specijalistički pregled savetuje se u slučaju:
    - neregulisane srčane (komorske) frekvencije i pored primenjene terapije (uputiti kardiologu)
    - pojave/pogoršanja srčane insuficijencije (kardiolog)
    - pojave anginoznih bolova u grudima (kardiolog)
    - pojave pridruženih oboljenja kardiovaskularnog sistema i drugih organa (npr. arterijska hipertenzija, novonastali šum na srcu, dijabetes melitus, oboljenja bubrega, jetre, pluća i dr.) koja do tada nisu bila prisutna kod pacijenta (kardiolog ili specijalista druge, odgovarajuće internističke grane)
    - pojave cerebrovaskularnih komplikacija (neurolog)
    - pojave drugih znakova koji ukazuju na promenu zdravstvenog stanja pacijenta ili moguće komplikacije atrijske fibrilacije ili primenjene terapije (kardiolog ili drugi, odgovarajući specijalista)
    - Ukoliko pacijent uzima oralnu antikoagulantnu terapiju, a postavi se sumnja na pojavu hemoragijskih komplikacija, potrebno je uraditi koagulacione testove (protrombinsko i parcijalno tromboplastinsko vreme, tj. INR i PTT) i uputiti pacijenta kardiologu.
- Napomena:** ukoliko se radi o simptomatskom krvarenju težeg stepena (znaci hipovolemije), pacijenta neodložno uputiti urgentnoj službi na višem nivou zdravstvene zaštite.

#### **Lekovi koji se koriste u terapiji atrijske fibrilacije:**

##### **1. Tromboprofilaksa (Tabela 11):**

oralni antikoagulantni lekovi:

- antagonisti vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon),
- direktni inhibitori trombina (dabigatran) ili
- direktni inhibitori aktiviranog faktora X (rivaroksaban, apiksaban)

##### **2. Kontrola komorske frekvencije (Tabela 3, 4 i 12):** beta-blokatori (npr. bisoprolol, propranolol, atenolol, karvedilol, metoprolol i dr.), nedihidropiridinski kalcijumski antagonisti (npr. verapamil i diltiazem), preparati digitalisa (digoksin)

##### **3. Kontrola srčanog ritma:** antiaritmici I klase (npr. propafenon, flekainid i veoma retko dizopiramid) i III klase (npr. sotalol, amiodaron i dronedaron)

##### **4. Terapija pridruženih oboljenja:**

- **arterijska hipertenzija (Tabele 1-7):** ACE inhibitori (enalapril, cilazapril, fosinopril, perindopril i dr.), antagonisti AT1 receptora -sartani (npr. losartan, valsartan, irbesartan i dr.), dihidropiridinski kalcijumski antagonisti (npr. amlodipin, felopidin, lerkandipin i dr.), tiazidni diuretici (npr. hidrohlorotiazid, indapamid, amilorid i dr.), ostali antihipertenzivi
- **hiperlipidemija (Tabela 9):** statini, fibrati
- **ostala oboljenja:** nakon specijalističkog pregleda propisuju se lekovi u skladu sa kliničkim karakteristikama oboljenja

## MIOKARDITIS I41 i I51.4

### Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

Miokarditis je inflamatorno oboljenje srčanog mišića različite etiologije (infektivni, imunološki posredovani, toksični), čija se definitivna dijagnoza postavlja na osnovu histoloških, imunoloških i imunohistohemiskih kriterijuma. Tačnu incidenciju miokarditisa je teško proceniti, jer se endomiokardna biopsija, kao zlatni standard za postavljanje dijagnoze retko koristi. Kod bolesnika sa iznenadnom srčanom smrću prevalenca miokarditisa je 2-42%, dok je kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom 9-16%.

Miokarditis je oboljenje čiji klinički tok varira od blažih formi sa diskretnim simptomima, minimalnom difunkcijom miokarda i često spontanom rezolucijom, do težih formi dilatativne kardiomiopatije sa lošom prognozom, kardiogenog šoka i iznenadne srčane smrti.

Bolest nastaje češće kod mlađih osoba, a dijagnoza se postavlja isključivanjem koronarne bolesti ili drugih kardiovaskularnih (kao što je hipertenzija) i nekardiovaskularnih inflamatornih bolesti slične kliničke slike. Uz adekvatne anamnestičke podatke, dijagnostičke metode koje se primenjuju za postavljanje dijagnoze i praćenje bolesnika su: elektrokardiografija (EKG), ehokardiografija (EHO), laboratorijske analize (zapaljenski parametri, troponini), Holter, a u tercijarnim ustanovama i kateterizacija srca sa endomiokardnom biopsijom i magnetna rezonanca (MR) uz primenu kompleksnih laboratorijskih analiza.

### Klinički oblici miokarditisa

#### 1. Oblik sličan akutnom kornarnom sindromu

- Simptomi: akutni bol u grudima, 1-4 nedelja nakon respiratorne ili gastrointestinalne infekcije, često jaki i rekurentni simptomi
- EKG nalaz: depresija ili elevacija ST segmenta, inverzija T talasa
- EHO/MR nalaz: sa ili bez globalnog ili regionalnog poremećaja pokretljivosti leve i/ili desne komore
- Laboratorijski nalaz: sa ili bez povećanih troponina (TnT/TnI), čije vrednosti mogu da pokazuju trend kao kod infarkta miokarda ili da se održavaju povišenim tokom više nedelja ili meseci
- Angiografski: odsustvo značajne koronarne bolesti

#### 2. Novonastale tegobe ili pogoršanje prethodne srčane insuficijencije u odsustvu koronarne bolesti ili drugog poznatog uzroka srčane insuficijencije

- Simptomi novonastale ili progresivnog pogoršanja srčane insuficijencije u toku 2 nedelje do 3 meseca (dispnea, periferni edemi, nelagodnost u grudnom košu, zamaranje), povremeno prethodi respiratorna ili gastrointestinalna infekcija, ili u peripartalnom periodu (3 meseca pre i posle porođaja)
- EKG nalaz: nespecifične promene, blok grane, AV blok, ventrikularne aritmije
- EHO nalaz: poremećaj funkcije leve i/ili desne komore, moguće povećanja debljine zidova ili dilatacije šupljina

#### 3. Hronična srčana insuficijencija u odsustvu koronarne bolesti ili drugog poznatog uzroka srčane insuficijencije

- Simptomi srčane insuficijencije (dispnea, periferni edemi, nelagodnost u grudnom košu, lupanje i preskakanje srca, zamaranje) sa čestim pogoršanjima u trajanju od 3 meseca.

- EKG nalaz: nespecifične promene, povremeno blok grane, AV blok, ventrikularne aritmije
- EHO nalaz: poremećaj funkcije leve i/ili desne komore sličnom kao kod neishemijske ili dilatativne kardiomiopatije

#### **4. Ozbiljno kliničko stanje u odsustvu koronarne bolesti ili drugog poznatog uzroka srčane insuficijencije**

- Opasne aritmije ili iznenadna srčana smrt
- Kardiogeni šok
- Ozbiljno oštećenje funkcije leve komore

#### **U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite**

Ako su ispunjeni gore navedeni kriterijumi za sumnju na miokarditis, bolesnika treba uputiti u tercijarnu ustanovu radi opservacije i kliničkog praćenja efekata terapije, MR srca, kateterizacije srca sa koronarnom angiografijom i endomiokardnom biopsijom (EMB) i postavljanja definitivne dijagnoze i isključivanja drugih etiologija.

**Kateterizacija srca sa EMB** se radi da bi se isključila koronarna i druga etiologija bolesti i uzeli uzorci miokarda. Potrebno je što hitnije uraditi, naročito u fulminantnim formama, radi brzog i adekvatnog započinjanja terapije. EMB se uzima bar 3 uzorka (iz leve ili desne komore) za histološki pregled i dodatnih 2-3 uzorka za PCR, imunološke i imunohistohemijske analize. EMB može da se ponavlja radi praćenja kliničkog toka i efekta terapije. Pored imunohistohemijske analize i metoda molekularna biologije za detekciju infektivnih formi, moguća je i detekcija autoantitela i toksina kao drugih uzročnika miokarditisa.

**Magnetna rezonanca srca** je korisna metoda koja omogućava neinvazivnu vizuelizaciju miokarda, ali ona nikako ne menja EMB koja je zlatni standard. Primenjuje se kod hemodinamski stabilnih bolesnika pre EMB u cilju potvrde dijagnoze i korisna je za praćenje kliničkog toka, naročito bolesnika koji imaju oblik miokarditisa sa povišenim troponinom gde nalaz dobro korelira sa EMB.

#### **Lekovi koji se koriste u terapiji miokarditisa**

Iako prognoza u mnogome zavisi od etiologije, kliničke prezentacije, stadijuma bolesti i mogućnosti primene specifične terapije, lečenje većine bolesnika je samo simptomatsko (**Tabela 1-8, 12**).

Akutni miokarditis ima spontanu rezoluciju u oko 50% bolesnika u prve 2-4 nedelje. U oko 25% slučajeva nastaje trajna disfunkcija miokarda, dok u 12-25% bolesnika može doći do akutnog pogoršanja i potrebe za transplantacijom srca ili smrtnog ishoda.

#### **Konvencionalna terapija**

Terapija miokarditisa podrazumeva optimalno lečenje srčane slabosti i aritmija u skladu sa preporukama, kao i adekvatnu etiološku terapiju:

1. Hemodinamski nestabilni bolesnici sa srčanom insuficijencijom treba da se leče u jedinicama intenzivne nege u kojima postoje uslovi za invazivno hemodinamsko praćenje respiratornu i cirkulatornu mehaničku potporu. U slučajevima akutnog i/ili fulminantnog miokarditisa sa kardiogenim šokom ili ozbiljnom disfunkcijom leve komore može se primeniti ekstrakorporalna mehanička oksigenacija-ECMO i uređaji za mehaničku cirkulatornu potporu-LVAD kao most do oporavka ili transplantacije.

2. Hemodinamski stabilni bolesnici sa sumnjom na miokarditis koji imaju samo blage simptome treba da se hospitalizuju dok se ne utvrdi definitivna dijagnoza zbog mogućnosti pojave aritmija, poremećaja sprovođenja i brze evolucije bolesti prema fulminantnom miokarditisu i kardiogenom šoku. Lečenje ovih bolesnika podrazumeva primenu diuretika, inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima/ antagonista aldostona, beta blokatora i antagonista mineralokortikoidnih receptora u skladu sa preporukama. Primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova i acetil-salicilne kiseline je kontroverzna zbog povećanog mortaliteta u eksperimentalnim modelima, zbog čega se savetuje klinička procena i oprez prilikom njihove primene.
3. Aritmije se leče u skladu sa opštim preporukama. Sinusna bradikardija, proširen QRS, pogoršanje hipokinezije na EHO-u i održavanje ili fluktuacija kardijspecifičnih enzima mogu da predvide nastajanje ozbiljnih aritmija. U slučajevima kompletnog AV bloka potrebno je plasiranje privremenog pejsmejкера, a indikacije za resinhronizacionu terapiju i implantabilne defibrilatore još uvek nisu jasne, zbog mogućnosti potpune rezolucije bolesti.
4. Opšte mere podrazumevaju mirovanje tokom akutne faze miokarditisa. Kod osoba koje se profesionalno bave sportom, obično se 6 meseci nakon akutne faze radi ponovna klinička procena radi dobijanja dozvole za nastavak sa aktivnostima, sa ponovnom reevaluacijom na svakih 6 meseci. Isto važi i za osobe koje se ne bave sportom.

### **Imunomodulatorna terapija**

Primena ove terapije se savetuje uz konsultaciju sa infektologom. Moguće je lečenje infekcije herpes virusom primenom aciklovira, ganciklovira i veeleklovira iako efikasnost u miokarditisu nije potvrđena. Preliminarni podaci pokazuju da primena interferona beta kod enterovirusnih i adenovirusnih infekcija može da poboljša NYHA klasu i preživljavanje bolesnika sa disfunkcijom leve komore. Primena intravenskih imunoglobulina i imunoadsorpcije su još uvek u fazi kliničkih ispitivanja.

### **Imunosupresivna terapija**

Terapija kortikosteroidima, azatioprinom i ciklosporinom A je moguća u slučajevima kada: dokazano nema aktivne infekcije (negativna PCR na sve kardiotropne viruse u EMB), kod dokazanih autoimunih formi (miokarditis gigantskih ćelija i sistemska autimuna oboljenja). Kortikosteroidi su indikovani kod sarkoidoze srca i nekih formi eozinofilnog ili toksičnog miokarditisa sa disfunkcijom komore i/ili aritmijama (**Tabela 13**).

### **Praćenje bolesnika**

Bolesnici sa miokarditisom mogu da se delmično ili potpuno oporave, ali kod nekih može da dođe do relapse i mnogo godina nakon prve epizode. Relapsi se leče identično kao i prva epizoda. Kod bolesnika koji se nisu potpuno oporavili, bolest može da uđe u subklinički tok i dovede do dilatativne kardiomiopatije. Bolesnici koji su imali klinički oblik sličan akutnom koronarnom sindromu, a koji imaju normalan koronarni angiogram i očuvanu funkciju komora se otpuštaju na kućno lečenje po normalizaciji kardijspecifičnih enzima sa savetom za redovne kontrole na 6 meseci. U slučaju dugotrajnog održavanja nivoa kardijspecifičnih enzima s progresivnim pogoršanjem funkcije leve i/ili desne komore, savetuje se nova EMB.

## AKUTNI PERIKARDITIS I30

### Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

Akutni perikarditis je klinički sindrom uzrokovan inflamacijom ili infiltracijom perikarda zbog (1) infekcije, (2) metaboličkog poremećaja (3) neoplazme ili (4) imunološkog oboljenja. Za postavljanje dijagnoze akutnog perikarditisa potrebno je prisustvo tipičnih simptoma i znakova, laboratorijskih elektrokardiografskih i ehokardiografskih nalaza.

**Tipičan simptom** kod akutnog perikarditisa je pojava oštrog bola koji traje dugo i širi se prema leđima (greben a pojačava se na udah ili prilikom pokreta, obično nekoliko dana nakon respiratorne ili gastrointestinalne infekcije. Bol može da nastane naglo i da svojim karakteristikama podseća na bol kod akutnog koronarnog sindroma. Kao prateći simptom može da postoji subfebrilnost i sinusna tahikardija, a moguće je i prisustvo dispnee, kašlja, malaksalosti, mialgija i štućanja.

**Karakterističan fizikalni nalaz** koji ne mora da postoji kod svih bolesnika je perikardno trenje (šum koji podseća na "hod po snegu" koji se najjače čuje parasternalno levo pri vrhu i pojačava se kada je bolesnik nagnut ka napred, a koji može da nestaje i da se ponovo javlja u toku bolesti). Uz to kod većih izliva u sklopu perikarditisa čuju se i tiši srčani tonovi do najtežeg nalaza koji se sreće u tamponadi srca.

**Elektrokardiografske promene zavise od** stepena zahvatanja miokarda (odnosno pojave perimiokarditisa) i veličine eventualnog pratećeg perikardnog izliva. Tipične evolutivne promene kod oko 60% bolesnika su difuzna konkavna ST elevacija uz depresiju PR segmenta u početnoj fazi (Slika 1). U daljem toku se ST elevacija vraća na izoelektičnu liniju uz zadržavanje PR depresije, zatim dolazi do generalizovane inverzije T talasa da bi se EKG nakon nekoliko dana ili nedelja vratio u pre-perikarditisno stanje (iako kod nekih bolesnika normalizacija EKG-a može da traje i mesecima). Moguće je i postojanje depresije PR segmenta bez promena u ST segmentu ili samo diskretno zahvatanje u samo malom broju odvoda. Ponekad EKG može da da sliku pseudoinfarkta sa konveksnom ST elevacijom, ali difuznost promena i izostanak slike u ogledalu u suprotnim odvodima obično je slika perikarditisa. Pojava q talasa nije tipična za perikarditis.

Pojava AV bloka može da ukaze na postojanje Lajmske bolesti, a niska voltaža uz pojavu električnog alternansa zbog fenomena "klaćenja srca" na preteću tamponadu (Slika 1). Pojava ventrikularnih aritmija ukazuje na mioperikarditis.

**Teleradiografija srca i pluća** je potrebna da bi se detektovala uvećana srčana senka i druga patologija u grudnom košu koji može da utiče na dalju dijagnostiku i lečenje (proširena aorta, uvećanje medijastinuma, infiltracija u plućima, pleuralni izlivi).

**Ehokardiogram** je zlatni standard za uvrđivanje postojanja i količine perikardnog izliva, poremećaja pokretljivosti miokarda, ali pomaže i u detekciji komorbiditeta kakvi su disekcija aorte, manji pleuralni izlivi i efuziono-konstriktivni perikarditis. Nalaz na eho-u srca se razlikuje u zavisnosti od toga da li postoji propratni perikardni izliv (i koje je veličine) ili je u pitanju perikarditis bez izliva ("suvi perikarditis"). Uz to, kod oko 15% bolesnika moguće je zahvatanje miokarda procesom zapaljenja (mioperikarditis), kada mogu da postoje ehokardiografski segmentni ispadi pokretljivosti do težih poremećaja kod fulminantnih formi.

**Laboratorijske analize** mogu da pokažu povećanje parametara inflamacije i kardiospecifičnih enzima kod zahvatanja miokarda. Obično je u pitanju umerena leukocitoza sa limfocitozom. Veći porast leukocita ukazuje na bakterijsku etiologiju ili hematološki malignitet, a leukopenija na autoimuno oboljenje. Kreatin kinaza MB ili troponin mogu da budu povišeni (troponin i do 25 ng/ml). Antivirusna antitela nisu ključna za lečenje zbog nespecifičnog nalaza i izostanka efektivne antivirusne ili imunomodulatorne terapije.



Poželjno je uraditi analize hormona štitne žlezde, parametre bubrežne funkcije i imunološke analize (iako niski titri antinuklearnih antitela postoje u hroničnim formama neimuloloških perikarditisa).

**Diferencijalna dijagnoza** potrazumeva akutni koronarni sindrom, disekciju aorte, pneumoniju ili pleuropneumoniju, pneumotoraks, plućnu emboliju, kostohondritis, infekciju herpes zosterom, gastroezofagealni refluks ili neoplazmu. Anamnestički podaci o postojanju neoplastične, autoimune ili endokrinološke bolesti, predhodne intervencije (hirurške ili nehirurške), visoke telesne temperature, ospe po koži, gubitka težine ili podaci o konstituciji (Marfan) i arterijska hipertenzija, ili prisustvo drugih faktora rizika za kardiovaskularno oboljenje, mogu da ukažu na etologiju bolesti i diferencijalnu dijagnozu (akutni infarkt miokarda i disekcija aorte tipa A zahtevaju hitnu hospitalizaciju).

### **Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog perikarditisa (Tabela 13)**

**Lečenje** podrazumeva utvrđivanje etiologije, postojanja pratećeg perikardnog izliva i kriterijuma za tamponadu. Akutni perikarditis je oboljenje sa kompletnom spontanom rezolucijom bez komplikacija kod 70-90% bolesnika. Lečenje najčešće podrazumeva simptomatsku terapiju bola u grudima, perikardnog izliva/tamponade srca i prevenciju rekurencija i udaljenih komplikacija kakve su perikardna konstrikcija.

U incijalnoj fazi **idiopatskog perikarditisa** sa simptomima bolova u grudima se savetuje primena nesteroidnih anti-inflamatornih lekova (NSAIL) i to ibuprofen 600–800 mg per os tri puta na dan ili Acetilsalicilna kiselina 300–600 mg na 4–6 h uz gastroprotekciju inhibitorima protonske pumpe u trajanju 10-14 dana ili do prestanka bolova. Kako mnogi bolesnici povoljno reaguju na ovu terapiji, mogu se ambulantno lečiti i kontrolisati ako perikardni izliv nije veliki ili se smanjuje. Uz primenu NSAIL, savetuje se i dodavanje kolhicina u dozi od 2x1 mg prvog dana a zatim 0,5 mg dva puta dnevno u trajanju od 3 meseca (ili 0,5 mg dnevno kod bolesnika < 70 kg, kod umerenog oštećenja bubrežne funkcije GFR 30-50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i u slučaju mučnine i dijaree). Kod težih oblika bubrežne insuficijencije, trudnoći i laktaciji ove lekove treba izbegavati. Kortikosteroide treba izbegavati ako nije potvrđena autoimuna etiologija (sistemska bolest ili autoreaktivni proces kao što je postperikardiotomni sindrom) jer u suprotnom povećana rizik za rekurenciju. Dnevne oralne doze prednizona su 0.2–0.5 mg/kg ili depo preprata jednom mesečno. Kod bolesnika koj ne raguju na terapiju moguća je i primena azatioprina i ciklofosfamida.

**U kom momentu se lekar Doma zdravlja odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite.**

### **Kriterijumi za hospitalizaciju**

- povišena telesna temperatura >38° C, subakutni nastanak oboljenja, veliki perikardni izliv/tamponada srca, izostanak efikasnosti terapije NSAIL nakon nedelju dana, bolesnici na terapiji imunosupresivnim lekovima, bolesnici sa povredom, na antikoagulatnoj terapiji, sa dijagnozom maligniteta i oni sa sumnjom na mioperikarditis.
- Osobe ženskog pola, jer su u povećanom riziku za loš klinički tok zbog veće mogućnosti postojanja autoimunog oboljenja.
- Povećani troponini uz pridružene promene na EKG-u.

### **Tamponada srca**

Tečnost koja se nakuplja u perikadu može da bude transudat, eksudat, pioperikard, hiloperikard ili hemoperikard. Veći izlivi su češći kod neoplazmi, tuberkuloze, holesterolskog, uremijskog, miksedematofnog ili izliva u sklopu parazitoza. Veliki izlivi koji su sporo nastajali mogu dosta dugo da budu asimptomatski, dok manji izlivi koji se brzo nakupe mogu da dovedu i do tamponade. Lokulirani izlivi su češći nakon hirurške intervencije, trauma, radioterapije i purulentnog perikarditisa. Tamponada srca je hemodinamski poremećaj koji nastaje usled kompresije srca povećanim intraperikarnim pritiskom

izazvanim nakupljanjem tečnosti. Kada se prevaziđu kompenzatorni mehanizmi, dolazi do povećanja dijastolnih pritisaka punjenja u komorama i sistemske i plućne kongestije.

Klinički se prezentuje kao nelagodnost u grudnom košu, tahipnea, dispnea do ortopnee, uz slabost i moguće epizode nesvestica. Kao rezultat lokalne kompresije organa u grudnom košu, javljaju se povremeno i kašalj, disfagija, promuklost, štućanje i mučnina. U subakutnoj formi mogu da dominiraju znaci osnovnog oboljenja ili komplikacija kao što su bubrežna insuficijencija, oštećenja jetre, mezenterijalne cijanoze ili oštećenja drugih organa.

Fizikalni pregled najčešće pokazuje tahikardiju (koja može biti odsutna u hipotireozu, uremiji i bolesnika na beta blokatorima), perikardno trenje, mukle srčane tonove, apsolutnu ili relativnu hipotenziju, febrilnost, proširene vreće vrata uz povećanje distenzije u inspirijumu (Kussmaul-ov znak), pulsus paradoxus (pad arterijskog pritiska za više od 10 mmHg u inspirijumu, mada može biti odsutan kod bolesnika sa velikim šantovima i aortnom regurgitacijom), perkutornu tmulost na prekordijumu (Bamberger-Pins-Ewart znak).

Teleradiografija i elektrokardiografija nisu ključne za postavljanje dijagnoze tamponade.

Ehokardiografijom se može utvrditi veličina izliva i njegovog hemodinamskog efekta. Ali njen nalaz treba tumačiti u kontekstu kliničkog stanja bolesnika i prisutnih komorbiditeta. Kod prisustva tamponade srca može postojati dijastolni kolaps desne predkomore, kolaps slobodnog zida desne komore, povećanje debljine zidova LK u dijastoli (pseudohipertrofija), fenomen "klačanja srca" i dilatacija vene cave inferior sa manje od 50 % kolapsa u inspirijumu. Treba znati da kolaps desne komore može da izostane kod plućne hipertenzije, hipertrofije desne komore i infarkta desne komore. U retkim slučajevima kasne faze tamponade mogu da postoje kolapsi i levih srčanih šupljina. Uz navedene nalaze, moguće je registrovati u inspirijumu i povećanje protoka kroz trikuspidnu i pulmonalnu valvulu uz smanjene protoka preko mitralne i aortne valvule. Tamponada kod postoperativnih perikardnih izliva može da ima atipičnu prezetaciju zbog čega je uvek treba imati u vidu. Pleuralni izlivi i prethodna disfunkcija leve komore, takođe utiču na nalaz.

### **Terapija kod bolesnika sa tamponadom srca**

Prilikom sumnje ili dokazanog prisustva tamponade srca, do transporta bolesnika u tercijarnu ustanovu savetuje se infuzija tečnosti kod bolesnika u hipovolemiji, ali i kod euvolemičnih i hipervolemičnih bolesnika jer nije dokazano da može da dovede do precipitacija tamponade. Ukoliko postoji potreba za intubacijom bolesnika, treba izbeći ventilaciju sa pozitivnim pritiskom jer može dalje da smanji udarni volumen. Kod bolesnika u tamponadi koji imaju srčani zastoj, spoljna masaža srca neće imati efekta dok se ne evakuiše bar mala količina izliva. Intravensko davanje diuretika je kontraindikovao i može biti fatalno za bolesnika.

**Indikacije za perkutanu perikardiocentezu:** perikardni izliv >2 cm u dijastoli i/ili prisustvo kriterijuma za tamponadu srca. Kod izliva <2 cm u slučaju sumnje na maligni, purulentni ili tuberkulni izliv potrebna je dijagnostička punkcija radi bržeg započinjanja kauzalne terapije. Kod neoplastičnih izliva je moguće intraperikardno davanje ciplatina ili thiope, a kod autoraktivnog izliva triamcinolon (ili drugih depa kortikosteroida) radi sprečavanja relapsa. Apsolutna kontraindikacija je disekcija aorte tipa A. Prikom indikacija za punkciju, uzeti u obzir i mogućnost prisustva ehinokoknih cista čijom bi se punkcijom diseminovale bolesti ili uzrokovala anafilaktička reakcija.

**Hirurška subksifodina perikardiotomija** je moguća ako perkutana perikardiocenteza nije izvodljiva zbog distribucije izliva ili masivnih adhezija.

**Kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MRI)** su dodatne dijagnostičke metode koje mogu da pomognu u preciznijoj detekciji lokulizovanih izliva, zadebljanja perikarda ili efuzionokonstriktivnog perikarditisa, kao i kongenitalnih anomalija i masa koje mogu da okružuju perikard (postoperativnih, tumorskih, infektivnih-parazitarnih).

**Rekurenti perikarditis** se dešava u oko 15–30% bolesnika, uz ponovnu pojavu tegoba ili izliva. Pod većim rizikom su bolesnici koji su inicijalno lečeni kortikosteroidima i oni koji nisu reagovali na inicijalnu terapiju NSAIL. Laboratorijske analize ne moraju da pokažu znake inflamacije, a nastaje najčešće kao lokalni autoreaktivni proces nakon inicijalne virusne infekcije ili je rezultat previda dijagnoze osnovne bolesti (neoplazma, autoimuno oboljenje ili tuberkuloza), zbog čega je često potrebna ponovna kompletna dijagnostika. Lečenje rekurentne forme je slično prvoj epizodi s tim što se kolhicin primenjuje u trajanju od 6-12 meseci. Indikacije za primenu kortikosteroida, azatioprina i ciklofosfamida su slične kao i u akutnoj prvoj epizodi (**Tabela 13**).

## STANJE POSLE KORONARNE ANGIOPLASTIKE ILI IMPLANTACIJE KORONARNOG STENTA Z95.5

### Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite:

Koronarna angioplastika ili implantacija koronarnog stenta jedan je od vidova revaskularizacije miokarda kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca. Osnovni deo kliničkog praćenja u cilju detekcije restenoze i/ili progresije ateroskleroze, sekundarna prevencija i rehabilitacija ovih bolesnika sprovode se u okviru redovnih kontrola na nivou primarne zdravstvene zaštite.

Pri *prvom pregledu* bolesnika nakon perkutane koronarne intervencije (PCI) sa implantacijom koronarnog stenta, na nivou primarne zdravstvene zaštite, potrebno je: a) pribaviti podatke o kliničkoj prezentaciji na osnovu koje je postavljena indikacija za perkutanu revaskularizaciju miokarda, i tipu ugrađenog koronarnog stenta i b) uraditi fizikalni pregled sakontrolom mesta punkcije femoralne/radijalne/ulnarne/brachijalne arterije i kontrolu laboratorijskih parametara.

Na osnovu anamneze i medicinske dokumentacije utvrđuje se da li je PCI urađena na terenu stabilne angine pectoris ili zbog razvoja akutnog koronarnog sindroma. U slučaju da je akutni koronarni sindrom bio polazna osnova za revaskularizaciju, potrebno je razlikovati nestabilnu anginu i akutni infarkt miokarda sa ili bez elevacije ST-segmenta. Akutni infarkt miokarda definiše se kao porast i/ili pad biomarkera miokardne nekroze (prevashodno Troponina) sa najmanje jednom vrednošću iznad 99% gornje referentne vrednosti, uz najmanje jedno od sledećeg: simptomi ishemije, nova elevacija ST-segmenta ili novonastali blok leve grane i/ili registrovanje patoloških Q-zubaca na EKG-u, vizuelizacija novonastalog gubitka vijabilnog miokarda ili novonastali poremećaji u segmentnoj kinetici, potvrda postojanja intrakoronarnog tromba na koronarnoj angiografiji ili autopsiji. U okviru *fizikalnog pregleda* potrebno je obratiti pažnju na moguću pojavu vaskularnih komplikacija nakon PCI, kao što su hematoma na mestu punkcije, pseudoaneurizma i/ili arterijsko-venska fistula.

Analizom *kompletne krvne slike* roverava se između ostalog, da li postoji pad u koncentraciji hemoglobina, kao signal za krvarenje nakon intervencije ili usled uzimanja dvojne antiagregacione terapije. *Biohemijske analize*: glikemija (kod sumnje/dijagnostikovanog dijabetes melitusa uraditi i HbA1c), urea, kreatinin (radi procene glomerulske filtracije i eventualno pojave kontrastom indukovane nefropatije ukoliko je došlo do naglog porasta kreatinina u serumu – obično  $\geq 44 \mu\text{mol/l}$  ili za 25% od početne vrednosti 48h posle intervencije), Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ukupan bilirubin, alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), ukupan holesterol, HDL, LDL i trigliceridi.

Prilikom svake kontrole potrebno je uraditi EKG u miru. Cilj prve kontrole bolesnika sa koronarnom angioplastikom ili implantacijom koronarnog stenta na nivou primarne zdravstvene zaštite je:

- da se potvrdi odsustvo mogućih komplikacija nakon PCI (vaskularne komplikacije, krvarenja, kontrastom indukovana nefropatija), i
- rano svrstavanje bolesnika u grupu povišenog rizika od ponovnih kardiovaskularnih događaja (stariji i bolesnici sa dijabetesom, hroničnom bubrežnom insuficijencijom itd.).

Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa, *dugoročno praćenje* bolesnika nakon revaskularizacije miokarda ima za cilj smanjenje faktora rizika i promenu načina života. U ovu svrhu potrebno je pored redovnih kliničkih kontrola i fizikalnog pregleda, uraditi EKG, laboratorijske analize (uz obavezno određivanje HbA1c) i odrediti nivo fizičke aktivnosti na osnovu anamneze i testa opterećenjem.

Ciljevi dugoročnog praćenja bolesnika nakon revaskularizacije miokarda:

- Savetovanje o potrebi fizičke aktivnosti trebalo bi da sadrži preporuku za umereno intenzivnu aerobnu aktivnost 30-60 minuta dnevno
- Kod bolesnika sa visokim rizikom (skorašnja revaskularizacija, srčana insuficijencija itd.) preporučuje se fizička aktivnost uz medicinski nadzor
- Vežbanje dva puta nedeljno može se uzeti u obzir
- Dijeta i kontrola telesne mase usmerena je na ciljne vrednosti BMI<25kg/m<sup>2</sup> i obim struka <94cm za muškarce i <80 cm za žene
- Kontrola BMI i obima struka se preporučuje prilikom svake posete, uz stalne savete za kontrolu telesne mase
- Početni cilj redukcije telesne mase je 10% od početne
- Preporučuje se izbor zdrave hrane
- Preporučuje se dijeta i promena načina života
- Preporučuje se dostizanje vrednosti LDL-holesterola <2.5 mmol/l
- Kod bolesnika sa visokim rizikom preporučuju se vrednosti LDL-holesterola <2.0 mmol/l
- Može se razmotriti povećan unos omega-3 masnih kiselina u obliku ribljeg ulja
- Preporučuje se modifikacija načina života i farmakoterapija u cilju postizanja vrednosti krvnog pritiska <130/80 mmHg
- Beta-blokatori i/ili ACE-inhibitori su indikovani kao prva linija terapije
- Preporučuje se da se bolesniku prilikom svake posete sugeriše prestanak pušenja i izbegavanje pasivnog pušenja
- Promena stila života i farmakoterapija u cilju postizanja HbA1C< 6.5%
- Agresivna modifikacija drugih faktora rizika
- Koordinacija lečenja dijabetesa sa specijalistom
- Indikovano je skrining za psihološki stres
- Indikovana je godišnja vakcinacija protiv gripa

**U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite:**

- Na samom početku praćenja bolesnika nakon revaskularizacije miokarda može se uraditi evaluacija funkcionalnog kapaciteta. U ovu svrhu simptomima ograničen test opterećenjem može se u odgovarajućoj ustanovi višeg nivoa zdravstvene zaštite obaviti već unutar 24 h od elektivne PCI ili 7-14 dana nakon primarne PCI zbog akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta.
- U slučaju nemogućnosti adekvatne kontrole faktora rizika prema preporukama savetuje se da se bolesnik uputi specijalisti u zdravstvenu ustanovu na višem nivou zdravstvene zaštite.
- Kod bolesnika sa prethodnom revaskularizacijom miokarda, neinvazivna i invazivna dijagnostika koronarne bolesti u vidu testa opterećenjem (stres-EKG, stres-EHO, SPECT) i dijagnostička koronarna angiografija potrebni su u slučaju pojave simptoma ishemije miokarda, kao i u nekim slučajevima u odsustvu simptoma (preporuke Evropskog udruženja kardiologa (ESC) za lečenje bolesnika nakon revaskularizacije miokarda).

### Preporuke za praćenje asimptomatskih bolesnika nakon revaskularizacije miokarda:

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Testovi opterećenjem sa vizeulizacijom funkcije/perfuzije miokarda (stres eho test ili SPECT) imaju prednost nad stres EKG-testom                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Kod bolesnika koji su procenjeni kao nisko rizični (+) na stres-eho testu savetuje se nastavak optimalne medikamentne terapije i promena načina života</li><li>- Kod bolesnika koji su procenjeni kao umereno do visoko rizični (++) na stres-eho testu savetuje se koronarografija</li></ul> |
| Kod određenih grupa bolesnika savetuje se rano upućivanje na test opterećenjem*                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Rutinski stres test može se razmotriti >2 godine posle PCI i ≥5 godina od CABG                                                                                                                                                                                                                                                        |

\*Kod određenih grupa bolesnika savetuje se rani test opterećenjem:

- pred otpust ili neposredno nakon otpusta kod bolesnika sa STEMI lečenih pPCI ili hitnom CABG,
  - kod bolesnika koji se bave profesijama koje mogu ugroziti bezbednost drugih ljudi (npr. piloti, vozači) i kod profesionalnih sportista,
  - kod bolesnika koji koriste inhibitore 5-fosfodiesteraze,
  - kod bolesnika koji se rekreativno bave aktivnostima sa velikom potrošnjom kiseonika,
  - kod bolesnika koji su imali srčani zastoj,
  - kod bolesnika sa nekompletnom ili suboptimalnom revaskularizacijom, čak iako nemaju simptome,
  - kod bolesnika sa komplikacijama tokom revaskularizacije (perioperativni AIM, velika disekcija tokom PCI, endarterektomija tokom CABG itd.),
  - kod dijabetičara (posebno onih na insulinskoj terapiji),
  - kod bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolešću i rezidualnim suženjima ili onih sa „nemom“ ishemijom,
- (+) nisko-rizični test–pojava ishemije na višem stepenu opterećenja, kasna pojava ishemije miokarda, ishemijom je zahvaćen samo jedna zona uz blaži stepen poremećaja kontraktilnosti ili manji reverzibilni perfuzioni defekt, ili test bez dokazane ishemije,
- (++) umereno do visokorizičan test - pojava ishemije na nižem stepenu opterećenja, rana pojava ishemije, ishemija u više zona sa težim stepenom poremećaja segmentne kinetike ili reverzibilni perfuzioni defekt.

### Preporuke za praćenje bolesnika koji imaju simptome ishemije nakon revaskularizacije miokarda:

|                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Testovi opterećenjem sa vizeulizacijom funkcije/perfuzije miokarda (stres eho test ili SPECT) imaju prednost nad stres EKG-testom                       |
| • Kod bolesnika koji su procenjeni kao nisko rizični (+) na stres-eho testu preporučuje se nastavak optimalne medicinske terapije i promena načina života |
| • Kod bolesnika koji su procenjeni kao umereno do visoko rizični (++) na stres-eho testu savetuje se koronarografija                                      |
| • Kod bolesnika sa STEMI preporučuje se hitna koronarografija                                                                                             |
| • Kod visokorizičnih bolesnika sa NSTEMI preporučuje se rana invazivna strategija                                                                         |
| • Kod niskorizičnih bolesnika sa NSTEMI indikovana je rana selektivna koronarografija                                                                     |

(+) nisko-rizični test–pojava ishemije na višem stepenu opterećenja, kasna pojava ishemije miokarda, ishemijom je zahvaćen samo jedna zona uz blaži stepen poremećaja kontraktilnosti ili manji reverzibilni perfuzioni defekt, ili test bez dokazane ishemije.

(++) umereno do visokorizičan test - pojava ishemije na nižem stepenu opterećenja, rana pojava ishemije, ishemija u više zona sa težim stepenom poremećaja segmentne kinetike ili reverzibilni perfuzioni defekt

**Lekovi koji se koriste kod bolesnika sa prethodnom koronarnom angioplastikom ili implantacijom koronarnog stenta:**

- Dugoročna medikamentna terapija kod bolesnika sa perkutanom revaskularizacijom miokarda zasniva se na dvojnjoj antiagregacionoj terapiji, upotrebi beta-blokatora, inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE)/ blokatora receptora angiotenzina (ARB) i statina (**Tabele 1-6 i 9**).

**Preporuke za uzimanje dvojne antiagregacione terapije nakon implantacije koronarnog stenta:**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Preporučuje se uzimanje jednog antiagregacionog leka, najčešće Acetilsalicilna kiselinaa, neodređeno dugo                                                                                                                                                                                                                                                            |
| • Preporučuje se dvojna antiagregaciona terapija najmanje mesec dana nakon ugradnje metalnog stenta                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| • Preporučuje se dvojna antiagregaciona terapija tokom 6-12 meseci nakon ugradnje stenta sa oslobađanjem leka druge generacije                                                                                                                                                                                                                                         |
| • Dvojna antiagregaciona terapija može da se koristiti duže od godinu dana kod bolesnika sa povišenim rizikom od ishemijskih događaja (tromboza stenta, ponavljani akutni koronarni sindrom kod bolesnika već na dvojnjoj antiagregacionoj terapiji, <b>nakon preležanog infarkta miokarda</b> , u slučaju difuzne koronarne bolesti) i sa niskim rizikom od krvarenja |
| • Dvojna antiagregaciona terapija u dužini 1-3 meseca nakon implantacije stenta sa oslobađanjem leka može se koristiti kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja, striktnom indikacijom za hirurško lečenje ili sa potrebom za istovremenom antikoagulantnom terapijom                                                                                             |

- Ukoliko je bolesniku implantiran stent sa oslobađanjem leka preporučuje se dvojna antiagregaciona terapija u dužini do 12 meseci. Kod određenih grupa bolesnika sa visokim rizikom od ishemijskih događaja preporučuje se dvojna antiagregaciona terapija i duže od 12 meseci.
- Najnovije ESC preporuke za STEMI i bolesnike sa NSTEMI ili nestabilnom anginom pectoris daju prednost novijim P2Y<sub>12</sub> inhibitorima, kao što su tikagrelor i prasugrel, u odnosu na klopidoogrel (**Tabela 14**).

**Preporuke za uzimanje dvojne antiagregacione terapije, po različitim indikacijama za implantaciju koronarnog stenta:**

|                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • <i>Elektivna PCI, ESC preporuke za lečenje stabilne angine pectoris, 2013. godina</i>                                                                                                                     |
| • Acetilsalicilna kiselina se preporučuje kod bolesnika sa elektivnom PCI i implantacijom stenta                                                                                                            |
| • Klopidoogrel se preporučuje kod bolesnika sa elektivnom PCI i implantacijom stenta                                                                                                                        |
| • Upotrebu tikagrelora i prasugrela treba razmotriti kod bolesnika sa stent trombozom uprkos kontinuiranoj terapiji klopidoogrelom                                                                          |
| • <i>Primarna PCI kod bolesnika sa STEMI, ESC preporuke, 2012. godina</i>                                                                                                                                   |
| • Dvojna antiagregaciona terapija u kombinaciji Acetilsalicilna kiselina+prasugrel i Acetilsalicilna kiselina+tikagrelor preporučuje se pre nego Acetilsalicilna kiselina+klopidoogrel kod bolesnika sa PCI |
| • Trajanje dvojne antiagregacione terapije je do 12 meseci                                                                                                                                                  |
| ○ najmanje mesec dana nakon ugradnje metalnog stenta                                                                                                                                                        |
| ○ najmanje 6 meseci nakon ugradnje stenta sa oslobađanjem leka                                                                                                                                              |
| • <i>PCI kod bolesnika sa NSTEMI ili nestabilnom anginom pectoris, ESC preporuke, 2011. godina</i>                                                                                                          |
| • Inhibitor P2Y <sub>12</sub> se preporučuje kao dodatak Acetilsalicilna kiselinau u trajanju od 12 meseci u odsustvu kontraindikacija                                                                      |
| • Tikagrelor (180 mg udarna doza, 90 mg doza održavanja) se preporučuje kada postoji umeren do visok rizik od ishemijskih događaja (npr. povišen Troponin), nezavisno od početne terapije,                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| uključujući bolesnike već na klopidoogrelu (koji se prekida po početku terapije tikagrelorom)                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prasugrel (60mg udarna doza, 10mg doza održavanja) se preporučuje kod bolesnika koji nisu dobijali P2Y<sub>12</sub> inhibitore (naročito kod dijabetičara) i kod kojih je poznata koronarna anatomija i odlučeno je da se uradi PCI, a u odsustvu kontraindikacija</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klopidoogrel (300mg udarna doza, 75mg doza odražavanja) se preporučuje kod bolesnika koji ne mogu da dobiju tikagrelor ili prasugrel</li> </ul>                                                                                                                               |

#### **Dugoročna medikamentna terapija nakon revaskularizacije miokarda:**

- Preporučuje se upotreba ACE-inhibitora kod svih bolesnika sa EF≤40%, kao i kod bolesnika sa hipertenzijom, dijabetesom ili hroničnom bubrežnom insuficijencijom, u odsustvu kontraindikacija
- Treba razmotriti upotrebu ACE-inhibitora kod svih bolesnika u odsustvu kontraindikacija
- Upotreba ARB se preporučuje kod bolesnika sa intolerancijom za ACE-inhibitore, a koji imaju srčanu slabost ili stanje posle srčanog udara sa EF≤40%
- Treba razmotriti upotrebu ARB kod svih bolesnika sa intolerancijom za ACE-inhibitore
- Preporučuje se terapija beta-blokatorima kod svih bolesnika koji su preležali infarkt miokarda ili akutni koronarni sindrom ili sa difunkcijom leve komore
- Visoke doze lekova za snižavanje holesterola u krvi se preporučuju kod svih bolesnika, nezavisno od lipidnog statusa, u odsustvu kontraindikacija
- Treba razmotriti upotrebu fibrata i omega-3 masnih kiselina (1 g/dan) u kombinaciji sa statinima, ili u slučaju intolerancije na statine
- Upotreba niacina se može uzeti u obzir radi povećanja vrednosti HDL-holesterola

## **STANJE POSLE KORONARNE HIRURGIJE ILI PRISUSTVO AORTOKORONARNOG BAJPASA GRAFTA Z95.1**

### **Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite**

Koronarna hirurgija ili ugradnja aortokoronarnog bajpas grafta predstavlja hirurški vid revaskularizacije miokarda, kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca. Kliničko praćenje bolesnika nakon hirurške revaskularizacije počinje u neposrednom postoperativnom periodu, a nastavlja se redovnim kontrolama na nivou primarne zdravstvene zaštite, ne samo radi otkrivanja eventualne progresije ateroskleroze native koronarne cirkulacije ili ugrađenih bajpas graftova, već i radi sekundarne prevencije, kao i procene bazalnog funkcionalnog kapaciteta pri uključivanju bolesnika u program rehabilitacije i edukacije nakon intervencije.

Pri prvom pregledu bolesnika sa aorto-koronarnim bajpas graftom, na nivou primarne zaštite, potrebno je pribaviti podatke o kliničkoj prezentaciji i prognostičkim faktorima na osnovu koje je postavljena indikacija za hiruršku revaskularizaciju miokarda, uraditi kompletan fizikalni pregled, uz evaluaciju svih mesta hirurške incizije (grudni koš, donji ekstremiteti), procenu hemodinamskog i elektrofiziološkog statusa, kao i kontrolu osnovnih laboratorijskih parametara.

Na osnovu anamnestičkih podataka i medicinske dokumentacije, saznaje se da li je hirurška revaskularizacija sprovedena na terenu stabilne angine pectoris, ili usled razvoja akutnog koronarnog sindroma, u koji spadaju infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI), nestabilna angina pectoris, odnosno infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI).

Akutni infarkt miokarda definiše se kao porast i/ili pad biomarkera miokardne nekroze (prevashodno Troponina) sa najmanje jednom vrednošću iznad 99% gornje referentne vrednosti, uz najmanje jedno od



sledećeg: simptomi ishemije, nova elevacija ST-segmenta ili novonastali blok leve grane i/ili registrovanje patoloških Q-zubaca na EKG-u, vizuelizacija novonastalog gubitka vijabilnog miokarda ili novonastali poremećaji u segmentnoj kinetici, potvrda postojanja intrakoronarnog tromba na koronarnoj angiografiji ili autopsiji.

U cilju procene ranog postoperativnog rizika, a u okviru tri meseca nakon koronarne hirurgije, pri prvom pregledu bolesnika treba obratiti pažnju na:

1. Rane komplikacije (unutar tri meseca od intervencije): krvarenje, infekcija i druge komplikacije mesta incizije (nestabilnost grudne kosti, dehiscencija rane), aritmije, cerebrovaskularni insult, respiratorne infekcije, pogoršanje bubrežne funkcije.
2. Prisustvo komorbiditeta koji svrstavaju bolesnika u grupu povišenog rizika (stariji bolesnici, prisustvo hronične srčane slabosti, hronične bubrežne slabosti, dijabetes, hipertenzija).

Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa (ESC), redovna kontrola i evaluacija bolesnika nakon revaskularizacije miokarda teži smanjenju faktora rizika i promeni životnih navika. Radi stratifikacije rizika, potrebno je uraditi detaljan fizikalni pregled uz kliničku procenu, EKG i laboratorijske analize (uz određivanje HbA1c), dok fizičku aktivnost treba dozirati na osnovu anamneze i testa opterećenja.

#### **Ciljevi dugoročnog praćenja bolesnika nakon revaskularizacije miokarda:**

- Preporučuje se fizička aktivnost uz medicinski nadzor u visoko rizičnim grupama (skorašnja revaskularizacija, srčana insuficijencija)
- Vežbanje dva puta nedeljno može se uzeti u obzir
- Treba težiti dostizanju ciljne vrednosti BMI<25kg/m<sup>2</sup> i obima struka <94cm za muškarce i <80cm za žene promenom dijetetskog režima
- Kontrola BMI i obima struka se preporučuje prilikom svake posete, uz stalne savete za kontrolu telesne mase
- Inicijalni cilj redukcije telesne mase je 10% od početne
- Preporučuje se izbor zdrave hrane
- Preporučuje se dijeta i promena načina života
- Preporučuje se dostizanje vrednosti LDL-holesterola <2.5 mmol/l
- U visoko rizičnoj grupi bolesnika preporučuju se vrednosti LDL-holesterola <2.0 mmol/l
- Može se razmotriti povećan unos omega-3 masnih kiselina u obliku ribljeg ulja
- Preporučuje se promena načina života i farmakoterapija u cilju postizanja vrednosti krvnog pritiska <130/80 mmHg
- Beta-blokatori i/ili ACE-inhibitori su indikovani kao prva linija terapije
- Preporučuje se da se prilikom svake posete proceni pušački status bolesnika, kao i da se savetuje prestanak pušenja uz izbegavanje pasivnog pušenja
- Promena stila života i farmakoterapija u cilju postizanja HbA1C< 6.5%
- Agresivna modifikacija drugih faktora rizika
- Koordinacija lečenja dijabetesa sa specijalistom
- Indikovano je skrining za psihološki distres
- Indikovana je godišnja vakcinacija protiv gripa

### U kom momentu se lekar doma zdravlja odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite:

- Nakon hirurške vaskularizacije bez komplikacija, simptomima ograničenim testom opterećenja se može obaviti procena funkcionalnog statusa u ustanovi više zdravstvene zaštite unutar 24 h od intervencije, ili 6-minutnim testom hoda, ukoliko je ehokardiografski procenjena LVEF<40%.
- Kod bolesnika sa prethodnom revaskularizacijom miokarda, neinvazivna i invazivna dijagnostika koronarne bolesti u vidu testa opterećenjem (stres-EKG, stres-eho, SPECT) i dijagnostička koronarna angiografija potrebni su u slučaju pojave simptoma ishemije miokarda, kao i u nekim slučajevima u odsustvu simptoma.
- U slučaju nemogućnosti adekvatne kontrole faktora rizika savetuje se da se bolesnik uputi specijalisti na višem nivou zdravstvene zaštite.

### Preporuke za praćenje asimptomatskih bolesnika nakon revaskularizacije miokarda:

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Testovi opterećenjem sa vizeulizacijom funkcije/perfuzije miokarda (stres-eho test ili SPECT) imaju prednost nad stres EKG-testom                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Kod bolesnika koji su procenjeni kao nisko rizični (+) na stres-eho testu savetuje se nastavak optimalne medikamentne terapije i promena načina života</li><li>- Kod bolesnika koji su procenjeni kao umereno do visoko rizični (++) na stres-eho testu savetuje se koronarografija</li></ul> |
| Kod određenih grupa bolesnika savetuje se rano upućivanje na test opterećenjem*                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Rutinski stres test može se razmotriti >2 godine posle PCI i ≥5 godina od CABG                                                                                                                                                                                                                                                        |

\*Kod određenih grupa bolesnika savetuje se rani test opterećenjem:

- pred otpust ili neposredno nakon otpusta kod bolesnika sa STEMI lečenih pPCI ili hitnom CABG,
- kod bolesnika koji se bave profesijama koje mogu ugroziti bezbednost drugih ljudi (npr. piloti, vozači) i kod profesionalnih sportista,
- kod bolesnika koji koriste inhibitore 5-fosfodiesteraze,
- kod bolesnika koji se rekreativno bave aktivnostima sa velikom potrošnjom kiseonika
- kod bolesnika koji su imali srčani zastoj,
- kod bolesnika sa nekompletnom ili suboptimalnom revaskularizacijom, čak iako nemaju simptome,
- kod bolesnika sa komplikacijama tokom revaskularizacije (perioperativni AIM, velika disekcija tokom PCI, endarterektomija tokom CABG itd.),
- kod dijabetičara (posebno onih na insulinskoj terapiji),
- kod bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolešću i rezidualnim suženjima ili onih sa „nemom“ ishemijom

(+) nisko-rizični test – pojava ishemije na višem stepenu opterećenja, kasna pojava ishemije miokarda, ishemijom je zahvaćen samo jedna zona uz blaži stepen poremećaja kontraktilnosti ili manji reverzibilni perfuzioni defekt, ili test bez dokazane ishemije.

(++) umereno do visoko rizičan test - pojava ishemije na nižem stepenu opterećenja, rana pojava ishemije, ishemija u više zona sa težim stepenom poremećaja segmentne kinetike ili reverzibilni perfuzioni defekt

### Preporuke za praćenje bolesnika koji imaju simptome ishemije nakon revaskularizacije miokarda:

|                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Testovi opterećenjem sa vizeulizacijom funkcije/perfuzije miokarda (stres-eho test ili SPECT) imaju prednost nad stres EKG-testom                       |
| • Kod bolesnika koji su procenjeni kao nisko rizični (+) na stres-eho testu preporučuje se nastavak optimalne medicinske terapije i promena načina života |
| • Kod bolesnika koji su procenjeni kao umereno do visoko rizični (++) na stres-eho testu savetuje se koronarografija                                      |

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| • Kod bolesnika sa STEMI preporučuje se hitna koronarografija                         |
| • Kod visokorizičnih bolesnika sa NSTEMI preporučuje se rana invazivna strategija     |
| • Kod niskorizičnih bolesnika sa NSTEMI indikovana je rana selektivna koronarografija |

(+) nisko-rizičnost – pojava ishemije na višem stepenu opterećenja, kasna pojava ishemije miokarda, ishemijom je zahvaćen samo jedna zona uz blaži stepen poremećaja kontraktilnosti ili manji reverzibilni perfuzioni defekt, ili test bez dokazane ishemije.

(++) umereno do visoko rizičan test - pojava ishemije na nižem stepenu opterećenja, rana pojava ishemije, ishemija u više zona sa težim stepenom poremećaja segmentne kinetike ili reverzibilni perfuzioni defekt

### **Lekovi koji se koriste kod bolesnika sa prethodnom koronarnom hirurgijom ili prisustvom aortokoronarnog bajpas grafta:**

Dugoročna terapijska strategija nakon revaskularizacije miokarda:

|                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Uvođenje i dugotrajna primena <b>ACE inhibitora</b> se preporučuje kod bolesnika sa LVEF<40%, hipertenzijom i hroničnom bubrežnom insuficijencijom, u odsustvu kontraindikacija                                                                         |
| • Treba razmotriti upotrebu ACE inhibitora kod svih bolesnika, u odsustvu kontraindikacija                                                                                                                                                                |
| • Preporučuje se uvođenje ARB u slučaju intolerancije ACE inhibitora, srčane insuficijencije ili stanja nakon infarkta miokarda sa LVEF<40%                                                                                                               |
| • Treba razmotriti uvođenje ARB kod svih bolesnika sa intolerancijom za ACE inhibitore                                                                                                                                                                    |
| • Započinjanje i nastavak terapije <b>beta-blokatorima</b> se preporučuje kod svih bolesnika koji su preležali infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom ili sa disfunkcijom leve komore                                                                 |
| • Preporučuje se primena visokih doza <b>lekova za snžavanje holesterola u krvi (statini)</b> , nezavisno od lipidnog statusa, u odsustvu kontraindikacija                                                                                                |
| • Treba razmotriti primenu fibrata i omega-3 masnih kiselina (1 g/dan) u kombinaciji sa statinima, ili u slučaju intolerancije na statine                                                                                                                 |
| • Uzeti u obzir upotrebu niacina radi povećanja vrednosti HDL holesterola                                                                                                                                                                                 |
| • Preporučuje se primena <b>antiagregacione terapije</b> Acetilsalicilna kiselinaom (100mg/dan) kod svih bolesnika sa prethodnom koronarnom hirurgijom i prisustvom aortokoronarnog bajpasa, u odsustvu kontraindikacija (za modalitete videti tabelu 14) |

Primena **4 grupe lekova** (ili njihovih alternativa, u slučaju postojanja kontraindikacije ili inolerancije) smatra se **farmakoterapijskim merilom kvaliteta zdravstvene zaštite** bolesnika sa koronarnom hirurgijom ili prisustvom aortokoronarnog bajpasa:

- 1. Beta-blokatori**
- 2. ACE inhibitori**
- 3. Statini**
- 4. Acetilsalicilna kiselina**

## STANJE POSLE VALVULARNE HIRURGIJE (IMPLANTACIJE VEŠTAČKE VALVULE)

Stanje posle valvularne hirurgije ili implantacije veštačke valvule Z95.2

Prisustvo veštačkog zaliska srca Z95.2

Prisustvo heterologog zaliska srca Z95.3

Prisustvo druge zamene zaliska srca Z95.4

### Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite:

Valvularna hirurgija ili implantacija veštačke valvule podrazumeva intervenciju zamene obolelih srčanih zalistaka u slučaju insuficijencije ili stenoze zaliska. Stanje nakon valvularne hirurgije zahteva dugotrajno kliničko praćenje u cilju regulacije antikoagulantne terapije, profilakse endokarditisa i ranog otkrivanja pogoršanja funkcije prostetske/heterologe valvule, kao i sekundarnu prevenciju i rehabilitaciju u okviru redovnih kontrola na nivou primarne zdravstvene zaštite.

U okviru prvog pregleda nakon intervencije implantacije veštačke valvule, na nivou primarne zdravstvene zaštite, potrebno je pribaviti podatke:

- a) kliničkoj prezentaciji stečenog oboljenja srčanog zaliska, na osnovu koje je postavljena indikacija za implantaciju veštačkog zaliska;
- b) tipu implantiranog zaliska (veštački (proizvođač)/heterologi);
- c) Sprovesti kompletni fizikalni pregled uz kontrolu mesta incizije, rendgenografiju grudnog koša, laboratorijske analize i EKG u miru.

Anamnestički i na osnovu medicinske dokumentacije, saznaje se da li je zamena zaliska učinjena na terenu aortne stenoze, aortne insuficijencije, mitralne stenoze, mitralne insuficijencije, trikuspidne stenoze i trikuspidne insuficijencije. Redovni pregledi na nivou primarne zdravstvene zaštite se sprovode jednom godišnje, ili u najkraćem mogućem roku po pojavi novih simptoma ili pogoršanja postojećih.

Prilikom redovnih kontrola u okviru primarne zdravstvene zaštite, potrebno je obratiti pažnju na analizu kompletne biohemije i krvne slike (pad u koncentraciji hemoglobina, usled krvarenja zbog neregulisane antikoagulantne terapije, porast LDH usled hemolize), ciljne vrednosti INR-a (radi korekcije oralne antikoagulantne terapije), kao i svrstavanje pacijenta u grupu povišenog rizika (trudnice, stariji i bolesnici od hronične bubrežne i srčane slabosti).

Prema Evropskom udruženju kardiologa (ESC) prioritet u neposrednom i dugoročnom praćenju bolesnika sa implantiranom veštačkom valvulom ima antikoagulantna terapija uz optimalne vrednosti INR-a (**Tabela 11**), u cilju sprečavanja tromboembolijskih događaja.

Treba razmotriti uvođenje inhibitora agregacija trombocita u malim dozama (Acetilsalicilna kiselina  $\leq 100\text{mg}$ ) kod specifičnih indikacija, uz obaveznu procenu koristi i povećanog rizika od velikih krvarenja. Kod bolesnika sa implantiranim biološkim protezama, trajanje terapije inhibitorima agregacije trombocita u malim dozama je ograničeno na tri meseca, u odsustvu drugih indikacija.

### Preporuke za antitrombotsku terapiju nakon valvularne hirurgije:

- Preporučuje se doživotna oralna antikoagulantna terapija za sve bolesnike sa mehaničkim protezama.
- Preporučuje se doživotna oralna antikoagulantna terapija za sve bolesnike sa heterologim protezama, ukoliko postoje indikacije za oralnu antikoagulantnu terapiju (atrijalna fibrilacija, venski tromboembolizam, hiperkoagulabilna stanja, i sa manjim stepenom dokaza, LVEF $<35\%$ ).
- Treba razmotriti uvođenje niskih doza Acetilsalicilna kiselinaa kao dodatka terapiji kod bolesnika sa mehaničkim protezama i pridruženom aterosklerotskom bolešću.
- Treba razmotriti uvođenje niskih doza Acetilsalicilna kiselinaa kao dodatka terapiji kod bolesnika sa prethodnom tromboembolijom, uprkos adekvatnom INR-u.
- Treba razmotriti uvođenje oralne antikoagulantne terapije u prva tri meseca nakon implantacije mitralne ili trikuspidne biološke proteze.

- Treba razmotriti uvođenje oralne antikoagulantne terapije u prva tri meseca nakon zamene mitralnog zaliska.
- Treba razmotriti uvođenje niskih doza Acetilsalicilna kiselinea kod bolesnika sa implantiranom aornim biološkim zaliskom.
- Može se razmotriti uvođenje oralne antikoagulantne terapije u prva tri meseca nakon ugradnje aornog biološkog zaliska.

#### Vrednosti ciljnog INR-a za mehaničke zaliske:

| Trombogenost proteze <sup>a</sup> | Faktori rizika vezani za pacijenta <sup>b</sup> |                        |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|
|                                   | Bez faktora rizika                              | Faktor rizika $\geq 1$ |
| Niska                             | 2.5                                             | 3.0                    |
| Srednja                           | 3.0                                             | 3.5                    |
| Visoka                            | 3.5                                             | 4.0                    |

<sup>a</sup>Trombogenost proteze: Niska = Carbomedics, Medtronic Hall, St Jude Medical, ON-X; srednja = drugi bivelarni zalisci; visoka = Lilehei-Caster, Omniscience, Starr-Edwards, Bjork-Shiley i druge.

<sup>b</sup> Faktori rizika vezani za pacijenta: implantacija zaliska na mitralnoj ili trikuspidnoj poziciji, prethodna tromboembolija, mitralna stenoza bilo kog stepena, LVEF<35%

#### Preporuke za antitrombotsku terapiju kod trudnica sa mehaničkim protezama:

Glavni cilj oralne antikoagulantne terapije u ovoj grupi bolesnica je prevencija tromboze mehaničkog zalistka i letalnih posledica po majku i plod. Prema postojećim preporukama, oralna antikoagulantna terapija (OAKT) je najefikasnija u prevenciji komplikacija, i u ovoj grupi bolesnica mora biti pažljivo planirana.

- Preporučuje se oralna antikoagulantna terapija tokom drugog i trećeg trimestra do 36. nedelje.
- Preporučuje se da promena režima antikoagulantne terapije bude izvedena u ustanovi sekundarnog i tercijarnog nivoa zaštite.
- Preporučuje se carski rez ukoliko porođaj započne tokom trajanja antikoagulantne terapije.
- Preporučuje se obustava oralne antikoagulantne terapije i uvesti dozno zavisnu terapiju nefrakcionisanim heparinom (kontrolni aPTT  $\geq 2x$ ) ili dozno zavisnu terapiju niskomolekularnim heparinom (ciljna vrednost anti-Xa 4-6h nakon primene je 0,8-1,2 U/mL) posle 36. nedelje gestacije.
- Preporučuje se nedeljna kontrola anti-Xa kod trudnica nakon primene terapije niskomolekularnim heparinom.
- Preporučuje se zamena terapije niskomolekularnim heparinom i.v. primenom nefrakcionisanog heparina bar 36 h pre planiranog porođaja. Terapiju treba obustaviti 4-6h pre porođaja i nastaviti 4-6h nakon porođaja, u odsustvu velikih krvarenja.
- Preporučuje se hitan ehokardiografski pregled kod trudnica sa mehaničkim zaliscima u slučaju pojave dispneje i/ili embolijskog događaja.
- Treba razmotriti nastavak primene oralne antikoagulantne terapije tokom prvog trimestra ukoliko su doze varfarina za terapijsku antikoagulaciju <5mg /dan (ili fenoprokumona <3 mg/dan ili acenokumarola <2 mg/dan) uz obavezni informisani pristanak bolesnice.
- Treba razmotriti prekid oralne antikoagulantne terapije između 6 i 12 nedelje trudnoće kod bolesnica sa dozom varfarina >5mg/dan (ili fenoprokumona >3mg/dan ili acenokumarola >2mg/dan ) i uvođenje dozno prilagođene terapije nefrakcionisanim heparinom (kontrolni aPTT  $\geq 2x$ ; i.v. infuzija kod visoko rizičnih bolesnica) ili niskomolekularnim heparinom dva puta dnevno (dozno prilagođeno prema telesnoj težini i ciljnim vrednostima anti-Xa 4-6h nakon primene 0,8-1,2 U/mL).
- Može se razmotriti prekid oralne antikoagulantne terapije između 6 i 12 nedelje trudnoće i uvođenje terapije nefrakcionisanim heparinom ili niskomolekularnim heparinom sa striktnom kontrolom doze (gore opisano) na individualnoj bazi kod bolesnica sa dozama varfarina za terapijsku koagulaciju <5 mg (ili fenoprokumona <3 mg/dan ili acenokumarola <2mg/dan ).

- Može se razmotriti nastavak oralne antikoagulantne terapije između 6. i 12. nedelje trudnoće kod bolesnica sa bolesnicima sa dozom varfarina >5 mg/dan (ili fenoprokumona >3mg/dan ili acenokumarola >2 mg/dan ).
- Treba izbegavati terapiju niskomolekularnim heparinom, osim ako se prate ciljne vrednosti anti-Xa.

**U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite:**

- U okviru redovnih godišnjih ehokardiografskih kontrola, ili u slučaju pojave novih ili pogoršanja postojećih simptoma,
- Ponavljana gastrointestinalna i druga krvarenja, ili nemogućnost stabilizacije INR-a upućuju na ustanovu višeg nivoa zdravstvene zaštite radi dodatnog ispitivanja i kliničke stabilizacije,
- U slučaju sumnje na trombozu veštačkog zaliska, kod bolesnika sa dispnejom ili sumnjom na tromboembolijski događaj,
- U slučaju promene režima antikoagulantne terapije kod trudnica sa veštačkim zalistkom,
- U slučaju sumnje na endokarditis mehaničkog/heterologog zalistka.

Lekovi koji se koriste kod bolesnika nakon valvularne hirurgije ili implantacije veštačke valvule su prikazani u Tabeli 11 (varfarin i acenokumarol).

## ZASTOJ SRCA I46

### Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

Na srčani zastoj treba posumnjati kod pacijenta koji se prezentuje kolapsnim stanjem, odnosno naglim gubitkom svesti. Kad lekar primarne zdravstvene zaštite postavi dijagnozu mogućeg srčanog zastoja, treba da uradi sledeće:

1. Utvrditi da su on, pacijent i okolina bezbedni za sprovođenje mera reanimacije;
2. Proveriti da li pacijent odgovara: lagano ga prodrmati po ramenima i glasno pitati: da li ste dobro?
3. Proveriti postojanje arterijskog pulsa, karotidnog ili femoralnog;
4. Pozvati pomoć i poslati po defibrilator ukoliko se ne nalazi na mestu gde je pacijent kolabirao;

Ako pacijent ne odgovara, pozvati pomoć i nastaviti sledeće radnje:

1. Okrenuti pacijenta na leđa i otvoriti disajni put zabacivanjem glave unazad i pomicanjem brade na gore: staviti jednu ruku na čelo i lagano zabaciti glavu unazad, a prste druge šake staviti ispod brade i polako je povući ka napred i na gore;
2. Čuvati otvoren disajni put i utvrditi da li postoji spontano disanje na sledeći način:
  - Gledati da li se grudni koš pomera;
  - Slušati iznad pacijentovih usta ima li šuma disanja;
  - Obratiti pažnju da li se oseća dah na obrazu;
  - Proceniti da li je disanje normalno, abnormalno ili odsutno (u prvih par minuta srčanog zastoja u oko 40% slučajeva može postojati iregularno, oskudno i sporo disanje ili krkljanje, što ne sme da se pomeša sa normalnim disanjem); postupak utvrđivanja postojanja disanja ne sme trajati duže od 10 sekundi; ukoliko i nakon toga postoji sumnja da li je disanje normalno, treba se ponašati kao da nije;
3. Ukoliko je disanje abnormalno ili odsutno, započeti spoljašnju masažu srca kompresijom grudnog koša na sledeći način:

- Kleknuti sa strane pacijenta;
  - Postaviti bazu dlana jedne šake na sredinu grudnog koša pacijenta (donja polovina sternuma); postaviti bazu drugog dlana preko prethodno postavljene šake; „zaključati“ prste, tako da se bude siguran da pritisak neće biti usmeren na rebra, već na sternum pacijenta; držati ruke ispravljene u laktovima; ne pritiskati nikada gornji deo abdomena ili kraj grudne kosti;
  - Postaviti se vertikalno iznad grudnog koša pacijenta i pritisnuti na dole sternum jačinom da se postigne ugibanje za oko 5 cm (ne više od 6 cm);
  - Nakon svake kompresije, potpuno popustiti pritisak da se grudni koš vrati u početno stanje; nikako ne gubiti kontakt između svojih ruku i grudnog koša pacijenta; kompresije ponavljati brzinom od najmanje 100/min (ne preko 120/min); kompresija i popuštanje grudnog koša treba da budu u ujednačenom ritmu;
  - Posle svakih 30 kompresija ponoviti oslobađanje disajnog puta (glava unazad, brada na gore), zatvoriti prstima nos pacijenta i dati disanje usta na usta (zaštititi se nekim priručnim sredstvom: maramica, hirurška maska i sl.); uduvati punu količinu vazduha iz pluća u trajanju od oko 1-1,5 sekunde; sačekati kratko, oko 1 sekunde, pa ponoviti; za 2 udaha usta na usta ne utrošiti više od 5 sekundi; proveravati uspešnost ventilacije vizuelnim praćenjem ekscurzija grudnog koša; nakon 2 udaha, vratiti se bez odlaganja na seriju narednih 30 kompresija grudnog koša;
  - Nastaviti sa spoljašnjom masažom i veštačkim disanjem u odnosu 30:2;
  - Zaustaviti se da se proveri stanje pacijenta samo ukoliko počne da pokazuje znake budjenja: da se pomera, da otvara oči i/ili da diše normalno; ni u jednom drugom slučaju ne prekidati započetu reanimaciju;
  - Ukoliko je prisutno više od jedne osobe koje rade reanimaciju, smenjivati se na 2 minuta radi sprečavanja zamora, uz minimalne pauze u masaži tokom smenjivanja;
  - Reanimacija samo masažom grudnog koša, bez veštačkog disanja, može se sprovoditi ukoliko je lekar neutreniran ili nevoljan da primeni veštačko disanje i treba da se sprovodi tempom od 100-120 kompresija u minuti, neprekidno; više urađenih istraživanja sugerišu da je reanimacija samo masažom grudnog koša podjednako efikasna kao i masaža kombinovana sa ventilacijom, bar u prvih nekoliko minuta nakon nastanka srčanog zastoja;
  - Tokom mera reanimacije neophodno je uspostavljati makar jednog venskog puta;
  - Reanimacija se sprovodi do uspostavljanja spontane cirkulacije, znakova budjenja pacijenta, spontanog disanja ili obezbeđene asistirane ventilacije uz spontani srčani rad, ili dok lice koje sprovodi reanimaciju ne proceni da je ona bezuspešna.
4. Što je ranije moguće proveriti, uz pomoć defibrilatora kao monitora (prislanjanjem pedala ili stavljanjem elektroda) da li postoji i kakva je električna aktivnost srca i o kom se tipu srčanog zastoja radi;
5. Srčani zastoj se javlja u dva vida:
- A) Šokabilni ritam: ventrikularna fibrilacija i ventrikularna tahikardija bez pulsa (VF/VT);
  - B) Nešokabilni ritam: električna aktivnost bez pulsa i asistolija (PEA/A);
- Gore navedeni protokol se inicijalno sprovodi u važi za oba tipa srčanog zastoja; u trenutku kada se pomoću monitoringa utvrdi o kom se poremećaju radi, postupa se na sledeći način:
6. Sve vreme dok se sprovode mere reanimacije, treba misliti na potencijalno reverzibilne uzroke i pokušati da se dijagnostikuju i aktivno leče; potencijalno reverzibilni uzroci srčanog zastoja lakše se pamte kao „4H“ i „4T“
- 4H: Hipoksija; Hipovolemija; Hipo/Hiperkalijemija/metabolički uzroci; Hipotermija;
  - 4T: Tromboza (koronarna ili plućna); Tamponada; Toksini; Tenzioni pneumotoraks.

**U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite.**

Kada su sprovedene mere kardiopulmonalne reanimacije dovele do uspostavljanja spontane cirkulacije potvrđene postojanjem palpabilnog arterijskog pulsa i stabilizacije opšteg stanja bolesnika, lekar primarne zdravstvene zaštite upućuje ga u ustanovu višeg nivoa.

Transport se obavlja isključivo uz obezbeđen minimum uslova: siguran disajni put, minimalno jedna venska linija koja funkcioniše, monitoring rada srca, u pratnji lekarske ekipe koja može da pruži adekvatan nadzor i reanimaciju/lečenje tokom transporta.



**Tabela 1. Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima**

| <b>Generički naziv leka</b>   | <b>Farmaceutski oblik</b>                | <b>Dnevna doza</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Trajanje terapije</b>                                   |
|-------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Kaptopril<sup>#</sup></b>  | Tablete od 12,5 mg, 25 mg i 50 mg        | <b>Hipertenzija I1[01235]:</b> 2-3x25-150 mg/dan<br><b>Srčana insuficijencija (I50):</b> 2-3x6,25-50 mg/dan<br><b>Akutni infarkt miokarda I2[1235]</b><br>2x12,5 mg 2 dana, zatim 2-3x25 mg/dan<br><b>Dijabetična nefropatija (E14.2; N08.3):</b> 3x25 mg<br><b>Cistinurija (E72.0):</b> 3x25-50 mg | Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska |
| <b>Enalapril<sup>#</sup></b>  | Tablete od 5 mg, 10 mg i 20 mg           | <b>Hipertenzija I1[01235]:</b> 2x2,5-20 mg/dan<br><b>Srčana insuficijencija (I50):</b> 2x2,5-20 mg/dan<br><b>Akutni infarkt miokarda I2[1235]</b><br>2x2,5-5 mg 2 dana, zatim 2x10-20 mg/dan<br><b>Dijabetična nefropatija (E14.2; N08.3):</b> 2x2,5-20                                             |                                                            |
| <b>Lizinopril<sup>#</sup></b> | Tablete od 5 mg, 10 mg i 20 mg           | <b>Hipertenzija I1[01235]:</b> 1x10-40 mg/dan<br><b>Srčana insuficijencija (I50):</b> 1x5-20 mg/dan<br><b>Akutni infarkt miokarda I2[1235]</b><br>1x2,5-5 mg 2 dana, zatim 1x10 mg/dan<br><b>Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3):</b> 1x10-40 mg/dan                                              |                                                            |
| <b>Perindopril</b>            | Tablete od 4 mg, 5 mg, 8 mg i 10 mg      | <b>Hipertenzija I1[01235]:</b> 1x4 ili 5 - 8 ili 10 mg/dan<br><b>Srčana insuficijencija (I50):</b> 1x4 ili 5 - 8 ili 10 mg/dan<br><b>Akutni infarkt miokarda I2[1235]</b><br>1x4 ili 5 - 8 ili 10 mg/dan<br><b>Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3):</b> 1x4 ili 5 - 8 ili 10 mg/dan               |                                                            |
| <b>Ramipril<sup>#</sup></b>   | Tablete od 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg i 10 mg | <b>Hipertenzija I1[01235]:</b> 1-2x2,5 - 10 mg/dan<br><b>Srčana insuficijencija (I50):</b> 1-2x1,25 - 5 mg/dan<br><b>Akutni infarkt miokarda I2[1235]</b><br>1-2x1,25 - 5 mg/dan<br><b>Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3):</b> 1-2x1,25 - 5 mg/dan                                               |                                                            |
| <b>Kvinapril</b>              | Tablete od 10 mg i 20 mg                 | <b>Hipertenzija I1[01235]:</b> 1x10 mg – 1-2x20 mg/dan<br><b>Srčana insuficijencija (I50):</b> 2 x 5 - 20 mg/dan<br><b>Akutni infarkt miokarda I2[1235]</b><br>2 x 5 - 20 mg/dan<br><b>Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3):</b> 1x10 mg – 1-2x20 mg/dan                                           |                                                            |
| <b>Cilazapril</b>             | Tablete od 2,5 mg i 5 mg                 | <b>Hipertenzija I1[01235]:</b> 1x2,5 – 10 mg/dan<br><b>Srčana insuficijencija (I50):</b> 1 x 1,25 - 10 mg/dan<br><b>Akutni infarkt miokarda I2[1235]</b><br>1 x 1,25 - 10 mg/dan                                                                                                                    |                                                            |

|                                 |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                      |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                         | <b>Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3):</b><br>1x2,5 mg – 10 mg/dan                                                                                                                                                                                           | Doživotno uz<br>titriranje doze do<br>ciljnih vrednosti<br>pritiska. |
| <b>Fosinopril</b>               | Tablete od<br>10 mg i<br>20 mg          | <b>Hipertenzija I1[01235]:</b> 1x10 – 2x20 mg/dan<br><b>Srčana insuficijencija (I50):</b> 1 x 5 - 20 mg/dan<br><b>Akutni infarkt miokarda I2[1235]</b><br>1 x 5 - 20 mg/dan<br><b>Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3):</b><br>1-2x10-20 mg/dan                |                                                                      |
| <b>Trandolapril<sup>#</sup></b> | Tablete od<br>0,5 mg,<br>2 mg i<br>4 mg | <b>Hipertenzija I1[01235]:</b> 1x1 - 4 mg/dan<br><b>Srčana insuficijencija (I50):</b> 1 x 0,5 - 4<br>mg/dan<br><b>Akutni infarkt miokarda I2[1235]</b><br>1 x 0,5 - 4 mg/dan<br><b>Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3):</b><br>1x2-4 mg/dan                   |                                                                      |
| <b>Zofenopril</b>               | Tablete od<br>7,5 mg i<br>30 mg         | <b>Hipertenzija I1[01235]:</b> 1x15 mg do 2x30<br>mg/dan<br><b>Srčana insuficijencija (I50):</b> 1 x 7,5 – 2x30<br>mg/dan<br><b>Akutni infarkt miokarda I2[1235]</b><br>2 x 7,5 – 2x30 mg/dan<br><b>Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3):</b><br>1-2x30 mg/dan |                                                                      |

<sup>#</sup> Preporučeni za lečenje srčane insuficijencije u Vodiču dobre kliničke prakse Evropskog udruženja kardiologa 2012

**Tabela 2. Antagonisti kalcijuma**

| Generički<br>naziv leka | Farmaceutski<br>oblik                              | Dnevna doza                                                           | Trajanje terapije                                                                                                 |
|-------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diltiazem</b>        | Tablete<br>90 mg                                   | 2x45 mg/dan inicijalno uz titriranje doze<br>(maksimalno 3-4x90 mg)   | Doživotno uz<br>titriranje doze do<br>ciljnih vrednosti<br>pritiska                                               |
| <b>Nifedipin</b>        | Tablete<br>20 mg                                   | 2-3x10 mg/dan inicijalno uz titriranje doze<br>(maksimalno 2-3x40 mg) |                                                                                                                   |
| <b>Verapamil</b>        | Tablete<br>40 mg i<br>80 mg<br>Ampule<br>5 mg/2 ml | 2x40 mg/dan inicijalno uz titriranje doze<br>(maksimalno 3x80 mg)     | Prema nalazu lekara<br>specijaliste interne<br>medicine ili<br>kardiologa uz re-<br>evaluaciju svakih 6<br>meseci |
| <b>Amlodipin</b>        | Tablete<br>5 mg i<br>10 mg                         | 1x2,5 -5 mg/dan inicijalno uz titriranje doze<br>(maksimalno 1x10 mg) | Doživotno uz<br>titriranje doze do<br>ciljnih vrednosti<br>pritiska                                               |
| <b>Felodipin</b>        | Tablete<br>5 mg                                    | 1x2,5-5 mg/dan inicijalno uz titriranje doze<br>(maksimalno 2x10 mg)  |                                                                                                                   |

**Tabela 3. Blokatori AT1 receptora receptora za angiotenzin II (sartani)**

| <b>Generički naziv leka</b>  | <b>Farmaceutski oblik</b>             | <b>Dnevna doza</b>                                                       | <b>Trajanje terapije</b>                                          |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Losartan<sup>#</sup></b>  | Tablete<br>50 mg i<br>100 mg          | 1x25-50 mg/dan inicijalno uz<br>titriranje doze (maksimalno<br>1x100 mg) | Doživotno uz titriranje<br>doze do ciljnih vrednosti<br>pritiska. |
| <b>Valsartan<sup>#</sup></b> | Tablete<br>80 mg i<br>160 mg          | 1x40-80 mg/dan inicijalno uz<br>titriranje doze (maksimalno<br>2x160 mg) | Doživotno uz titriranje<br>doze do ciljnih vrednosti<br>pritiska. |
| <b>Irbesartan</b>            | Tablete<br>150 mg i<br>300 mg         | 1x150 mg/dan inicijalno uz<br>titriranje doze (maksimalno<br>1x300 mg)   | Doživotno uz titriranje<br>doze do ciljnih vrednosti<br>pritiska. |
| <b>Telmisartan</b>           | Tablete<br>40 mg i<br>80 mg           | 1x20 mg/dan inicijalno uz<br>titriranje doze (maksimalno<br>1x160 mg)    | Doživotno uz titriranje<br>doze do ciljnih vrednosti<br>pritiska. |
| <b>Olmesaratan***</b>        | Tablete<br>10 mg,<br>20 mg i<br>40 mg | 1x20 mg/dan inicijalno uz<br>titriranje doze (maksimalno<br>1x40 mg)     | Doživotno uz titriranje<br>doze do ciljnih vrednosti<br>pritiska. |

<sup>#</sup>Preporučeni za lečenje srčane insuficijencije u Vodiču dobre kliničke prakse Evropskog udruženja kardiologa 2012

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 4. Diuretici

| Generički naziv leka                           | Farmaceutski oblik                                                | Dnevna doza                                                | Trajanje terapije                                                 |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Indapamid<sup>#</sup></b>                   | Tablete<br>1,5 mg                                                 | 1x1,5 mg/dan do 3 mg/dan                                   | Doživotno uz titriranje<br>doze do ciljnih<br>vrednosti pritiska. |
| <b>Hidrohlortiazid<sup>#</sup></b>             | Tablete<br>25 mg                                                  | 1x12.5mg/dan do 1x25 mg/dan                                |                                                                   |
| <b>Torasemid<sup>#</sup><br/>***</b>           | Tablete<br>10 mg i<br>20 mg                                       | 1x5 mg/dan inicijalno uz titriranje doze<br>do 2x10 mg/dan |                                                                   |
| <b>Bumetanid<sup>#</sup></b>                   | Tablete<br>1 mg i<br>ampule<br>0,5 mg/2 ml                        | 1x0,5-2 mg/dan, u<br>IV infuziji 1 mg/h up do 12 mg/dan.   |                                                                   |
| <b>Furosemid<sup>#</sup></b>                   | Tablete<br>40 mg,<br>250 mg i<br>500 mg<br>i ampule<br>20 mg/2 ml | 20 – 500 mg /dan                                           |                                                                   |
| <b>Amilorid + metiklotiazid<sup>#</sup></b>    | Tablete<br>10 mg + 5 mg                                           | 1x1 tbl na II-III dan do 1x1/dan                           |                                                                   |
| <b>Hidrohlorotiazid + amilorid<sup>#</sup></b> | Tablete<br>50 mg + 5 mg                                           | 1x1 tbl na II-III dan do 1x1/dan                           |                                                                   |
| <b>Spirolakton<sup>#</sup></b>                 | Tablete 25 i 100 mg                                               | 1x12,5 mg/dan do 1x50 mg uz kontrolu<br>kalijemije         |                                                                   |
| <b>Eplerenon<sup>#</sup></b>                   | film tableta 25 i 50 mg                                           | 1x12,5 mg/dan do 1x50 mg                                   |                                                                   |

<sup>#</sup> Preporučeni za lečenje srčane insuficijencije u Vodiču dobre kliničke prakse Evropskog udruženja kardiologa 2012

\*\*\*Registрован - nije na Listi lekova

**Tabela 5. Blokatori beta-adrenergičkih receptora**

| <b>Generički naziv leka</b>            | <b>Farmaceutski oblik</b>                                                        | <b>Dnevna doza</b>                                                                                                          | <b>Trajanje terapije</b>                                                                          |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Propranolol</b>                     | Tablete 40 mg                                                                    | 2x40 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 3x80 mg)                                                               | Prema nalazu lekara specijaliste interne medicine ili kardiologa uz re-evaluaciju svakih 6 meseci |
| <b>Metoprolol tartarat</b>             | Tablete 50 mg i 100 mg                                                           | 2x50 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 2x100 mg)                                                              | Doživotno uz titiranje doze do ciljnih vrednosti pritiska.                                        |
| <b>Metoprolol sukcinat<sup>#</sup></b> | Film tableta sa modifikovanim oslobađanjem 25 mg, 47,5 mg, 50 mg, 90 mg i 100 mg | 1x25 mg ili 47,5 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 2-4x47,5 mg)                                               |                                                                                                   |
| <b>Atenolol</b>                        | Tablete 50 mg i 100 mg                                                           | 1x50 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 100 mg)                                                                |                                                                                                   |
| <b>Bisoprolol<sup>#</sup></b>          | Tablete 2,5 mg, 5 mg i 10 mg                                                     | 1x2.5 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 10 mg)                                                                |                                                                                                   |
| <b>Nebivolol<sup>#</sup></b>           | Tablete 5 mg                                                                     | 1x2.5 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 10 mg/dan)                                                            |                                                                                                   |
| <b>Karvedilol<sup>#</sup></b>          | Tablete 6,25 mg, 12,5 mg i 25 mg                                                 | 2x6,25 mg/dan inicijalno (u srčanoj insuficijenciji inicijalno 2x1/4 od 6,25 mg) uz titiranje doze (maksimalno 3x25 mg/dan) |                                                                                                   |

<sup>#</sup>Preporučeni za lečenje srčane insuficijencije u Vodiču dobre kliničke prakse Evropskog udruženja kardiologa 2012

**Tabela 6. Centralni antihipertenzivi**

| <b>Generički naziv leka</b> | <b>Farmaceutski oblik</b>     | <b>Dnevna doza</b>                                                           | <b>Trajanje terapije</b>                                                               |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Moksonidin</b>           | Tablete<br>0,2 mg i<br>0,4 mg | 1x0,2 mg/dan inicijalno uz<br>titriranje doze (maksimalno 0,6<br>mg/dan)     | Doživotno uz titriranje doze do ciljnih<br>vrednosti pritiska.                         |
| <b>Doksazosin</b>           | Tablete<br>1 mg i<br>2 mg     | 1x1 mg/dan inicijalno uz titriranje<br>doze (maksimalno 6 mg/dan)            |                                                                                        |
| <b>Rilmenidin</b>           | Tablete<br>1 mg               | 1x1 mg/dan inicijalno uz titriranje<br>doze (maksimalno 2 mg/dan)            |                                                                                        |
| <b>Metildopa</b>            | Tablete<br>250 mg             | 2-3x250-500 mg/dan inicijalno uz<br>titriranje doze (maksimalno 3<br>mg/dan) | Za vreme dok postoji hipertenzija u<br>trudnoći, ne duže od 10 dana posle<br>porodjaja |

**Tabela 7. Fiksne kombinacije anti-hipertenzivnih lekova**

| Generički naziv leka          | Farmaceutski oblik                                       | Dnevna doza                    | Trajanje terapije                                           |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Bisoprolol + hidrohlorotiazid | Tablete 5 mg +12,5 mg                                    | 1x1 tbl<br>(maksimalno 2x2tbl) | Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska. |
| Bisoprolol + amlodipin        | Tablete5+5 mg, 10+5 mg, 5+10 mg, 10+10 mg                | 1x1 tbl                        |                                                             |
| Enalapril + hidrohlorotiazid  | Tablete10 + 12,5 mg, 10 + 25 mg, 20 + 6 mg, 20 + 12,5 mg | 1x1 tbl<br>(maksimalno 2x2)    |                                                             |
| Lizinopril + hidrohlorotiazid | Tablete 10 + 12,5 mg 20 + 12,5 mg, 20 + 25 mg            |                                |                                                             |
| Perindopril+ indapamid        | Tablete2 + 0,625 mg, 4 + 1,25 mg, 5 + 1,25 mg            |                                |                                                             |
| Ramipril + hidrohlorotiazid   | Tablete 2,5 + 12,5 mg 5 + 25 mg                          |                                |                                                             |
| Kvinapril + hidrohlorotiazid  | Tablete 20 + 12,5 mg                                     |                                |                                                             |
| Cilazapril + hidrohlorotiazid | Tablete 5 +12,5 mg                                       |                                |                                                             |
| Fosinopril+ hidrohlorotiazid  | Tablete 20 + 12,5 mg                                     |                                |                                                             |
| Lizinopril+ amlodipin         | Tablete 10 + 5 mg, 20 + 5 mg, 20 + 10 mg                 | 1x1 tbl                        |                                                             |
| Perindopril+ amlodipin        | Tablete 5 + 5 mg 10 + 5 mg, 5 + 10 mg 10 + 10 mg         | 1x1 tbl<br>(maksimalno 2x1)    |                                                             |
| Ramipril+ felodipin           | Tablete 2,5 + 2,5 mg 5 + 5 mg                            |                                |                                                             |
| Losartan+ hidrohlorotiazid    | Tablete 50 + 12,5 mg                                     |                                |                                                             |
| Valsartan+ hidrohlorotiazid   | Tablete 80 + 12,5 mg 160 + 12,5 mg, 160 + 25 mg          |                                |                                                             |
| Irbesartan+ hidrohlorotiazid  | Tablete 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg                      |                                |                                                             |
| Telmisartan+ hidrohlorotiazid | Tablete 80 + 12,5 mg                                     |                                |                                                             |

**Tabela 8. Koronarni vazodilatatori**

| Generički naziv leka                     | Farmaceutski oblik                                                                                | Dnevna doza                                                                     | Trajanje terapije               |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Gliceriltrinitrat (nitroglicerín)</b> | Sprej za sublingvalnu primenu 0,4 mg i 0,5 mg po dozi i ampule za intravensku primenu 1 mg/1,6 ml | Do 3x0,4 ili 0,5 mg u angionožnom napadu ili intravenska infuzija 5-200 mcg/min | Trajno ili do revaskularizacije |
| <b>Izisorbid dinitrat</b>                | kapsula 60 po 20 mg                                                                               | 2x20 do 40 mg max 120 mg                                                        |                                 |
| <b>Izisorbid mononitrat</b>              | Tablete 20 i 40 mg                                                                                | 2x20 do 40 mg max 120 mg                                                        |                                 |
| <b>Molsidomin</b>                        | Tablete 2 i 8 mg                                                                                  | 1-2x2 mg do 2x8 mg                                                              |                                 |
| <b>Trimetazidin</b>                      | Tablete sa produženim oslobađanjem od 35 mg                                                       | 2x35 mg                                                                         |                                 |

**Tabela 9. Statini**

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik               | Dnevna doza | Trajanje terapije                                                |
|----------------------|----------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Pravastatin</b>   | Tablete od 20 i 40 mg            | max 80 mg   | Trajno uz praćenje lipidograma, funkcije jetre i mišićnih enzima |
| <b>Atorvasatin</b>   | Film tablete od 10,20,40 i 80mg  | max 80 mg   |                                                                  |
| <b>Simvastatin</b>   | Film tablete od 10,20,40 mg      | max 60 mg   |                                                                  |
| <b>Rosuvastatin</b>  | Film tablete od 5, 10, 20 i 40mg | max 40 mg   |                                                                  |

**Tabela 10. Dodatna terapija srčane insuficijencije i angine pectoris blokadom I<sub>f</sub> kanala: ivabradin**

| Generički naziv leka                | Farmaceutski oblik          | Dnevna doza                                         | Trajanje terapije |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Ivabradin<sup>#</sup></b><br>*** | Film tableta 5 mg i 7,5 mg, | 2x5 mg/dan inicijalno uz titiranje doze na 2x7,5 mg | Doživotno         |

<sup>#</sup>Preporučén za lečenje srčane insuficijencije u Vodiču dobre kliničke prakse Evropskog udruženja kardiologa 2012

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova, Preporuka autora da se propisuje samo na predlog specijaliste interne medicine ili/i subspecijaliste kardiologije s obzirom da je moguće proaritmogeno dejstvo.



**Tabela 11. Oralni antikoagulantni lekovi za trombotičnu profilaksu**

| <b>Generički naziv leka</b> | <b>Farmaceutski oblik</b> | <b>Dnevna doza</b>                              | <b>Trajanje terapije</b> |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Varfarin</b>             | Tablete<br>5 mg           | Individualna u zavisnosti<br>od vrednosti INR-a | Doživotno                |
| <b>Acenokumatrol</b>        | Tablete<br>4 mg           | Individualna u zavisnosti<br>od vrednosti INR-a |                          |
| <b>Dabigatran***</b>        | Kapsule 110 i 150 mg      | 2 x 150 mg,<br>2 x 110 mg                       |                          |
| <b>Rivaroksaban***</b>      | Tablete<br>15 mg i 20 mg  | 1 x 20 mg<br>1 x 15 mg                          |                          |
| <b>Apiksaban*</b>           | Tablete<br>2,5 i 5 mg     | 2 x 2,5 mg<br>2 x 5 mg                          |                          |

**\*Nije registrovan u Srbiji**

**\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova**

**Tabela 12. Antiaritmici**

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                    | Dnevna doza                                                                                                                  | Trajanje terapije                                                          |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Propafenon</b>    | Tablete<br>150 i 300 mg               | 150-300 mg<br>3 puta dnevno                                                                                                  | Dugotrajna terapija                                                        |
|                      | Ampule<br>35 mg/10 mL                 | 2 mg/kg i.v. tokom 10 min                                                                                                    | Akutna konverzija<br>atrijalne fibrilacije                                 |
| <b>Sotalol</b>       | Tablete 80 mg                         | 80-160 mg<br>2 puta dnevno                                                                                                   | Dugotrajna terapija                                                        |
| <b>Amjodaron</b>     | Tablete 200 mg                        | 600 mg dnevno u prve 1-4 nedelje,<br>zatim 400 mg dnevno u toku naredne 4<br>nedelje, potom doza održavanja 200<br>mg dnevno | Dugotrajna terapija,<br>trajanje prema<br>kliničkom efektu                 |
|                      | Ampule<br>150 mg/3 mL                 | 5 mg/kg i.v.<br>u toku 1h, zatim 50 mg/h                                                                                     | Akutna konverzija<br>atrijalne fibrilacije                                 |
| <b>Digoksin</b>      | Tablete 0,25 mg<br>Ampule 0,25 mg/2ml | 0.125 do 0.25 mg/dan cilj: održavanje<br>nivoa digoksina u plazmi 1 do 2<br>ng/mL (maks. 3x0.5 mg).                          | Doživotno ili dok<br>traje indikacija za<br>kontrolu srčane<br>frekvencije |
| <b>Flekainid*</b>    | Tablete                               | 100-200 mg<br>2 puta dnevno                                                                                                  | Dugotrajna terapija,<br>trajanje prema<br>kliničkom efektu                 |
| <b>Dronedaron*</b>   | Tablete                               | 400 mg<br>2 puta dnevno                                                                                                      |                                                                            |
| <b>Dizopiramid*</b>  | Tablete                               | 100-250 mg<br>3 puta dnevno                                                                                                  |                                                                            |
| <b>Ibutilid*</b>     | Ampule                                | 1 mg i.v. u toku 10 min, zatim nakon<br>10 min čekanja<br>još 1 mg i.v. u toku 10 min                                        | Akutna konverzija<br>atrijalne fibrilacije                                 |
| <b>Vernakalant*</b>  | Ampule                                | 3 mg/kg i.v.<br>u toku 10 min                                                                                                |                                                                            |

**\*Nije registrovan u Srbiji**

**Tabela 13. Simptomatska i imunosupresivna terapija u miokarditisu i perikarditisu**

| <b>Generički naziv leka</b> | <b>Farmaceutsk i oblik</b>            | <b>Dnevna doza</b>                  | <b>Trajanje terapije</b>                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ibuprofen</b>            | Tablete<br>200 mg<br>400 mg<br>600 mg | 800+800+400mg                       | Dok traju tegobe                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Kolhicin*</b>            | Tablete<br>0,5 mg<br>1 g              | Inicijalna doza 2mg, zatim 2x0.5 mg | Tri meseca u prvom napadu, 6 meseci u rekurentom                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Deksametazon</b>         | Tablete<br>0,5 mg                     | Dnevne doze 0.2–0.5 mg/kg           | Dugotrajna terapija, trajanje prema kliničkom efektu kod sarkoidoze srca i nekih formi eozinofilnog ili toksičnog miokarditisa sa disfunkcijom komore i/ili aritmijama                                                                              |
| <b>Betametazon ***</b>      | Injekcije<br>7 mg/mL                  | 7 mg mesečno                        |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Azatioprin</b>           | Tablete<br>50 mg                      | 2x100 mg                            | Dugotrajna terapija, trajanje prema kliničkom efektu u slučajevima kada dokazano nema aktivne infekcije (primenom EMB ili PCR), kod dokazanih autoimunih formi (miokarditis gigantskih ćelija, sarkoidoza miokarda i sistemska autimuna oboljenja). |
| <b>Ciklofosfamid ***</b>    | Injekcije<br>200 mg, 500 mg, 1000 mg  | 3-6mg/kg                            |                                                                                                                                                                                                                                                     |

**\*Nije registrovan u Srbiji**

**\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova**

**Tabela 14. Lekovi koji se koriste kod bolesnika sa stanjem posle koronarone angioplastike ili implantacije koronarnog stenta: inhibitori agregacije trombocita**

| Generički naziv leka                          | Farmaceutski oblik  | Dnevna doza                                             | Trajanje terapije |
|-----------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Acetilsalicilna kiselina***</b>            | Tablete 100 mg      | 1x300 mg u akutnom koronarnom sindromu, 1x100 mg trajno | trajno            |
| <b>Klopidogrel</b>                            | Tablete 75 mg       | 75mg                                                    | Do 12 meseci      |
| <b>Tiklopidin</b>                             | Tablete 250 mg      | 2x250mg                                                 |                   |
| <b>Prasugrel</b>                              | Tablete 5 mg, 10 mg | 10mg                                                    |                   |
| <b>Tikagrelor</b>                             | Tablete 90 mg       | 2x90mg                                                  |                   |
| <b>Klopidogrel + acetilsalicilna kiselina</b> | 75 mg + 100 mg      | 1x1                                                     |                   |

**Tabela 15. Heparinski antikoagulansi**

| Generički naziv leka       | Farmaceutski oblik                                          | Dnevna doza                | Trajanje terapije                        |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
| <b>Heparin</b>             | Ampule 5000 IJ , 25000 IJ                                   | Prema vrednostima aPTT     | Posle 36. nedelje trudnoće, do porođaja  |
| <b>Dalteparin-natrijum</b> | Napunjen injekcioni špric. ampula 2500 IJ, 5000 IJ 10000 IJ | Prema vrednostima anti-Xa. | Posle 36. nedelje trudnoće, do porođaja. |
| <b>Nadroparin-kalcijum</b> | Napunjen injekcioni špric 2850 IJ, 3800 IJ, 5700 IJ         | Prema vrednostima anti-Xa. | Posle 36. nedelje trudnoće, do porođaja. |

**Tabela 16. Lekovi koji se koriste u terapiji srčanog zastoja**

| Generički naziv leka  | Farmaceutski oblik | Dnevna doza                                                                   | Trajanje terapije                      |
|-----------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Adrenalin</b>      | ampule 1 mg/ml     | Intravenski bolusi od po 1 mg; ponavljati sve do uspostavljanja srčane radnje | Dok traje kardiopulmonalna reanimacija |
| <b>Atropin sulfat</b> | Ampule 1 mg/1 ml   | Intravenski bolusi od po 1 mg; ponavljati sve do uspostavljanja srčane radnje | Dok traje kardiopulmonalna reanimacija |

## NEFROLOGIJA

## HRONIČNA BOLEST BUBREGA (HBB)

Hronična bolest bubrega (HBB) izaziva oštećenje bubrega koje se manifestuje poremećajem funkcije i morfologije. Poremećaj funkcije se može proceniti na osnovu smanjenja jačine glomerulske filtracije ispod 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> duže od 3 meseca, analizom urina, nalazom mikroalbuminurije, proteinurije. Morfološke promene bubrega se mogu otkriti ultrazvučnim pregledom i biopsijom sa patohistološkom analizom.

Tabela 1. Stadijumi hronične bolesti bubrega

| Stadijum | Opis                                             | JGF ml/min/1,73m <sup>2</sup> |
|----------|--------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1.       | Oštećenje bubrega sa normalnom ili povećanom JGF | > 90                          |
| 2.       | Oštećenje bubrega sa blagim smanjenjem JGF       | 60-89                         |
| 3A.      | Oštećenje bubrega sa umerenim smanjenjem JGF     | 45-59                         |
| 3B.      | Oštećenje bubrega sa umerenim smanjenjem JGF     | 30-44                         |
| 4.       | Teško smanjenje JGF                              | 15-29                         |
| 5.       | Insuficijencija bubrega                          | <15                           |

Simptomi i znaci HBB su oskudni, razvijaju se postepeno, a kada su izraženi uglavnom podrazumevaju odmakle stadijume HBB. Karakterišu se poremećajem mokrenja ili sastava mokraće, ponekad bolovima, otocima, hipertenzijom. U odmaklim stadijumima dominira simptomatologija drugih organskih sistema, na prvom mestu kardiovaskularnog i respiratornog.

Najveći rizik za nastanak HBB imaju bolesnici sa dijabetesom i hipertenzijom, ali i osobe starije od 60 godina i oni sa pozitivnom porodičnom anamnezom za bolesti bubrega.

Svakoj osobi sa povećanim rizikom za nastanak HBB obavezno je redovno merenje krvnog pritiska, pregled urina test trakama kojima se određuje prisustvo proteina, glukoze, krvi, leukocita i ukoliko je moguće albumina. Bolesnicima sa pozitivnim nalazom treba uraditi ultrazvuk.

### Mere prevencije HBB

Mere prevencije i lečenja HBB na prvom mestu podrazumevaju lečenje hipertenzije i to tako da krvni pritisak ne bude veći od 130/80 mmHg. Ako se radi o dijabetičarima, striktna kontrola glikemije se mora sprovoditi, a ciljne vrednosti glikemije našte treba da budu 5,1 do 6,5 mmol/l, a HbA1c 6,5%. Lečenje hiperlipidemije, odnosno dislipidemije treba da bude energično, a obavezno je savetovati prestanak pušenja, povećanje fizičke aktivnosti, smanjenje unosa soli (65-100mmol/da) i smanjenje telesne mase ukoliko je bolesnik gojazan. Nefrotoksične lekove i sredstva treba maksimalno izbegavati.

Pregled urina i merenje funkcije bubrega treba obavljati jednom godišnje kod svakog bolesnika sa rizikom za nastanak HBB kao i kod bolesnika u stadijumu 1 i 2 hronične bolesti bubrega. U odmaklim stadijumima HBB ove kontrole treba obavljati svakih 3-6 meseci.

### Lečenje HBB

**Specifična terapija** koja se koristi za lečenje pojedinih osnovnih bolesti bubrega koje su dovele do HBB podrazumeva primenu:

Kortikosteroida

Citotoksičnih lekova (ciklofosamid, azatioprin, hlorambucil, preparati mikofenolične kiseline)

Terapijske izmene plazme

Ovu terapiju sprovode nefrolozi u specijalizovanim zdravstvenim ustanovama.

### Zaštita funkcije bubrega kod primene kontrastnih sredstava

Kod svih bolesnika sa JGF ispod 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> i kojima je potrebno snimanje sa jedno-kontrastnim sredstvima preporučuju se izoosmolarni jodni rastvori, a maksimalna količina kontrasta koju treba dati izračunava se prema formuli: 5ml x telesnamasa(kg)/ serumskikreatinin. Bolesnike treba dobro hidrirati (fiziološki rastvor 100-150ml/h 3 sata pre i 6 sati posle kontrastnog snimanja) i ukinuti sve nefrotoksične lekove. Savetuje se davanje natrijum bikarbonata (3ml/kg/h sat vremena pre snimanja i 1ml/kg/h 6 sati nakonsnimanja). Može se dati N-acetilcistein 600mg podeljeno u 4 doze, aterapiju treba započeti 12 sati pre snimanja.

### **Medikamentozna terapija za usporavanje progresije HBB i smanjenje rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti: anti-hipertenzivni lekovi**

#### **HBB koja nije uzrokovana dijabetesom**

1. Preporučuje se da prva linija terapije hipertenzije budu inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEi) ili blokatori receptora AT1 za angiotensin II (ARB)
2. Kombinacija ACEi i ARB je moguća ali nije preporučljiva

#### ***Ciljne vrednosti krvnog pritiska***

TA ≤130/80 kod bolesnika sa mikro ili makroalbuminurijom, ili ako je albumin/kreatinin odnos u urinu (UAKR) >3.5mg/mmol kod žena; UACR >2.5mg/mmol kod muškaraca.

#### **HBB uzrokovana dijabetesnom nefropatijom**

1. Preporučuje se da prva linija terapije hipertenzije budu inhibitori ACEi ili ARB.
2. Kombinacija ACEi i ARB se može dati ali je treba izbegavati
3. β-blokeri, blokatori kalcijumskih kanala i tiazidni diuretici su druga linija terapije.

#### ***Ciljne vrednosti krvnog pritiska***

TA ≤130/80 kod svih bolesnika sa dijabetesom. Postoje preporuke da ciljna vrednost krvnog pritiska treba da bude i niža.

#### **Napomena**

Potrebno je izmeriti koncentraciju kreatinina i kalijuma u serumu pre započinjanja lečenja ACEi ili ARB i dve nedelje nakon započinjanja terapije. Ako se koncentracija kreatinina poveća za >20% ili JGF smanji za >15%, potrebno je ponoviti ove analize 2 nedelje kasnije. Ako se potvrde ovakvi nalazi, preporučuje se obustava ove terapije i upućivanje bolesnika nefrologu. U slučaju hipokalemije (preko 6 mmol/l) na prvom mestu treba isključiti diuretike koji štede kalijum, a potom proceniti uticaj ACEi na retenciju kalijuma.

#### **Lečenje dijabetesa oralnim hipoglikemicima**

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Preparati sulfonilureje | Kod bolesnika sa HBB treba izbegavati preparate koji se izlučuju putem bubrega (glibenclamid).<br>Dozu lekova iz ove grupe treba smanjiti kada je JGF <30ml/min/1,73m <sup>2</sup> .                                                                                                       |
| Metformin               | Ne treba ga davati kod bolesnika sa JGF <30ml/min/1,73m <sup>2</sup> .<br>Davati ga bolesnicima sa JGF >45ml/min/1,73m <sup>2</sup> .<br>S obzirom da može potencirati nastanak laktičke acidoze, ove preparate treba isključiti kod svakog bolesnika sa naglim pogoršanjem opšteg stanja. |
| Insulinski preparati    | S obzirom da se jednim delom izlučuju putem bubrega, dozu treba smanjiti ukoliko je JGF <30ml/min/1,73m <sup>2</sup> .                                                                                                                                                                     |

Doziranje antidijabetesnih preparata prema odgovarajućem SmPC.

#### **Lečenje anemije**

Kod bolesnika sa HBB potrebno je na prvom mestu isključiti druge uzroke anemije i konstatovati da je anemija posledica HBB.

Nakon toga, neophodno je proveriti koncentraciju gvožđa u serumu, feritina i saturaciju transferina. Ako postoji deficit gvožđa, treba ga lečiti oralnim preparatima gvožđa, a parenteralna primena je indikovana ukoliko se oralnom substitucijom ne postignu željeni rezultati ili bolesnik ne podnosi oralnu terapiju.

Lečenje anemije stimulatorima eritropoeze treba započeti ukoliko je hemoglobin ispod 100g/l, a doziranje treba da bude takvo da se vrednosti hemoglobina održavaju između 100 i 120 g/l. Sve vreme terapije održavati saturaciju transferina iznad 20%, a feritin treba da bude iznad 200 ng/ml.

#### **Lečenje dislipidemije**

Pokazano je da lečenje dislipidemije predstavlja značajnu meru u usporavanju progresije HBB, ali i meru koja smanjuje rizik za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja. Prva linija terapije su statini sa prikladnim higijensko-dijetetskim režimom.

#### **Higijensko-dijetetski režim**

Hipoproteinska ishrana je značajna mera za usporavanje progresije HBB. Dnevni unos belančevina treba ograničiti na 0,8 – 1,0 g/kg, a u IV stadijumu HBB na 0,6g/kg. Unos soli se ograničava na oko 100 mmol/dana za bolesnike bez hipertenzije, odnosno na 65-100 mmol/dan za bolesnike sa hipertenzijom. Konzumiranje alkohola je dozvoljeno, ali ne više od 2 uobičajena alkoholna pića dnevno. Fizička aktivnost je obavezna i podrazumeva 30-60 minuta vožnje bicikla, šetnje ili laganog plivanja

#### **Lečenje poremećaja metabolizma kalcijuma i fosfora**

Bolesnicima sa HBB koji imaju JGF <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> potrebno je održavati normalne vrednosti kalcijuma i fosfora u serumu. U tu svrhu se koriste sledeći lekovi:

*Preparati vitamina D* (calcitriol, alfacalcidol). Prema aktuelnim stavovima, ne treba ih davati ukoliko se laboratorijski ne dokaže deficit vitamina D

*Vezači fosfata* (kalcijum karbonat, kalcijum acetat, kalcijum acetat/magnezijum karbonat, sevelamer hidrohlorid). Sevelamer hidrohlorid kao ne kalcijumski vezač fosfata davati samo kod bolesnika kod kojih postoji hiperfosfatemija sa hiperkalcemijom

*Preparati kalcijuma*

Bifosfonate ne treba davati bolesnicima sa JGF <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

#### **Lečenje acidoze**

Bolesnici u IV stadijumu HBB često imaju acidozu, koju treba korigovati peroralnim davanjem natrijum bikarbonata. Ovu terapiju treba dati ukoliko je serumska koncentracija bikarbonata manja od 22 mmol/l



## **PRIPREMA ZA LEČENJE METODAMA ZAMENE FUNKCIJE BUBREGA Z49.0**

Priprema za dijalizu se obavezno sprovodi u saradnji sa nefrologom i treba da bude proaktivna kako bi se umanjio uticaj kliničkih faktora rizika koji negativno utiču na ishod lečenja metodama za zamenu bubrežne funkcije. Preporuka se odnosi na bolesnike starije od 18 godina, sa jačinom glomerulske filtracije (JGF)  $\leq 30$  ml/min i kod kojih se očekuje započinjanje lečenja ovim metodama za 6-18 meseci. Priprema podrazumeva sledeće mere:

1. Određivanje markera virusnih hepatitisa B i C i HIV (HbsAg, antiHbs, antiHCV, HIV)
2. Kod HbsAg i anti HBs negativnih bolesnika obavezna je vakcinacija protiv hepatitisa B sa 40 ug rekombinantne vakcine (Euvax, Engeryx) u intervalima 0,1,2,6 meseci. Kontrola titra anti Hbs antitela sprovodi se najkasnije neposredno pre započinjanja lečenja dijalizom. Ukoliko je titar anti HBs antitela manji od 10IU/l, planirati dodatnu dozu vakcine.
3. Upoznavanje bolesnika i članova njegove porodice sa modalitetima lečenja za zamenu bubrežne funkcije (hemodijaliza, peritoneumska dijaliza ili predijalizna transplantacija bubrega) i edukacija bolesnika. Razgovor sa članovima porodice je posebno važan za planiranje predijalizne transplantacije.
  - a) Primarne odrednice planiranja modaliteta lečenja kompletno obaveštenog i edukovanog bolesnika podrazumevaju izbor bolesnika, medicinske i hiruške kontraindikacije i dostupnost modaliteta.
  - b) Bolesnik ili njegov zakonski zastupnik mogu da prihvate ili odbiju lečenje koje podrazumeva zamenu bubrežne funkcije dostupnim modalitetima
  - c) Ukoliko bolesnik odbije lečenje modalitetima za zamenu bubrežne funkcije, treba mu obezbediti simptomatsku terapiju.
  - d) Za bolesnike koji će se lečiti hemodijalizama, indikovano je pregled krvnih sudova ruku i upućivanje bolesnika vaskularnom hirurgu radi odluke o mogućnosti kreiranja vaskularnog pristupa za hemodijalizu. U periodu koji sledi, treba izbegavati ponavljane punkcije vena).
  - e) Za bolesnike koji će se lečiti peritoneumskim dijalizama, potrebno je uraditi ultrasonografiju abdomena i pregled abdominalnog/opšteg hirurga radi procene o podobnosti za peritoneumsku dijalizu.
  - f) Kreiranje dijaliznog pristupa treba sprovesti dovoljno rano da bi se izbeglo plasiranje privremenih centralnih venskih katetera

**g)** Bolesnike koji će se lečiti peritoneumskom dijalizom treba hospitalizovati u cilju plasiranja peritoneumskog katetera. Bolesnik će biti hospitalizovan do zarastanja operativne rane i započinjanje dijaliznih izmena (preporučuje se posle 14. postoperativnog dana). Izuzetno, bolesnik se može, ukoliko je komplijantan, bez ugrožavajućih komorbiditeta i uremijskih simptoma, pustiti kući sa plasiranim peritoneumskim kateterom do optimalnog vremena za započinjanje izmena.

Nega izlaznog mesta peritoneumskog katetera i operativne rane u ovom periodu sprovodi edukovan medicinski tehničar u saradnji sa nefrologom

**h)** Bolesnika koji će se lečiti hemodijalizama treba hospitalizovati u cilju obezbeđivanja trajnog vaskularnog pristupa za hemodijalizu (arterio-venske fistule, implantacija vaskularnog grafta ili trajnog centralnog venskog katetera za hemodijalizu). Ukoliko je kreirana AVF maturacija traje od 4-6 nedelja u zavisnosti od procenjenog kvaliteta krvnih sudova, starosti i komorbiditeta i ovaj period bolesnik provodi intrahospitalno ili u kućnim uslovima. Termin mogućeg početka korišćenja AVF je po indikaciji vaskularnog hirurga. Savetuju se elevacija i vežbe ekstremiteta gde je kreirana AVF.

Ukoliko je implantiran vaskularni graft, period maturacije određuje vaskularni hirurg. U oba slučaja, antibiotska, antiagregaciona i antikoagulantna terapija se sprovodi po indikaciji vaskularnog hirurga.

Trajni centralni venski kateter plasira se hiruškom metodom i može se koristiti za hemodijalizu neposredno nakon plasiranja i uz prethodni dokaz o korektnoj poziciji katetera radiografijom srca i pluća.

Ukoliko je odlučeno da bolesnik započne lečenje predijaliznom transplantacijom bubrega, potrebno je započeti pripremu potencijalnog donora i bolesnika, koja podrazumeva sledeće:

1. Psihosocijalna evaluacija primaoca i potencijalnog donora (psiholog, psihijatar)
2. Odredjivanje krvnih grupa
3. HLA tipizacija, unakrsna reakcija
4. EHO abdomena i urotrakta
5. Rtg grudnog koša
6. EKG

**Dodatna ispitivanja potencijalnog donora podrazumevaju:**

1. Krvni pritisak u tri različita vremena (poželjno, ali neobavezno 24 h monitoring)
2. KKS, PT, PTT
3. Kompletna biohemijske analize uključujući i pregled urina, proteinuriju i mikroalbuminuriju u dva navrata, 24 h klirens kreatinina) i urinokulturu

4. Skrining za dijabetes: ako je povećan rizik (pozitivna porodična anamneza, gestacioni dijabetes, gojaznost i/ili povišeni trigliceridi) uraditi oGTT i HgbA1c
5. Kardiološki pregled i ehokardiografija ili test opterećenja za potencijalne donore starije od 50 godina ili ako ima faktore rizika poput hipertenzije, hiperlipidemije, pozitivnu porodičnu anamnezu za srčane bolesti, simptome srčanog oboljenja ili pozitivan fizikalni nalaz (šumovi, granično povišeni krvni pritisak, patološki nalaz na EKGu ili RTGu grudnog koša)
6. Pulmološki pregled sa ispitivanjem plućne funkcije (obavezno za pušače).
7. Virusološka ispitivanja: CMV, EBV, HSV, VZV , HIV 1,2 , HbsAg, HBcAb, HBsAb HCV
8. Skrining maligniteta: ginekološki pregled, urološki pregled ( PSA za muškarce starije od 50 godina), mamografija za žene starije od 40 godina ili sa pozitivnom porodičnom anamnezom, kolonoskopija za starije od 50 godina ili mlađe sa pozitivnom porodičnom anamnezom.
9. MSCT angiografija renalnih krvnih sudova sa urografijom

U zavisnosti od rezultata, mogu biti potrebni dodatni pregledi različitih specijalista.

**Dodatna ispitivanja potencijalnog primaoca bubrega:**

1. Redovne nefrološke kontrole na 2 do 6 nedelja tokom kojih se rade sledeće laboratorijske analize: KKS, biohemija, koagulacioni status, zapaljenski sindrom
2. Određjivanje koncentracije parathormona šestomesečno, a češće samo ukoliko bolesnik ima izražen sekundarni hiperparatireoidizam ili ako se kontrolišu efekti terapije
3. Imunološke analize (C3, C4, ANA, ANCA)
4. Virusološka ispitivanja: CMV, EBV, HSV, VZV , HIV 1,2 , HbsAg, HBcAb, HBsAb HCV
5. Bakteriološka ispitivanja: UK, bris guše, nosa
6. Skrining maligniteta
7. Kardiološki pregled
8. Oftalmološki pregled
9. Otorinolaringološki pregled
10. Stomatološki pregled
11. Neurološki pregled
12. Gastroskopija sa *Helicobacter pylori* statusom
13. Pelvična angiografija
14. Uretrocistografija sa mikcionom cistografijom

## PERITONEUMSKA DIJALIZA I HEMODIJALIZA Z49, Z49.1, Z49.2, Z99.2

Bolesnici na hroničnom lečenju peritoneumskim dijalizama (PD) kontrolišu se u mesečnim intervalima, po potrebi i češće.

### a) Laboratorijske analize:

- krvna slika, glikemija, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, ukupni proteini, albumini, jonogram, hepatogram – jednom mesečno, češće prema indikaciji;
- lipidni status, feremija, C-reaktivni protein (CRP) - tromesečno, češće prema indikaciji;
- parathormon (PTH) i markeri hepatitisa – šestomesečno, češće prema indikaciji;

### b) Kontrola kvaliteta peritoneumske dijalize obuhvata:

- klinički pregled bolesnika;
- procenu kvaliteta života bolesnika;
- procenu ultrafiltracije i diureze;
- određivanje ukupnih klirensa uree i kreatinina:

Ukupni klirensi uree i kreatinina određuje se najranije 2 do 4 sedmice od započinjanja hroničnog lečenja peritoneumskim dijalizama. Preporučuju se još najmanje jedna do dve kontrole ukupnih klirensa uree i kreatinina tokom narednih 5 meseci lečenja. Posle 6 meseci lečenja, ukupni klirensi uree i kreatinina kontrolišu svaka 4 do 6 meseci, češće ukoliko se dijagnostikuju značajne promene kliničkog stanja i/ili unutar 4 sedmice od promene perskripcije;

- procenu rezidualne funkcije bubrega:

Rezidualna funkcija bubrega kontroliše se svaka 2, 4 ili 6 meseci rutinski, u zavisnosti od modaliteta dijalize, i/ili kada se primeti značajno smanjenje obima diureze, neobjašnjiva hipervolemija, kliničko i laboratorijsko pogoršanje uremije;

- procenu transportnih karakteristika trbušne maramice:

Transportni status trbušne maramice kontroliše se najranije 4 sedmice po započinjanju hroničnog lečenja PD, kasnije jednom godišnje do jednom u 2 godine.

### c) Zamena međukatetera na 3-6 meseci, češće prema indikaciji.

### d) Indikacije za hospitalizaciju na nefrološko odeljenje:

peritonitis, malfunkcija i/ili afunkcija peritoneumskog katetera, infekcija izlaznog mesta, neadekvatnost dijalize.

## A. Hemodijaliza

Hronični program hemodijalize se obavlja u centrima za hemodijalizu i bolesnici se kontrolišu u mesečnim intervalima, po potrebi i češće.

**a) Laboratorijske analize:**

- krvna slika, glikemija, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, ukupni proteini, albumini, jonogram, hepatogram – jednom mesečno, češće prema indikaciji;
- lipidni status, feremija, C-reaktivni protein (CRP) - tromesečno, češće prema indikaciji;
- parathormon (PTH) i markeri hepatitisa – šestomesečno, češće prema indikaciji;

**b) Kontrola kvaliteta hemodijalize obuhvata:**

- regulaciju arterijskog pritiska;
- evaluaciju volumena ekstraćelijske tečnosti;
- procenu idealne suve telesne težine;
- kontrolu unosa soli;
- kontrolu ultrafiltracije;
- određivanje adekvatnosti dijalize pomoću urea-kinetičkog modela, procenta smanjenja uree, prirodnog logaritma urea-kinetičkog modela i *Daurgidas*-ovom formulom:

Adekvatnost hemodijalize procenjuje se najmanje jednom mesečno do jednom u tri meseca.

**c) Indikacije za hospitalizaciju na nefrološkom odeljenju:**

malfunkcija, tromboza i/ili infekcija vaskularnog pristupa, komorbiditeti koji zahtevaju hospitalno lečenje

**Indikacije za primenu automatske peritoneumske dijalize:**

- 1) određene transportne karakteristike trbušne maramice;
- 2) radno-sposobni bolesnici;
- 3) deca;
- 4) bolesnici koji zahtevaju pomoć trećeg lica u obavljanju peritoneumskih izmena (jako stari, amaurotični, hemiparetični bolesnici)

**Lečenje anemije bolesnika na hroničnom programu PD i HD**

- 1) Evaluacija krvne slike: hemoglobin i hematokrit (HTC); karakteristike crvenih krvnih zrnaca; broj retikulocita; feremija, ukupni kapacitet vezivanja gvožđa (TIBC), procenat saturacije transferina (SAT), serumski feritin.
- 2) Isključivanje zapaljenskog sindroma (sedimentacija, broj leukocita, C-reaktivni protein), hemolize (haptoglobin) i krvarenja (pregled stolice na okultno krvarenje, Addler-Weber).
- 3) Preporučene optimalne vrednosti: hemoglobin 110-120 g/l\*; HTC 0,33-0,36%; SAT $\geq$ 20%; feritin $\geq$ 100 ng/ml. (\* u našoj zemlji ciljne vrednosti hemoglobina su 90-110 g/l).
- 4) Substitucija peroralnim preparatima gvožđa: najmanje 200 mg dnevno, podeljeno u 2 do 3 pojedinačne doze, na prazan želudac. Mogući neželjeni efekti: gastrointestinalne smetnje.
- 5) Intravenska primena gvožđa ukoliko se peroralnim preparatima ne postignu preporučene ciljne vrednosti SAT i feritina. Preporučene doze opterećenja: 100 do 1000 mg. posle test doze od 25 mg. jednom nedeljno ili u dužim intervalima. Preporučene doze održavanja: 25 do 125 mg. nedeljno. Mogući neželjeni efekti: alergijske reakcije.
- 6) Primena stimulatora eritropoeze kod bolesnika koji imaju anemiju uz dobru saturaciju gvožđem, bez znakova krvarenja, hemolize i zapaljenskog sindroma. Mogući neželjeni efekti: hipertenzija, grčevi, hiperkoagulabilnost, hiperkalemija.

- 7) Transfuzija eritrocita kod ozbiljne simptomatske anemije, kod akutnog krvarenja i hemodinamske nestabilnosti, kod rezistencije na eritropoetin i hroničnog krvarenja.

#### **Lečenje poremećaja metabolizma kalcijuma i fosfata i sekundarnog hiperparatiroidizma**

- 1) Preporučena koncentracija kalcijuma u serumu: 2,10 do 2,37 mmol/l.
- 2) Preporučena koncentracija fosfata u serumu: 1,13 do 1,78 mmol/l.
- 3) Preporučena vrednost proizvoda koncentracija kalcijuma i fosfata u serumu: do 4 mmol/l
- 4) Koncentracija parathormona do 3x veća od gornje referentne granice ukazuje na normalan metabolizam kosti bolesnika na hroničnom lečenju dijalizama.

**Lečenje hiperfosfatemije:** kvalitetna dijaliza, dijeta sa smanjenim unosom mleka i mlečnih proizvoda, kalcijumski vezači fosfata, ne-kalcijumski vezači fosfata (sevelamer i lantanum). Mogući neželjeni efekti kalcijumskih vezača fosfata: hiperkalcemija, opstipacija.

**Dijagnoza sekundarnog hiperparatiroidizma:** koncentracija parathormona, alkalne fosfataze, osteokalcina u serumu; ultrazvučni i/ili scintigrafski pregled paratiroida, Rtg pregled kostiju.

#### **Lečenje sekundarnog hiperparatiroidizma:**

- 1) Preparati vitamina D oralno svakodnevno, oralno intermitentno, intravenski pulsno. Mogući neželjeni efekti: hiperkalcemija, visok proizvod kalcijuma i fosfata, opasnost od vaskularnih i mekotkivnih kalcifikacija.
- 2) Kalcimimetici. Mogući neželjeni efekti: mučnina i povraćanje.
- 3) Hirurška paratiroidektomija. Mogući neželjeni efekti: hipokalcemija, hipoparatiroidizam i bolest kostiju niskog prometa.

#### **Metabolička acidoza**

- 1) Na hemodijalizi preporučena predijalizna koncentracija bikarbonata u serumu: 23-24 mmol/l.
- 2) Na peritoneumskoj dijalizi preporučena koncentracija bikarbonata u serumu: 23-24 mmol/l.
- 3) Prevencija i lečenje: upotreba kalcijum-karbonata i natrijum-bikarbonata, primena bikarbonatnih dijaliznih rastvora.

#### **Hiperkalemija**

Prevencija i korekcija: ograničenje unosa namirnica bogatih kalijumom (sveže voće i povrće, voćni sokovi, koštunjavo i suvo voće), izbegavanje preparata kalijuma i lekova koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu (ACE inhibitori, diuretici koji štede kalijum, beta blokatori), primena diuretika koji podstiču eliminaciju kalijuma ukoliko bolesnik ima rezidualnu diurezu (furosemid, bumetanid), primena jonoizmenjivačkih smola. Maksimalna doza furosemida: 1000 mg. dnevno; neželjeni efekti: ototoksičnost doza iznad 1000 mg. dnevno.

## Lečenje antibioticima i primena radiokontrastnih sredstava

Davanje sprovesti u saradnji sa nefrologom uz mere prevencije i uzimajući u obzir dijalizni klirens preparata: redukcija doze, produženje doznog intervala, rehidracija, stimulacija diureze ukoliko bolesnik ima rezidualnu funkciju bubrega, primena antioksidantne terapije.

### Bilans soli i vode

Ograničenje unosa soli na 100 mmol/dan i ograničenje unosa tečnosti prema ultrafiltraciji tokom dijalize i prema eventualnoj rezidualnoj diurezi.

### Komorbiditeti

Bolesnici na hroničnom lečenju dijalizama redovno se kontrolišu i leče zbog kardiovaskularnih obolenja, hipertenzije, hiperlipidemije, eventualne osnovne bolesti bubrega.

**Tabela 1. Lekovi u terapiji hipertenzije bubrežnih bolesnika**

| MKB 10 Šifra                  | Generički naziv leka | Dnevna doza          | Način aplikacije | Trajanje terapije                              |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|------------------------------------------------|
| I12, I12.0, I15.0, I15.1, N18 | kaptopril            | 12,5 mg do 2x50 mg   | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | enalapril            | 5 mg do 2x20 mg      | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | lizinopril           | 10 mg do 2x10 mg     | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | perindopril          | 2mg do 2x4 mg        | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | ramipril             | 1,25 mg do 2x5 mg    | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | kvinapril            | 10 mg do 2x20 mg     | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | cilazapril           | 1 mg do 5 mg         | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | fosinopril           | 10 mg do 2x20 mg     | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | trandolapril         | 0,5 mg do 4 mg       | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | losartan             | 25 mg do 100 mg      | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | valsartan            | 80 mg do 4x80 mg     | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | valsartan            | 1x80 do 320 mg       | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | irbesartan           | 150 do 2x150 mg      | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | felodipin            | 1x5 do 10 mg         | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | amlodipin            | 5 mg do 10 mg        | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | nifedipin            | 3x10 do 20 mg        | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | karvedilol           | do 2x25 mg           | peroralno        | doživotno                                      |
|                               | bumetanid            | od 2 mg              | peroralno        | kod očuvane rezidualne diureze i hipervolemije |
|                               | furosemid            | od 20 mg 2x nedeljno | peroralno        | kod očuvane rezidualne diureze i hipervolemije |

Većina ovih lekova se nalazi na A1 Listi lekova, zbog čega postoji preporuka da se za bolesnike na dijalizi, za ove lekove prošire indikacije Listi lekova za sledeće dijagnoze I12, I12.0, I15.0, I15.1 I12 (morbus renalis hypertensivus, povišen krvni pritisak bubrežnog porekla. Uključuju se: arteriosclerosis renis, Nephritis arteriosclerotica, nephropathia hypertensiva, nephrosclerosis. Isključuje se: hypertensioarterialissecundaria), I12.0 (Hypertensio arterialis cum insuffitientia renis, povišeni krvni pritisak bubrežnog porekla sa nedovoljnom funkcijom bubrega), I15.0 (Hypertensio renovascularis, povišeni krvni pritisak bubrežnog porekla), I15.1 (Hypertensio secundaria in morbis renali busaliis, sekundarno povišen krvni pritisak u drugim bubrežnim bolestima), N18 (morbus renalis chronica, hronična bubrežna bolest)

**Tabela 2. Lečenje anemije bubrežnog porekla, D63.8 (anaemia in morbis chronicis alia, anemija kod drugih hroničnih obolenja), N18 (morbus renalis chronica, hronična bubrežna bolest),**

| <b>MKB 10 Šifra</b>  | <b>Generički naziv leka</b>                | <b>Doziranje</b>                             | <b>Način aplikacije</b> | <b>Trajanje terapije</b>     |
|----------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| <b>D63.8<br/>N18</b> | ferofumarat                                | 350 do 700 mg dnevno                         | peroralno               | mesec dana                   |
|                      | gvožđe III hidroksid polimaltozni kompleks | 100 do 200 mg dnevno                         | peroralno               | mesec dana                   |
|                      | gvožđe protein sukcinilat                  | 800 mg dnevno                                | peroralno               | mesec dana                   |
|                      | gvožđe (III) hidroksid saharoza kompleks   | do 1 ampula dnevno                           | intravenski             | mesec dana                   |
|                      | folna kiselina (vitamin b11)               | do 3x5 mg dnevno                             | peroralno               | mesec dana                   |
|                      | darbepoetin alfa                           | od 0,45 mcg/kg nedeljno, moguća promena doze | subkutano               | do ciljnog nivoa hemoglobina |
|                      | metoksipolietilen glikol-epoetin beta      | od 120 mcg/2 nedelje, moguća promena doze    | subkutano, intravenski  | do ciljnog nivoa hemoglobina |
|                      | vitamini B - kompleksa                     | 3x1 ampula nedeljno                          | intravenski             | doživotno                    |
|                      | askorbinska kiselina                       | 3x1 ampula nedeljno                          |                         | doživotno                    |
|                      | aminokiseline                              | do 3x3 tablete dnevno                        | peroralno               | 3 meseca                     |

**Tabela 3. Lekovi u terapiji renalne osteodistrofije, N25 (osteodistrophia renalis, renalna osteodistrofija)**

| <b>MKB 10 Šifra</b>   | <b>Generički naziv leka</b> | <b>Doziranje</b>                                | <b>Načina plikacije</b> | <b>Trajanje terapije</b>  |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| <b>N25.0,<br/>N18</b> | alfakalcidol                | od 0,25 mcg do 2 mg/II dan, moguća promena doze | peroralno               | do smanjenja parathormona |
|                       | kalcitriol                  | od 0,25 mcg do 2 mg/II dan, moguća promena doze | intravenski             | do smanjenja parathormona |
|                       | parikalcitol***             | do 4 mcg 3x nedeljno                            | intravenski             | do smanjenja parathormona |
|                       | kalcijum karbonat           | do 3x3 g dnevno                                 | peroralno               | doživotno                 |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova



**Tabela 4. Antibiotici koji se koriste za prevenciju infekcije pristupa za dijalizu (hemodijaliza/peritoneumska dijaliza) tokom pripreme za hronično lečenje dijalizama i/ili za lečenje komplikacija dijalize– infekcije vaskularnog pristupa i lečenje peritonitisa**

| <b>MKB 10 Šifra</b>                                    | <b>Generički naziv leka</b>         | <b>Dnevna doza</b>                                            | <b>Način aplikacije</b>            | <b>Trajanje terapije</b> |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| <b>Z49,<br/>Z49.1,<br/>Z49.2,<br/>Z99.2,<br/>K65.0</b> | Ciprofloksacin                      | 2x500 mg                                                      | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | amoksisicilin, klavulanska kiselina | do 2x1000 mg                                                  | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | amoksisicilin, klavulanska kiselina | do 2xI amp.                                                   |                                    | do 21 dana               |
|                                                        | levofloksacin, hemihidrat           | 500 mg                                                        | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | Eritromicin                         | 3x500 mg                                                      | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | Cefiksini                           | 400 mg                                                        | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | Cefuroksim                          | 4x500 mg                                                      | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | Ofloksacin                          | 2x200 mg                                                      | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | Norfloksacin                        | 2x400 mg                                                      | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | Klindamicin                         | 3x600 mg                                                      | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | sulfametoksazol, trimetoprim        | 2x480 mg                                                      | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | Cefaleksini                         | 4x500 mg                                                      | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | Amoksisicilin                       | do 2x1000 mg                                                  | peroralno                          | do 21 dana               |
|                                                        | Ampicilin                           | do 4x1 g                                                      | peroralno                          | do 14 dana               |
|                                                        | Piperacilin, tazobaktam**           | do 3x4,5 g                                                    | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 21dana                |
|                                                        | Cefazolin                           | do 3x1 g                                                      | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 21dana                |
|                                                        | Cefuroksim                          | do 3 g                                                        | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 21 dana               |
|                                                        | Cefotaksim-STAC                     | do 4 g                                                        | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 21 dana               |
|                                                        | Ceftazidim-STAC                     | do 2 g                                                        | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 21 dana               |
|                                                        | Ceftriakson STAC**                  | do 2 g                                                        | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 21 dana               |
|                                                        | Cefepim-STAC                        | do 2 g                                                        | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 21 dana               |
|                                                        | Meropenem**                         | do 2 g                                                        | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 14 dana               |
|                                                        | Ertapenem-natrijum-STAC             | do 2 g                                                        | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 14 dana               |
|                                                        | Imipinem-cilastatin**               | do 2 g                                                        | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 14 dana               |
|                                                        | Sulfametoksazol/trimetoprim         | do 2x5 ml                                                     | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 14 dana               |
|                                                        | Gentamicin                          | prema<br>rezidualnoj<br>funkciji bubrega<br>i režimu dijaliza | intravenski,<br>intraperitoneumski | do 14 dana               |

|  |                     |                                                      |                                 |            |
|--|---------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------|------------|
|  | amikacin-STAC       | prema rezidualnoj funkciji bubrega i režimu dijaliza | intravenski, intraperitoneumski | do 14 dana |
|  | Ciprofloksacin-STAC | 2x200 mg                                             | intravenski, intraperitoneumski | do 14 dana |
|  | Levofloksacin-STAC  | 500 mg                                               | intravenski, intraperitoneumski | do 14 dana |
|  | Vankomicin**        | prema rezidualnoj funkciji bubrega i režimu dijaliza | intravenski, intraperitoneumski | do 14 dana |
|  | Teikoplanin**       | prema rezidualnoj funkciji bubrega i režimu dijaliza | intravenski, intraperitoneumski | do 14 dana |
|  | Metronidazole-STAC  | 3x250 mg                                             | intravenski, intraperitoneumski | do 14 dana |
|  | Linezolid**         | 600 mg                                               | peroralno                       | do 14 dana |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

Z49.0 (priprema za dijalizu), Z49.1 (ekstrakorporalna dijaliza), Z49.2 (druge dijalize), Z99.2 (zavisnost od dijalize bubrega), K65.0 (peritonitis acuta, akutna upala potrbušnice)

**Tabela 5. Lekovi u prevenciji tromboze vaskularnog i peritoneumskog katetera za dijalizu**

| <b>MKB 10<br/>Šifra</b>                   | <b>Generički<br/>naziv leka</b> | <b>Dnevna doza</b>                                             | <b>Načina plikacije</b> | <b>Trajanje terapije</b>                                                                  |
|-------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Z49,<br/>Z49.1<br/>Z49.2<br/>Z99.2</b> | heparin                         | od 5000 i.j.                                                   | subkutano               | Jednokratno kod preteće tromboze katetera                                                 |
|                                           | dalteparin-natrijum             | od 2x2500 i.j.                                                 | subkutano               | do 21 dan posle kreiranja vaskularnog pristupa, jednokratno kod preteće tromboze katetera |
|                                           | enoksaparin                     | od 2x2000 i.j.                                                 | subkutano               |                                                                                           |
|                                           | nadroparin-kalcijum             | od 2x2850i.j<br>posle<br>kreiranja vask<br>ularnog<br>pristupa | subkutano               |                                                                                           |

Legenda: Z49.0 (priprema za dijalizu), Z49.1 (ekstrakorporalna dijaliza), Z49.2 (druge dijalize), Z99.2 (zavisnost od dijalize bubrega)

Predlog da se za sve lekove indikacija proširi za dijagnoze Z49, Z49.1, Z49.2, Z99.2

## NEUROLOGIJA

## VIŠEŽARIŠNA SKLEROZA G 35

Tretman multiple skleroze obuhvata: **1) lekove koji modifikuju prirodni tok bolesti, 2) tretman relapsa, i 3) simptomatsku terapiju.** Opširniji tekst u Nacionalnom vodiču za dijagnostiku i lečenje multiple skleroze.

### 1. Lekovi koji modifikuju prirodni tok bolesti

U lekove koji modifikuju prirodni tok multiple skleroze i nalaze se na Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja spadaju tri preparata interferona beta, glatiramer acetat i mitoksantron. Primenu interferona beta i glatiramer acetata prema kriterijumima definisanim od strane stručne komisije Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje indikuju Specijalizovane komisije Univerzitetskih kliničkih centara u Srbiji, a odobrava Komisijaza odobravanje upotrebe i obezbeđivanje interferona beta i glatiramer acetata na teret sredstava zdravstvenog osiguranja, u lečenju osiguranih lica obolelih od multiple skleroze. Mitoksantron se primenjuje prema odluci neurologa. Kod bolesnika koji ne reaguju povoljno na terapiju interferonom beta i glatiramer acetatom, indikovana je primena terapije natalizumabom ili fingolimodom, koji se za sada ne nalazi na Listi lekova koji se prepisuju na teret sredstava zdravstvenog osiguranja.

### 2. Terapija relapsa multiple skleroze

Relaps (pogoršanje, egzacerbacija, atak) multiple skleroze (MS) se definiše kao pojava novog ili pogoršanje prethodno postojećeg neurološkog ispada koji je tipičan za MS, a koji mora da traje najmanje 24 sata, u odsustvu povišene telesne temperature (pseudoatak) i mora biti praćen objektivnim neurološkim nalazom. Relapsi su osnovna karakteristika relapsno remitentne forme MS, ali se mogu javiti i kod bolesnika sa sekundarno progresivnom formom bolesti na terenu kontinuirane progresije. Terapija izbora u lečenju relapsa MS su kortikosteroidi (tabela 1).

#### KORTIKOSTEROIDI:

##### A. METILPREDNIZOLON

Zlatni standard lečenja relapsa MS podrazumeva intravensku (i.v) primenu kratkih kura visokih doza metilprednizolona (MP), 500-1000 mg/dan, tokom 3-5 dana (takozvana “pulsna” terapija).

Ukoliko nije moguće sprovesti intravensku terapiju MP, može se primeniti peroralna terapija MP, 500 mg tokom 5 dana, koja je pokazala sličnu efikasnost i bezbedonosni profil kao i intravenska terapija bez značajnijih neželjenih efekata na gastrointestinalni sistem, ali bi peroralna primena MP mogla bi da ima odloženu efikasnost u poređenju sa IV primenom zbog vremena neophodnog za apsorpciju leka i postizanja potrebnog nivoa leka u krvi.

U slučajevima teških relapsa, kada standardna “pulsna” terapija nije ostvarila očekivani efekat treba pokušati sa primenom izuzetno visokih doza MP, od 2000 mg/dan, tokom 3-5 dana. Osim toga, u slučajevima odloženog, odnosno sporijeg odgovora, na “pulsnu” terapiju ili na terapiju izuzetno visokim dozama (2g), terapija se može nastaviti i intravenskom primenom postepeno opadajućih doza MP tokom nekoliko dana (125mg i.v., 80 mg i.v.).

Da li posle pulsne terapije treba nastavljati kratkotrajno davanje peroralnog prednisona sa postepenim smanjenjem doze; treba da odluči lekar shodno težini relapsa i stepenu oporavka koji je postignut nakon primene MP. Ovaj vid nastavka kortikosteroidne terapije, tokom relapsa MS, je često prisutan u svakodnevnoj kliničkoj praksi (40 mg prednizona tokom 4 dana, zatim 20 mg prednizona tokom 4 dana, zatim 10 mg prednizona tokom 4 dana).

##### C. DEKSAMETAZON

Ukoliko postoje kontraindikacije za primenu MP (alergija na preparat), alternativna terapija koja se preporučuje je primena deksametazona, intramuskularno ili intravenski, tokom 2 nedelje (prve nedelje 8 mg dnevno, zatim 4 dana 4mg/dan, zatim 2 dana 2mg/dan).

#### Neželjeni efekti kortikosteroida

Generalno, primena „pulsne“ terapije MP je uglavnom bezbedna a neželjeni efekti koji se javljaju tokom njene primene su uglavnom prolazni i blagi i retko kada zahtevaju njeno obustavljanje. Kako bi se oni izbegli, bolesnicima se savetuje da tokom njihove primene:

1. vode računa o ishrani (dijeta sa manjim unosom soli, slatkih supstanci i tečnosti);
2. koristi simptomatska terapija u slučaju nesanice i uznemirenosti (hipnotici, sedativi).
3. u cilju prevencije gastričnih tegoba obavezno se savetuje da se tokom „pulsne terapije“ uzima neki od gastroprotektivnih preparata iz grupe inhibitora protonske pumpe (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol), naročito kod bolesnika koji imaju pozitivnu anamnezu o gastričnim smetnjama.
4. u cilju prevenciju elektrolitnog disbalansa koriste kalijum-hlorida u dozi od 1g/dan tokom „pulsne“ terapije.

Ukoliko se pojave druge komplikacije kortikosteroidne terapije kao što je štućanje, treba primeniti odgovarajuću simptomatsku terapiju (tabela 1). U slučaju pojave psihotičnih manifestacija, hipertenzije, hiperglikemije itd., treba uvesti odgovarajuću terapiju uz konsultaciju specijalističkih službi (psihijatra, kardiologa, endokrinologa).

### **3. Simptomatska terapija MS**

Simptomatska terapija podrazumeva farmakološki i nefarmakološki pristup sa ciljem ublažavanja ili eliminisanja simptoma bolesti koji smanjuju funkcionalnost i remete kvalitet života bolesnika sa MS. Simptomi koje treba tretirati simptomatskom terapijom kod bolesnika sa MS su: motorni simptomi (spasticitet i zamor), poremećaji koordinacije, simptomi usled lezija kranijalnih nerava, poremećaji funkcije sfinktera i seksualni poremećaji, kognitivni, psihološki i psihijatrijski simptomi, bol, paroksizmalni simptomi i epileptički napadi. Kada je pojava određenih simptoma jasno vezana za relaps bolesti, simptomatsku terapiju treba primenjivati u slučaju da simptomi zaostanu nakon prethodno primenjene terapije relapsa.

#### **A) Simptomatska terapija spasticiteta u MS**

Osnovu terapije spasticiteta u MS predstavlja **regularna i intenzivna fizikalna terapija** (kineziterapija, repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija, krioterapija, hidroterapija). Ako se spasticitet ne može kontrolisati samo fizikalnim procedurama, treba primeniti farmakološki tretman.

Lekovi prve terapijske linije u terapiji spasticiteta u MS su TIZANIDIN i BAKLOFEN (peroralno) (Tabela 1).

U MS se, pored tonične spastičnosti, koja je kontinuirana, spazmi mogu javljati i intermitentno, nekada u vidu bolnih spazama (fazična spastičnost). Kod takvih bolesnika, u tretmanu fazične spastičnosti, treba primeniti gabapentin (Tabela 1). Peroralni preparati benzodiazepina (DIAZEPAM, KLONAZEPAM) se mogu primeniti u tretmanu spasticiteta u MS kao terapija druge terapijske linije i tokom kraćeg vremenskog perioda (imajući u vidu neželjena dejstva) (Tabela 1). U slučajevima izražene spastičnosti adduktornih mišićnih grupa primenjuje se terapija preparatima BOTULINSKOG TOKSINA. Intramuskularno, a doziranje ovog leka se ponavlja na 3-6 meseci. Ovaj lek nije na Listi lekova koji se dobijaju o trošku RFZO za ovu indikaciju, ali njegova primena je nekada neophodna. TRIAMCINOLON ACETONID intratekalno (u dozi od 40 mg, svakog trećeg dana, maksimalno do 6 puta) treba primenjivati samo u specijalizovanim MS centrima u slučajevima spasticiteta spinalnog porekla koji nije reagovao na prethodnu primenu fizikalnih procedura i antispastičnih peroralnih preparata. Kontinuirana INTRATEKALNA PRIMENA BAKLOFENA je indikovana kod bolesnika sa MS koji imaju izražen spasticitet spinalnog porekla, a kod kojih ne postoji zadovoljavajući terapijski odgovor na primenu prethodno navedenih mera/lekova u tretmanu spasticiteta, a terapija nije na Listi lekova dostupnih o trošku RFZO za ovu indikaciju, mada je to retko neophodno. Ova vrsta terapije se primenjuje samo u specijalizovanim MS centrima.

#### **B) Simptomatska terapija zamora u MS**

U tretmanu zamora u MS je važna primena fizikalnih procedura (aerobni trening, multimodalna rehabilitacija, krioterapijske procedure). U farmakološkom tretmanu zamora u MS bi lek prvog izbora bio amantadin (Tabela 1), koji je potreban a nije na Listi lekova koji se dobijaju o trošku RFZO za dijagnozu multiple skleroze.

C) Simptomatska terapija poremećaja koordinacije u MS

Tokom evolucije bolesti se kod oko 80% bolesnika sa MS mogu javiti poremećaji koordinacije (ataksija ili tremor). U simptomatskom tretmanu ovih poremećaja je potrebno redovno primenjivati mere fizikalne rehabilitacije (regularna **kinezi-terapija i okupaciona terapija, krioterapija**).

Kod bolesnika sa dominantnim tremorom treba, pored fizikalnih procedura, dodatno primeniti beta blokatore (PROPRANOLOL) (Tabela 1). U slučaju izostanka efekta beta-blokatora u tretmanu tremora u MS potrebno je pokušati monoterapiju KARBAMAZEPINOM, PRIMIDONOM ILI KLONAZEPAMOM (Tabela 1).

D) Tretman simptoma od strane kranijalnih nerava u MS

U slučaju postojanja upbeat/downbeat nistagmusa, ukoliko postoji potreba za simptomatskom terapijom, kao prvu terapijsku opciju treba primeniti BAKLOFEN (3x5 mg/dan).

U slučaju disfagije kod bolesnika koji zahtevaju ishranu preko nazogastrične sonde duže od 4 nedelje potrebno je primeniti **PEG** (perkutana endoskopska gastrostoma).

E) Simptomatski tretman poremećaja mikcije u MS

U medikamentoznoj terapiji hiperaktivnosti detrusora mokraćne bešike treba primeniti antiholinergike (TROSPIJUM HLORID, TOLTERODIN, OKSIBUTININ)(Tabela 1).Ovi

U slučaju teške nokturije se savetuje primena DEZMOPRESIN-ACETATA(intranazalno, sprej)(Tabela 1).

Bolesnicima koji imaju inkontinenciju urina ili urgenciju mikcije ili nikturiju je potrebno obezbediti pelene i uloške za inkontinenciju.

Tamsulosintreba primeniti (0,4-0,8 mg jednom dnevno) u slučaju povišenog otpora pri pražnjenju mokraćne bešike, sa ili bez istovremene hiperaktivnosti detrusora mokraćne bešike (Tabela 1). Baklofen može da se koristi u slučaju spastičnog spoljašnjeg sfinktera mokraćne bešike ili detrusor/sfinkterne dissinerigije (4x 5 mg/dnevno).

Kod bolesnika koji imaju poremećaj u pražnjenju mokraćne bešike bez retencije urina, kod kojih je medikamentozna terapija bez dovoljnog efekta, potrebno je obezbediti katetere za **intermitentnu samokateterizaciju** (kateteri za jednokratnu upotrebu, koji se primenjuju 4-6 puta/dan) i sprovesti edukaciju za njihovu primenu. Bolesnicima koji imaju retenciju urina ili nepotpuno pražnjenje mokraćne bešike sa rezidualnim volumenom urina  $\geq 300$  ml (izmerenim kateterizacijom nakon izmokravanja ili procenjenim ultrazvučnom metodom), a rezistentni su na sve prethodno navedene terapijske pokušaje i kod kojih primena intermitentne samokateterizacije nije moguća, treba plasirati **stalne urinarne katetere** (silikonske katetere sa antirefluksnim sistemom) ili obezbediti **suprapubične sisteme** za derivaciju urina.

F) Simptomatski tretman poremećaja defekacije u MS

U slučaju pojave poremećaja defekacije u MS, koji se javljaju kod oko 70% bolesnika, medikamentozna terapija nema značajnijeg efekta, ali su od značaja **fizikalne procedure** (vertikalizacija, trening tehnike za relaksaciju sfinkterijalnih mišića u slučaju opstipacije). Kod bolesnika sa tvrdom stolicom, ukoliko ne postoji inkontinencija stolice, treba primeniti **laktulozu** peroralno.

Kod bolesnika sa inkontinencijom stolice potrebno je obezbediti intraanalne tampone ili pelene.

G) Simptomatski tretman seksualne disfunkcije u MS

U slučaju erektilne disfunkcije savetuje se primena SILDENAFILA (Tabela 1).

H) Simptomatska terapija kognitivnih simptoma u MS

Kognitivni poremećaji se mogu javiti kod oko 70% bolesnika tokom evolucije MS, ali, na žalost, za sada primenjivani medikamentozni pokušaji u pokušaju tretmana ove vrste poremećaja su ostali bez efekta.

I) Simptomatska terapija psihijatrijskih simptoma u MS

Depresivnost u MS treba tretirati strukturisanom psihoterapijom i medikamentoznom terapijom, prema prihvaćenim vodičima za tretman depresije (Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, 2011). Terapiju drugih psihijatrijskih simptoma koji se mogu javiti kod bolesnika sa MS treba sprovoditi prema važećim preporukama i vodičima za lečenje datih psihijatrijskih poremećaja.

J) Simptomatska terapija bola u MS

U tretmanu bolnih sindroma u MS se preporučuje sledeće što je neophodno bolesnicima od MS: u slučaju bolnih dizestezija i neuropatskog bola-primena AMITRIPTILINA (25-150 mg/dan), KARBAMAZEPINA(200-1600 mg/dan), GABAPENTINA (300-2400 mg/dan), LAMOTRIGINA(200-400 mg/dan), PREGABALINA(150-600 mg/dan) ili TOPIRAMATA (200-300mg/dan), koji se mogu primenjivati u monoterapiji ili kombinovanoj terapiji.,

U slučaju artralgija, bolova u kičmenom stubu važne su **fizikalne procedure** (korekcija posturalnosti, optimizacija upotrebe pomagala, individualizovana fizikalna terapija) i primena ANALGETIKA I NESTEROIDNIH ANTIINFLAMATORNIH LEKOVA; u slučaju bolnih simptoma u sklopu sindroma sličnog gripu vezanog za primenu interferona-beta je od velikog značaja primena ACETAMINOFENA ILI NESTEROIDNIH ANTIINFLAMATORNIH LEKOVA. Glavobolju kod bolesnika sa MS treba tretirati prema vodiču za tretman glavobolje (Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, 2005).

K) Simptomatska terapija paroksizmalnih simptoma u MS

Osnovu terapije paroksizmalnih simptoma u MS čine antiepileptici, čije je doziranje individualno (Tabela 1).

Kod bolesnika sa trigeminalnom neuralgijom u sklopu MS, koji nisu imali dovoljan terapijski odgovor na primenu antiepileptika, može se kao adjuvantna terapija uvesti baklofen (15-60 mg/dan, u tri dnevne doze). Kod bolesnika sa trigeminalnom neuralgijom koji nemaju pozitivan terapijski odgovor na medikamentozni tretman se može pokušati sa primenom neuroablativnih procedura perkutanom radiofrekventnom rizotomijom, perkutanom rizotomijom glicerolom ili radiohirurških metoda ("*gamma-knife*"), dok se klasične neurohirurške metode neurovaskularne dekompresije ne preporučuju.

L) Simptomatska terapija epileptičkih napada u MS

Terapiju antiepilepticima treba započeti i nakon prvog epileptičkog napada u MS ukoliko se zaključi da je isti bio verovatno uzrokovan postojanjem potencijalno epileptogene lezije u sklopu MS. Antiepileptičku terapiju je potrebno sprovoditi prema generalno prihvaćenim preporukama za lečenje epilepsije.

M) Opšte preporuke za primenu fizikalne terapije kod bolesnika sa MS

Fizikalnu rehabilitaciju i psihosocijalnu podršku bolesnicima sa MS sa motornim simptomima treba, od samog početka bolesti, da pruža multidisciplinarni tim koji, pored neurologa, treba da čini medicinska sestra, fizijatar, fizioterapeut, radni terapeut, logoped, neuropsiholog, socijalni radnik, a po potrebi se u ovaj tim mogu uključiti nutricionista ili ortoped. Mere fizikalne rehabilitacije su značajne od samog početka bolesti i u svim fazama bolesti kod bolesnika sa motornim simptomima. Nakon postavljanja dijagnoze MS je potrebno usmeriti bolesnike na individualizovane rehabilitacione programe u ambulantnim neurorehabilitacionim jedinicama, uz mogućnost obezbeđivanja rehabilitacionih procedura i u kućnim uslovima (kada je to neophodno). Međutim, kod bolesnika kod kojih transport do ambulantnih neurorehabilitacionih jedinica nije moguć iz razloga udaljenosti, kao i kod bolesnika i imaju ograničenu pokretljivost i mogućnost samozbrinjavanja, individualizovane rehabilitacione programe bi trebalo sprovoditi u rehabilitacionim ustanovama stacionarnog tipa, u kojima je rad baziran na integrisanim rehabilitacionim programima.



**Tabela 1. Terapija Multiple skleroze**

| <b>MKB<br/>10<br/>Šifra</b> | <b>Generički<br/>naziv leka</b> | <b>Farmaceutski<br/>oblik</b>                                               | <b>Dnevna doza</b>                                                                    | <b>Trajanje terapije</b>                                                                                                                                                   |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>G35</b>                  | interferon beta 1b              | bočica i rastvarač u napunjenom injekcionom špricu                          | 250mcg svaki drugi dan SC                                                             | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra i uz odobrenje Komisije RFZO                                                                                                 |
|                             | interferon beta 1a              | napunjen injekcioni špric                                                   | jednom nedeljno 30 mcg IM                                                             | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra i uz odobrenje Komisije RFZO                                                                                                 |
|                             | Glatiramer acetat               | napunjen injekcioni špric                                                   | jednom dnevno SC 20 mg                                                                | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra i uz odobrenje Komisije RFZO                                                                                                 |
|                             | Mitoksantron                    | koncentrat za rastvor za infuziju                                           | jednom mesečno ili jednom tromesečno, u jednokratnoj dozi od 10 ili 20 mg IV infuzija | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra                                                                                                                              |
|                             | Natalizumab*                    | koncentrat za rastvor za infuziju                                           | 300 mg u intravenskoj infuziji, jednom u 4 nedelje                                    | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ustanove tercijernog nivoa i uz odobrenje Komisije RFZO                                                                      |
|                             | Fingolimod*                     | Tvrda kapsula                                                               | 0.5mg                                                                                 | Prema mišljenju neurologa-neuropsihijatra ustanove tercijernog nivoa uz odobrenje Komisije RFZO                                                                            |
|                             | Metilprednizolon                | Injekcija<br><br>Bočica prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju | 500-1000 mg/dan, tokom 3-5 dana                                                       | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra                                                                                                                              |
|                             | Prednizon                       | tablete                                                                     | 10-40mg na dan                                                                        | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra                                                                                                                              |
|                             | Deksametazon                    | Ampule<br><br>tablete                                                       | 2-8mg na dan IM ili IV<br><br>2x1 mg                                                  | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra                                                                                                                              |
|                             | Triamcinolon acetamid           | Suspenzija za injekciju                                                     | 40-80mg dnevno moguće intratekalno, ponavljanje                                       | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra, za tretman spasticiteta spinalnog porekla u multiploj sklerozi kod bolesnika sa nezadovoljavajućim terapijskim odgovorom na |

|  |               |                            |                                                                                                                                                                                                       |                                                                    |
|--|---------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|  |               |                            |                                                                                                                                                                                                       | peroralne antispastične lekove                                     |
|  | Omeprazol**   | kapsule                    | 20mg                                                                                                                                                                                                  | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili gastroenterologa |
|  | Pantoprazol** | Gastrorezistentn a tableta | 20-40mg                                                                                                                                                                                               | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili gastroenterologa |
|  | Lansoprazol** | Tvrda kapsula              | 15-30mg                                                                                                                                                                                               | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili gastroenterologa |
|  | Esomeprazol** | Gastrorezistentn a tablet  | 20-40mg                                                                                                                                                                                               | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili gastroenterologa |
|  | Diazepam      | Tablete                    | 2,5-15 mg<br><br>2-40 mg/dan<br>(2-4 dnevne doze) za lečenje spasticiteta                                                                                                                             | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra                      |
|  | Lorazepam     | Tablete                    | Po potrebi prema savetu neurologa ili neuropsihijatra                                                                                                                                                 | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra                      |
|  | Bromazepam    | Tablete                    | Po potrebi prema savetu neurologa ili neuropsihijatra                                                                                                                                                 | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra                      |
|  | Alprazolam    | Tablete                    | Po potrebi prema savetu neurologa ili neuropsihijatra                                                                                                                                                 | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra                      |
|  | Nitrazepam    | Tablete                    | 5mg jednom dnevno                                                                                                                                                                                     | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra                      |
|  | Zolpidem      | Film tablete               | 10mg jednom dnevno                                                                                                                                                                                    | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra                      |
|  | Hlorpromazin  | Film tablete               | 25-50mg                                                                                                                                                                                               | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra                      |
|  | Klonazepam    | Tablete                    | 0,5-2mg<br>(1-2 dnevne doze, kao sedativ ili hipnotik<br><br>0,125 mg-3mg/dan<br>(jedna večernja doza) za lečenje spasticiteta; 3-6mg/dan (u 2-3 dnevne doze) za tretman tremora<br>Ili parokizmalnih | Prema mišljenju neurologa ili Neuropsihijatra                      |

|  |                     |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                |
|--|---------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                     |                                            | simptoma<br>u multiploj sklerozi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                |
|  | Baklofen ***        | tablete                                    | 10-120 mg/dan<br>(podeljeno u 3-4 dnevne<br>doze, postepena titracija<br>za lečenje spasticiteta u<br>multiploj sklerozi)<br><br>15-60mg/dan u tri dnevne<br>doze, za tretman<br>trigeminalne neuralgije u<br>multiploj sklerozi, kao<br>adjuvantna terapija<br><br>4x5 mg na dan kod<br>spastičnosti eksternog<br>sfinktera mokraćne bežike<br>ili detrusor/sfinkter<br>dissinergije | Prema mišljenju neurologa ili<br>neuropsihijatra neuropsihijatra<br>za lečenje spasticiteta u<br>multiploj sklerozi                                                            |
|  | Tizanidin           | tablete                                    | 2-36 mg/dan<br>(podeljeno u 1-3 dnevne<br>doze, postepena titracija)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Prema mišljenju neurologa ili<br>neuropsihijatra neuropsihijatra<br>za lečenje spasticiteta u<br>multiploj sklerozi                                                            |
|  | Gabapentin<br>****  | Tvrda kapsula                              | 300-3600 mg/dan<br>(3-4 dnevne doze za<br>tretman fazične<br>spastičnosti)<br>300-2400mg/dan za<br>tretman bolnih<br>dizestezijskih/neuropatskih<br>bola<br>ILI<br>do 2400mg/dan u<br>tretmanu paroksizmalnih<br>simptoma u multiploj<br>sklerozi                                                                                                                                     | Prema mišljenju neurologa ili<br>neuropsihijatra neuropsihijatra<br>za lečenje fazičnog spasticiteta<br>ILI bolnih<br>dizestezijskih/neuropatskih bola u<br>multiploj sklerozi |
|  | Lamotrigin<br>***** | Tableta/oralna<br>disperzibilna<br>tableta | 200-400mg/dan<br>podeljeno u dve doze za<br>lečenje bolnih<br>dizestezijskih/neuropatskih<br>bola<br>ILI<br>do 400mg/dan za lečenje<br>paroksizmalnih simptoma<br>u multiploj sklerozi                                                                                                                                                                                                | Prema mišljenju neurologa ili<br>neuropsihijatra neuropsihijatra<br>za lečenje bolnih<br>dizestezijskih/neuropatskih bola u<br>multiploj sklerozi                              |
|  | Pregabalin***<br>** | Tvrda kapsula                              | 150-600mg/dan, u dve<br>dnevne doze                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Prema mišljenju neurologa ili<br>neuropsihijatra neuropsihijatra<br>za lečenje bolnih                                                                                          |

|  |                                         |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                        |
|--|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                         |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                    | dizestezijski/neuropatski bol u multiploj sklerozi                                                                                                                     |
|  | Natrijum valproat, valproinska kiselina | Tableta sa produženim oslobađanjem                   | 15-60mg/kg/dan, podeljeno u 1-2 doze                                                                                                                                                                                               | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra za lečenje paroksizmalnih simptoma u multiploj sklerozi                                                                  |
|  | Amantadin-sulfat <sup>7*</sup>          | tableta                                              | 200-400 mg/dan                                                                                                                                                                                                                     | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra za lečenje zamora u multiploj sklerozi koji nije praćen pospanošću                                                       |
|  | Karbamazepin                            | tableta                                              | 400-600 mg/dan (u 2-3 dnevne doze, postepena titracija za lečenje tremora)<br>200-1600 mg/dan u terapiji bolnih dizestezijskih i neuropatskih bolova ILI<br>100-1200 mg/dan u lečenju paroksizmalnih simptoma u multiploj sklerozi | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra za lečenje tremora ILI bolnih dizestezijskih i neuropatskih bolova u multiploj sklerozi                                  |
|  | Propranolol                             | tableta                                              | 80-320mg/dan (podeljeno u 2-3 dnevne doze)                                                                                                                                                                                         | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra za lečenje tremora u multiploj sklerozi                                                                                  |
|  | Primidon                                | tablete                                              | 12,5 mg u pojedinačnoj večernjoj dozi do 750 mg/dan (podeljeno u tri dnevne doze)                                                                                                                                                  | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra za lečenje tremora u multiploj sklerozi                                                                                  |
|  | Tolterodin <sup>8*</sup>                | tablete                                              | 2x2mg/dan                                                                                                                                                                                                                          | Prema preporuci specijaliste neurologa, neuropsihijatra ili urologa za lečenje poremećaja kontrole sfinktera u multiploj sklerozi                                      |
|  | Dezmopresin                             | sprej                                                | 20µg u večernjoj dozi, intranazalno                                                                                                                                                                                                | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili urologa za lečenje poremećaja kontrole mokrenja-teška nokturija u multiploj sklerozi                                 |
|  | Tamsulosin <sup>8*</sup>                | Kapsula sa produženim ili modifikovanim oslobađanjem | 0,4-0,8mg jednom dnevno                                                                                                                                                                                                            | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili urologa za lečenje poremećaja kontrole mokrenja-povišenog otpora pri pražnjenju mokraćne bešike u multiploj sklerozi |
|  | Laktuloza <sup>9*</sup>                 | sirup                                                | Individuallno doziranje, prema potrebi                                                                                                                                                                                             | Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili gastroenterologa kod bolesnika sa konstipacijom                                                                      |

|  |              |         |                                                                                                                              |                                                                           |
|--|--------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|  | Amitriptilin | tablete | 25-150mg/dan<br>(za tretman bolnih<br>dizestezijskih, neuropatskog<br>bola, hroničnih<br>glavobolja u multiploj<br>sklerozi) | Prema preporuci specijaliste<br>neurologa, psihijatra,<br>neuropsihijatra |
|--|--------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|

\*Predlog - Staviti lek na listu C za bolesnike sa relapsno remitentnom MS koji nisu povoljno odgovorili na terapiju interferonom beta ili glatiramer acetatom

\*\* proširiti indikaciju za davanje tokom primene kortikosteroidne terapije

\*\*\* Lek izbora, Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*\* Proširiti indikaciju za -šifru G35 za lečenje fazičnog spasticiteta ili neuropatskog bola ili paroksizmalnih simptoma prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra

\*\*\*\*\* Proširiti indikaciju za dijagnozu G35 u tretmanu neuropatskog bola ILI paroksizmalnih simptoma ILI spasticiteta, prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra

<sup>6\*</sup> Proširiti indikaciju za dijagnozu G35 za lečenje spasticiteta, prema nalogu neurologa ili neuropsihijatra, u tercijarnim ustanovama

<sup>7\*</sup> Proširiti indikaciju za dijagnozu G35 za lečenje zamora prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra

<sup>8\*</sup> Proširiti indikaciju za dijagnozu G35 uz poremećaj kontrole mokrenja u multiploj sklerozi samo na predlog specijaliste (neurologa, neuropsihijatra ili urologa)

<sup>9\*</sup> Proširiti indikaciju za dijagnozu G35 uz konstipaciju u multiploj sklerozi samo na predlog specijaliste (neurologa, neuropsihijatra ili gastroenterologa)

## SIMETRIČNA ODUZETOST DVA ILI SVA ČETIRI EKSTREMITETA G82

Dijagnoza simetrične oduzetosti dva ili sva četiri ekstremiteta, koja se prema **MKB10 klasifikaciji** šifrira kao **G 82**, je **sindromska** i **koristi se samo**:

- u slučajevima vaskularnih lezija kičmene moždine, kao na primer infarkta ili arteriovenskih malformacija, koje se teško mogu objektivizirati i dokazati dostupnim dijagnostičkim procedurama, i
- u slučajevima kada se kliničkim neurološkim pregledom pacijenata registruju jasni klinički znaci simetrične oduzetosti dva ili sva četiri ekstremiteta, ali kod kojih etiologija postojeće slabosti nakon detaljnog kliničkog ispitivanja ostaje neutvrđena.

Šifra **G82** se **ne koristi** za šifriranje ostalih stanja koja se klinički prezentuju postojanjem simetrične oduzetosti dva ili sva četiri ekstremiteta kod kojih je etiološki faktor poznat i koja imaju jasno definisane šifre prema **MKB10 klasifikaciji**, kao:

- ekspanzivni procesi kičmene moždine **D43.4**,
- sekundarni ekspanzivni procesi kičmene moždine (**šifriraju se šifrom primarnog maligniteta C00-C91**),
- inflamatorni procesi kičmene moždine (transverzalni mijelitis i mijelitis u sklopu različitih autoimunih bolesti) (**šifrira se kao osnovna bolest**),
- degenerativne promene kičmenog stuba sa konsekvativnom mijelopatijom i stenozom spinalnog kanala (**G95.9**),
- akutna inflamatorna poliradikuloneuropatija **G61.0**,
- miastenija gravis **G70.0**, i
- retko, urođene ili stečene anomalije kičmene moždine (siringomijelija) (**G95.0**).

Osnova **lečenja** pacijenata sa simetričnom oduzetošću dva ili sva četiri ekstremiteta je:

- hirurška** - kada za to postoje hirurške indikacije,
- simptomatska** – podrazumevamedikamentozno lečenje, i
- fizikalna terapija**, u stacionarnim ili ambulantnim uslovima u cilju poboljšanja funkcionalnosti obolelih.

**Simptomatsko medikamentozno lečenje** odnosi se pre svega na **terapiju bola i spasticiteta**, primenu **antiedematozne terapije** i **lečenje udruženih komorbiditetnih stanja** (infekcija, poremećaja spavanja, anksioznosti, depresije i sl.), za koja postoje jasno definisane šifre prema MKB10 klasifikaciji.

**A.** U terapiji **bola** najčešće se koriste: **paracetamol**, i kod rezistentnih slučajeva, **opiodni analgetici**. U nekim slučajevima indikovana je primena lekova za lečenje neuropatske komponente bola (**triciklični antidepresivi, antidepresivi novije generacije i antikonvulzivna terapija**).

**B.** U osnovi lečenja **povišenog tonusa** kod spastičnih oblika simetrične slabosti dva ili sva četiri ekstremiteta koriste se **benzodiazepini (diazepam i tetrazepam), spazmolitici (tolperison, i tizandin), primena botulinuskog toksina u stacionarnim uslovima i antiedematozna terapija**.

| MKB 10 Šifra | Generički naziv leka               | Farmaceutski oblik                                 | Dnevna doza                            | Trajanje terapije     |
|--------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|
| G 82         | Paracetamol***                     | 500 mg, tabl.                                      | do 2000 mg                             | dok traju bolovi      |
|              | morfin-sulfat                      | 20mg/ml, oralne kapi, rastvor                      | o 50 mg                                | ↓ ili 0 bolova        |
|              | fentanil                           | transdermalni flaster, 25, 50, 75, 100 ìg/h        | individualno titriranje do 100 ìg/72 h | ↓ ili 0 bolova        |
|              | tramadol                           | 50 mg, 100 mg, kapsula, tvrda                      | do 400 mg                              | ↓ ili 0 tegoba/bolova |
|              | amitriptilin                       | 10 mg, 25 mg tabl.                                 | do 150 mg                              | ↓ ili 0 tegoba/bolova |
|              | venflaksin***                      | 37,5 mg, 75 mg., tabl.                             | do 375 mg                              | ↓ ili 0 tegoba/bolova |
|              | gabapentin                         | 300 mg, tabl.                                      | do 3600 mg                             | ↓ ili 0 tegoba/bolova |
|              | pregabalin                         | 75 mg, 150 mg, tabl.                               | do 600 mg                              | ↓ ili 0 tegoba/bolova |
|              | diazepam                           | 5 mg, 10 mg, tabl.                                 | do 40 mg                               | ↓ ili 0 tegoba/bolova |
|              | tetrazepam                         | 50 mg, tabl.                                       | do 100 mg                              | ↓ ili 0 tegoba/bolova |
|              | tizanidin                          | 4 mg., tabl.                                       | do 16 mg                               | ↓ spasticitet/bol     |
|              | toksin clostridium botulinum tip A | 500 ij liofilizirani rastvor                       | 50 do 100 ij/mišić                     | ↓ spasticitet/bol     |
|              | metilprednisolon-sukcinat          | 125 mg sa 2 ml rastvora, 500 mg sa 7,8 ml rastvora | do 1000 mg                             | ↓ ili 0 tegoba/bolova |
|              | deksametazon                       | 4 mg/ml, rastvor za injekciju                      | do 16 mg                               | ↓ ili 0 tegoba/bolova |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## PARKINSONOVA BOLEST G 20

Parkinsonova bolest (PB) nastaje usled progresivnog odumiranja dopaminergičkih neurona *pars compacte supstancije nigre* (SNpc) i posledičnog nedostatka dopamine u region strijatuma. Kardinalni simptomi bolesti su sporost pokreta (hipo i bradikinezija), tremor ekstremiteta u miru, ukočenost u zglobovima (rigiditet) i poremećaj mehanizama koji održavaju uspravan položaj tela (posturalni mehanizmi). Zbog progresivne prirode bolesti pomenuti simptomi dovode do otežane pokretljivosti, nesigurnog hoda sa čestim padovima, otežanog gutanja i govora, poremećaja ciklusa budnosti i spavanja. Kliničko ispoljavanje bolesti se dodatno usložnjava brojnim nemotornim simptomima bolesti: depresijom, poremećajem kontrole mokrenja, opstipacijom i poremećajem pamćenja. Terapijska strategija zavisi od

uzrasta bolesnika, stadijuma bolesti, kliničke prezentacije, i simptoma koji dominantno onesposobljavaju bolesnika. Takođe, izbor terapije zahteva izbalansiran pristup zasnovan na efikasnosti i bezbedonosnom profilu dostupnih lekova.

Terapijski saveti i preporuke zasnivaju se na skorije objavljenim smernicama. U tekstu je akcenat usmeren na lekove registrovane za upotrebu u Srbiji. U tabelama su navedeni terapijski algoritmi, redosled terapijskih postupaka, i zasnovanost terapijske strategije prema nivou jačine dokaza. Osim ovoga, u tabelama su pomenute i relevantne terapijske mogućnosti, iako trenutno nedostupne za lečenje obolelih u našoj zemlji.

**Tabela 1. Lekovi preporučeni za ranu fazu Parkinsonove bolesti**

| Lek                                           | Nivo preporuke              |                                           |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------|
|                                               | Kontrola motornih simptoma  | Prevenција motornih komplikacija terapije |
| Levodopa                                      | Efikasan (nivo A)           | -                                         |
| Levodopa sa produženim dejstvom <sup>CR</sup> | Efikasan (nivo A)           | Neefikasan (nivo A)                       |
| Bromokriptin <sup>a</sup>                     | Efikasan (nivo B)           | Efikasan (nivo B)                         |
| Pramipeksol                                   | Efikasan (nivo A)           | Efikasan (nivo A)                         |
| Pramipeksol sa produženim dejstvom            | Efikasan (nivo A)           | Nije testiran                             |
| Ropinirol                                     | Efikasan (nivo A)           | Efikasan (nivo A)                         |
| Ropinirol sa produženim dejstvom              | Efikasan (nivo A)           | Nema preporuke <sup>b</sup>               |
| Selegilin                                     | Efikasan (nivo A)           | Neefikasan (nivo A)                       |
| Rasagilin                                     | Efikasan (nivo A)           | Nema preporuke <sup>b</sup>               |
| Entakapon <sup>c</sup>                        | Nema preporuke <sup>b</sup> | Neefikasan (nivo A)                       |
| Amantadin                                     | Efikasan (nivo B)           | Nema preporuke <sup>b</sup>               |
| Antiholinergici                               | Efikasan (nivo B)           | Nema preporuke <sup>b</sup>               |

<sup>a</sup>Ergot preparati se ne preporučuju kao terapija prvog izbora zbog rizika od pojave poremećaja funkcije srčanih zalistaka.

<sup>b</sup> Preporuka ne postoji zbog nedovoljno podataka.

<sup>c</sup> *Entakapon* and *tolkapon* svoj efekat ispoljavaju isključivo primenom sa levodopom. Zbog rizika od hepatične toksičnosti, *tolkapon* se ne primenjuje u ranoj fazi PB.

**Tabela 2. Praktične preporuke za započinjanje lečenja Parkinsonove bolesti**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Izbog leka zavisi od odnosa težine motorne onesposobljenosti (levodopa ima bolji simptomatski efekat), procene rizika od pojave motornih komplikacija (veći rizik kod osoba mlađe životne dobi, rizik je manji kod primene agonista dopaminskih receptora (ADR))) i potencijalnog rizika od neuropsihijatrijskih komplikacija (češće kod starijih osoba i bolesnika sa već postojećim kognitivnim deficitom, veći rizik kod primene ADR).                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Raspoložive mogućnosti:</p> <p>Inhibitori MAO-B (selegilin, rasagilin) (nivo A) (umeren simptomatski efekat – kod osoba sa blagim motornim simptomima parkinsonizma)</p> <p>ADR (ropinirol i pramipeksol) (nivo A). Započinjanje terapije ADR se posebno preporučuje kod mlađih obolelih (princip dobre kliničke prakse).</p> <p>Levodopa je najefikasniji lek za kontrolu simptoma parkinsonizma (nivo A). Preparati sa kontrolisanim oslobađanjem levodope, kao i istovremena primena sa entakaponom nije efikasna u prevenciji motornih komplikacija terapije. (nivo A).</p> <p>Amantadin ili antiholinergici (nivo B) (blag simptomatski efekat)</p> |

**Tabela 3. Praktične preporuke za prilagođavanje terapije kod bolesnika u ranim stadijumima bolesti sa nezadovoljavajućom kontrolom simptoma parkinsonizma, a bez motornih komplikacija**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolesnici koji nisu na dopaminergičkoj terapiji</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ukoliko je terapija započeta inhibitorima MAO, antiholinergicima, amantadinom ili kombinacijom ovih lekova, predlaže se započinjanje terapije levodopom ili ADR (princip dobre kliničke prakse).                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Bolesnici na dopaminergičkoj terapiji</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Na terapiji ADR</p> <p>Povećanje doze ADR (princip dobre kliničke prakse)</p> <p>Zamena drugim preparatom ADR (nivo C)</p> <p>Dodavanje levodope (princip dobre kliničke prakse)</p> <p>Na terapiji levodopom</p> <p>Povećanje doze levodope (princip dobre kliničke prakse)</p> <p>Dodavanje ADR (princip dobre kliničke prakse)</p> <p>Dodavanje inhibitora KOMT (princip dobre kliničke prakse)</p> |
| <b>Bolesnici kod kojih kliničkom slikom dominira onesposobljavajući tremor</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Antiholinergici (princip dobre kliničke prakse kod osoba mlađih od 60 godina. Kod bolesnika starijih od 65 godina se ne preporučuje primena obe grupe lekova)</p> <p>Klozapin (nivo B)</p> <p>Blokatori beta-adrenergičkih receptora (propranolol)</p>                                                                                                                                                 |



**Tabela 4. Preporuke za lečenje motornih komplikacija u PB**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Motorne fluktuacije</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><i>Wearing-off (akinezija na kraju doze, predvidljivi ON-OFF periodi)</i></p> <p><i>Prilagođavanje doziranja levodope:</i> povećanje pojedinačne doze i/ili povećanje broja pojedinačnih doza može skratiti ili ublažiti težinu akinezije na kraju doze (princip dobre kliničke prakse)</p> <p><i>Dodavanje Inhibitora KOMT ili MAO-B:</i> nema podataka koji bi precizirali koji od ove dve vrste lekova bi bio prvi terapijski izbor— oba skraćuju OFF vreme za 45-90 minuta/dan. <i>Tolkapon</i>, je efikasniji od entakapona, ali zbog potencijalnog hepatoksičnog dejstva, preporučuje se samo kod bolesnika kod kojih su iscrpljene druge terapijske mogućnosti.</p> <p><i>Dodavanje ADR:</i> ne-ergot preparati imaju prednost nad bromokriptinom. ADR skraćuju OFF vreme. Nijedan specifični preparat se nije pokazao superiornijim, ali promena jednog ADR drugim, može biti korisna (nivo B/C).</p> <p><i>Levodopa sa produženim dejstvom:</i> može poboljšati wearing-off (nivo C) i skratiti periode noćne akinezije (princip dobre kliničke prakse).</p> <p><i>Dodavanje amantadina/antiholinergika:</i> antiholinergici (kod mlađih bolesnika) ili amantadin mogu popraviti simptome wearing-offa (princip dobre kliničke prakse).</p> |
| <b>Diskinezije („vršne“/“peak of dose“)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><i>Smanje doze levodope, uz rizik od pogoršanja OFF fenomena.</i> Pogoršanje OFF fenomena se može prevazići povećanjem broja doza levodope (skraćanje interdoznog intervala) ili dodavanje ADR (nivo C).</p> <p><i>Smanjenje/obustava terapije inhibitorima MAO-B i KOMT</i> (princip dobre kliničke prakse) uz povećanje rizika za pogoršanje wearing-off fenomena.</p> <p>Dodavanje amantadina (nivo A) (200–400 mg/dan)</p> <p><i>Dodavanje atipičnog antipsihotika, klozapina (nivo C) ili kvetiapiona (nivo C).</i> Klozapin može dovesti u retkim slučajevima do potencijalno teških neželjenih dejstava (agranulocitoza, miokraditis) (princip dobre kliničke prakse).</p> <p><i>Intrajejuna primena levodope</i> (nivo C).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Off periodi i rana jutarnja distonija</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><i>Strategije za waring-off se mogu primeniti (princip dobre kliničke prakse)</i></p> <p><i>Dopunska doza levodope ili ADR tokom noći može biti od pomoći</i> (princip dobre kliničke prakse)</p> <p><i>Botulinski toksin za ranu jutranju distoniju može biti od pomoći</i> (princip dobre kliničke prakse)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

**Tabela 5. Lekovi koji se koriste u terapiji G20-G22**

| MKB 10 Šifra                              | Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                                                                                      | Trajanje terapije                                                   |
|-------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| G20, G21, G22                             | levodopa, benzerazid | Tablete 250 mg (200 mg + 50 mg)                                                                         | Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom                      |
| G20, G21, G22                             | amantadin-sulfat     | Tablete 100 mg                                                                                          | Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom                      |
|                                           | bromokriptin         | Tablete 2.5 mg                                                                                          | Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom                      |
| G20, G21, G22                             | ropinirol            | Tablete sa proizvedenim oslobađanjem po 0,25 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 5 mg, 8 mg                           | Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom                      |
|                                           | pramipeksol          | Tablete sa proizvedenim oslobađanjem po 0,7 mg, 0,18 mg, 0,25 mg, 0,375 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,5 mg, 3 mg | Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom                      |
| G20                                       | rasagilin            | Tablete                                                                                                 | Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom                      |
| G20, G21, G22                             | entakapon            | Tablete                                                                                                 | Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom                      |
|                                           | klozapin             | 25 mg, 100 mg                                                                                           | Prema preporuci specijaliste neurologa, psihijatra, neuropsihijatra |
| Demencija u Parkinsonovoj bolesti (F02.3) | rivastigmin          | Kapsula 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg                                                                      | Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom                      |
|                                           |                      | Flaster 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h                                                                        | Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom                      |
|                                           |                      | Flaster                                                                                                 | Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom                      |
|                                           |                      | Oralni rastvor 120 ml (2 mg / 1 ml)                                                                     | Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom                      |
| G20-G22                                   | biperiden            | tableta po 2 mg                                                                                         | Prema preporuci specijaliste neurologa, psihijatra, neuropsihijatra |

## ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR ( I63, I64, I69)

### A. Lečenje akutnog ishemijskog moždanog udara (I63, I64)

- Intravenska tromboliza
- Antikoagulantna terapija u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara
- Endovaskularne intervencije
- Antiedematozna terapija (hiperosmolarna, dekompresivna hemikraniektomija)
- Lečenje febrilnosti i hipotermija u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara
- Lečenje hipertenzije u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara

#### 1. Intravenska tromboliza

Trombolitička terapija je terapija kojom se postiže rekanalizacija krvnog suda okludiranog trombotičnom masom. Ova terapija obezbeđuje lizu tromba, bez obzira da li je do njegovog formiranja došlo usled tromboze in situ ili se radi o trombu embolijskog porekla iz srca ili sa proksimalnih delova krvnih sudova.

Intravenska trombolitička terapija je za sada jedina dokazana i preporučena terapija akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU), a alteplaza je jedini preparat sa dokazanom efikasnošću i bezbednošću kada se primeni u prvih 4,5 sata od nastanka simptoma moždanog udara.

**Alteplaza ili rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (rTPA)** vrši razlaganje fibrina koji se stvara prilikom formiranja tromba, dovodi do njegovog rastvaranja i tako omogućava rekanalizaciju krvnog suda.

*Neželjeni efekti:* Intravenska primena alteplaze u lečenju AIMU povećava rizik od nastanka hemoragijskih komplikacija, od kojih su najozbiljnije intracerebralne hemoragije (ICH). Taj rizik je veći kada se radi o dijabetičarima, viših inicijalnih vrednosti glikemije ili arterijskog pritiska, kod osoba sa leukoarajozom, onih sa teškim neurološkim deficitom ili odloženim vremenom primene alteplaze u odnosu na vreme nastanka moždanog udara.

*Doza:* U lečenju AIMU preporučena doza alteplaze je 0,9 mg/kg od kojih se 10% daje u IV bolusu, a ostatak u IV infuziji trajanja 60 minuta. Maksimalna doza alteplaze koja se može primeniti je 90 mg.

*Indikacije* za primenu alteplaze u lečenju AIMU je poznato vreme njegovog nastanka sa terapijskim prozorom kraćim od 3 ili 4,5 sata, neurološki deficit koji se održava i može se izmeriti NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skalom u rasponu od 4 do 25 i odsustvo postojanja intrakranijalne hemoragije što se verifikuje pregledom kompjuterizovanom tomografijom (CT) glave.

*Kontraindikacije* za primenu intravenske alteplaze su navedene na Tabeli 1.

| <b>Tabela 1. Kontraindikacije za primenu intravenske alteplaze u AIMU</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• nepoznato vreme nastanka ili je prošlo više 3-4,5h od nastanka simptoma AIMU</li><li>• težak neurološki deficit (NIHSS &gt; 25)</li><li>• intrakranijalna hemoragija na CTu glave</li><li>• simptomi SAH i kada je CT negativan</li><li>• primena NMH u prethodnih 48h</li><li>• PT INR &gt; 1,7 ili produžen aPTT ili trombociti &lt; 100000/mm<sup>3</sup></li><li>• lumbalna punkcija u prethodnih 7 dana</li><li>• veća operativna intervencija u prethodnih 14 dana</li><li>• infarkt srca u prethodna tri meseca</li><li>• AIMU u prethodna tri meseca</li><li>• intrakranijalna hemoragija bilo kada u životu</li><li>• održavanje sistolnog AP &gt; 185 mmHg ili dijastolnog AP &gt; 110 mmHg</li><li>• glikemija &lt; od 2,7 mmol/l ili &gt; 22 mmol/l</li></ul> |
| SAH subarahnoidalna hemoragija, druge skraćenice su date u tekstu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

#### 2. Antikoagulantna terapija

Pored sprečavanja ranog recidiva kod kardioembolijskih AIMU, u ranoj fazi AIMU mogu se primeniti terapijske doze nefrakcionisanog ili niskomolekularnih heparina (NMH) kod selekcionisanih grupa bolesnika kao što su oni sa aortnim ateromima, fuziformnim aneurizmama bazilarne arterije, cervikalnom arterijskom disekcijom, cerebralnom venskom trombozom, definisanih koagulopatija ili kod bolesnika sa prolaznim foramenom ovale ili atrijskom septalnom aneurizmom kada su udruženi sa postojanjem duboke venske tromboze. (ESO Writing group 2008, Čovićović Šternić i sar. 2011)

Kod bolesnika sa AIMU koji su nepokretni i vezani za postelju postoji veoma visok rizik za nastanak duboke venske tromboze (DVT) paretične noge. Preporučuje se uvođenje parenteralnih antikoagulanasa svim ograničeno pokretnim bolesnicima sa AIMU u prvih 24-48 sati radi prevencije DVT. Za prevenciju DVT kod bolesnika sa AIMU, prednost imaju NMH u odnosu na nefrakcionisani heparin.

**Nefrakcionisani heparin.** Njegove prednosti u odnosu na NMH su da se njegov antikoagulantni efekat može lakše i brže otkloniti primenom protamina, da se ne izlučuje preko bubrega i da je zato bezbedniji za primenu kod postojanja bubrežne insuficijencije. S druge strane, neželjeni efekti nefrakcionisanog heparina su da češće dovodi do trombocitopenije i da ima varijabilan antikoagulantni efekat koji zahteva monitoring čestim praćenjem aPTT više puta dnevno. (Treatment Guidelines 2011)

**Doze.** Terapijske doze se kreću oko 16-18 ij/kg/h (~ 1000 ij/h) u kontinuiranoj IV infuziji tako da aPTT bude 60-90 s. Doze za prevenciju DVT su 5000 ij heparina na 8-12h.

**Niskomolekularni heparini** dominantno deluju inhibirajući faktor Xa. Njihov poluživot je duži i imaju predvidljiv antikoagulantni efekat koji uglavnom ne zahteva monitoring faktora Xa. Na raspolaganju su enoksaparin, nadroparin i dalteparin. (Treatment Guidelines 2011)

**Doze.** Terapijske doze enoksaparina su oko 1 mg/kg SC na 12h, nadroparina 86 ij/kg SC na 12h, dalteparina 100 ij/kg SC na 12h. Doze za prevenciju DVT su 30 – 40 mg enoksaparina SC 1x1, nadroparina 0,3 – 0,4 ml SC 1x1, dalteparina 2500-5000 ij SC 1x1.

### 3. Endovaskularne intervencije

Iako se intravenska tromboliza (IVT) danas smatra standardom u terapiji AIMU, ona je daleko od idealne zbog kratkog terapijskog prozora od 4,5 sata i značajno ograničenog rekanalizacionog potencijala kada su u pitanju veliki i srednji cerebralni krvni sudovi. Prednosti endovaskularne tehnike su da imaju duži terapijski prozor (6-24 sata) i značajan rekanalizacioni potencijal. Potpuna ili delimična arterijska rekanalizacija se postiže kod oko 20-40% bolesnika sa AIMU lečenih intravenskom trombolizom i kod 50-90% bolesnika lečenih endovaskularnim tehnikama.

### 4. Antiedematozna terapija

Edem mozga je moguća komplikacija AIMU koja se javlja u oko 30% bolesnika. Verovatnoća njegovog razvoja je veća što je infarktna lezija veća, kada je istovremeno zahvaćeno više vaskularnih teritorija, kod okluzija unutrašnje karotidne arterije ili postojanja inicijalne febrilnosti.

U lečenju edema mozga kod bolesnika sa AIMU neophodan je niz složenih manipulacija koje pored opštih mera, podrazumevaju medikamentnu terapiju i hirurške intervencije.

**Tabela 2. Visok rizik za masivni edem kod okluzije ACM**

- Starost 18 – 60 g. i
- NIHSS > 15 za desnu ili NIHSS > 20 za levu hemisferu i
- Jedno od sledećeg:
  - muka ili povraćanje
  - rani CT znaci hipodenziteta u > 50% ACM teritorije ± ACA ili ACP hipodenzitet
  - CT ili cerebralna angiografija – karotidna T okluzija
  - MR DWI volume infarkta > 145 cm<sup>3</sup>

ACA arterija cerebri anterior, ACP arterija cerebri posterior, MR DWI magnetna rezonanca “diffusion weighted imaging”, druge skraćenice u tekstu

**Hiperosmolarna terapija** postiže svoj efekat stvaranjem osmotskog gradijenta koji povlači vodu iz tkiva mozga u vaskularni sistem preko intaktne krvno-moždane barijere. Efikasnost ove terapije u lečenju edema mozga kod AIMU nije potvrđena većim randomizovanim kliničkim studijama, ali je u kliničkoj praksi široko rasprostranjena njena upotreba. Cochranova meta analiza nije potvrdila značajan efekat manitola i ne podržava njegovu upotrebu kod svih bolesnika sa AIMU. Ipak, velike opservacione studije su potvrdile da primena manitola kod bolesnika sa velikim teritorijalnim infarktima ima efekat ali privremen. Primena hiperosmolarne terapije u AIMU se preporučuje u periodu do primene dekompresivne hirurške intervencije kada je ona planirana. Ukoliko dođe do pojave kliničkih ili radioloških znakova masivnog edema mozga, IV manitol je prva linija medikamentozne terapije, a IV hipertoni rastvori natrijuma su verovatno slične efikasnosti.

**Manitol** se primenjuje u vidu 20% rastvora sa inicijalnim dozama 1-2 gr/kg i narednim dozama 0,25-0,5 gr/kg koje se ponavljaju na svakih 2-6 sati u vidu brze IV infuzije trajanja 15-20 minuta. Maksimalan efekat postiže posle oko 20-40 minuta, a održava se narednih 2-12 sati. Neželjeni efekti manitola su pojava povratnog edema kada se obustavi njegova upotreba, razvoj srčane insuficijencije zbog velikog osmotskog opterećenja, smanjenje intravaskularnog volumena sa hipotenzijom i padom cerebralnog perfuzionog pritiska

zbog značajnog diuretskog efekta, bubrežna insuficijencija, poremećaji elektrolitnog balansa (hiperkalijemija, hipernatremija), pojava hemolize i nekroza tkiva u slučaju ekstrapilazacije.

### 5. Lečenje febrilnosti i hipotermija

Snižavanje temperature nosi sa sobom mogućnost boljeg ishoda bolesnika sa AIMU. Preporučuje se upotreba paracetamola u dnevnoj dozi od 4 gr kod bolesnika čija je telesna temperatura  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ .

**Paracetamol** je jeftin i bezbedan antipiretik koji se dobro podnosi u dozama do 6 gr dnevno, bez značajnih neželjenih efekata a kod bolesnika sa hroničnom jetrinom insuficijencijom treba biti obazriv. Zabeleženo je i da kontinuirana primena doza od 6 gr dnevno tokom dve nedelje može uzrokovati porast arterijskog pritiska kod kardiovaskularnih bolesnika.

**Hipotermija** je metoda koja povećava sposobnost moždanog tkiva da opstane u uslovima anoksično-ishemijskih oštećenja.

### 6. Lečenje hipertenzije

Aktuelne preporuke za snižavanje AP u akutnoj fazi IMU date su na Tabeli 3.

Kod bolesnika sa AIMU koji nisu kandidati za trombolitičku terapiju, ciljna vrednost sniženja AP je 15% u prvih 24 sata od nastanka AIMU. Parenteralni lekovi izbora za lečenje hipertenzije u AIMU su *labetalol*, *nikardipin* i *urapidil*, a treba izbegavati nitroglicerina i natrijum nitroprusid zbog njihovog vazodilatatornog efekta.

**Tabela 3. Lečenje hipertenzije kod bolesnika sa AIMU**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>A. Nije indikovana trombolitička terapija</b></p> <p>Sistolni KP &lt; 220 mmHg ili<br/>Dijastolni KP &lt; 120 mmHg ili<br/>Srednji KP &lt; 130 mmHg</p> <p>Sistolni KP &gt; 220 mmHg ili<br/>Dijastolni KP 121 – 140 mmHg</p>                                                         | <p>Praćenje i kontrola AP, osim ako se ne sumnja ili potvrdi postojanje:<br/>disekcija aorte<br/>akutni infarkt miokarda<br/>edema pluća<br/>hipertenzivna encefalopatija<br/>akutna bubrežna insuficijencija<br/>Cilj: sniženje AP za 10-15%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enalapril 5-10 mg ili lizinopril 5-10 mg ili kaptopril 6,25-12,5 mg per os (sažvakati)</li> <li>▪ Labetalol <sup>1</sup> 5-20 mg iv, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10 min do max 300 mg</li> <li>▪ Metoprolol <sup>1</sup> u nedostatku labetalola – 2-5 mg iv, može se ponavljati na svakih 5 min do max 15 mg</li> <li>▪ Urapidil 10-50 mg iv, potom nastaviti sa 4-8 mg/h u iv.inf., max 30 mg/h</li> <li>▪ Dihidralazin 5 mg iv + metoprolol 10 mg iv</li> </ul> |
| <p><b>B. Indikovana trombolitička terapija</b></p> <p>Pre trombolize:<br/>Sistolni &gt; 185 mmHg<br/>Dijastolni &gt; 110 mmHg</p> <p>U toku i posle trombolize:<br/>Sistolni &gt; 230 mmHg ili<br/>dijastolni 121-140 mmHg</p> <p>Sistolni 180-230 mmHg ili<br/>dijastolni 105-120 mmHg</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Labetalol 10-20 mg iv tokom 1-2 min, može se po potrebi još jednom ponoviti ili</li> <li>▪ Metoprolol u nedostatku labetalola 2-5 mg iv, može se ponavljati na svakih 5 min do max 15 mg <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Labetalol 10 mg iv tokom 1-2 min, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10 min do max 300 mg ili posle početne bolusne doze nastaviti sa iv.inf. 2-8 mg/min</li> <li>▪ Ukoliko se KP ne može kontrolisati labetalolom razmatrati davanje Na-nitroprusida</li> </ul> </li> <li>▪ Labetalol 10 mg iv tokom 1-2 min, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10-20 min do max 300 mg ili posle početne bolusne doze nastaviti sa iv.inf. 2-8 mg/min</li> </ul>                         |

## B. Sekundarna prevencija ishemijskog moždanog udara (I63, I64, I69)

### 1. Antiagregacioni lekovi

Kod bolesnika sa nekardioembolijskim IMU ili tranzitornim ishemijskim atakom (TIA), postoje tri terapijske opcije i sve se mogu smatrati prvim izborom (Tabela 1).

| <b>Tabela 1. Antiagregacioni lekovi u sekundarnoj prevenciji IMU</b> |                                                                                                                       |                                                                                   |                                         |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <i>Lek</i>                                                           | <i>Mehanizam dejstva</i>                                                                                              | <i>Dnevna doza</i>                                                                | <i>Najčešća neželjena dejstva</i>       |
| <b>Acetilsalicilna kiselina</b>                                      | Ireverzibilni COX inhibitor                                                                                           | 1 x 100-325 mg                                                                    | GIT tegobe i krvavljenje                |
| <b>Klopidogrel</b>                                                   | Selektivni antagonista ADP receptora                                                                                  | 1x 75mg                                                                           | GIT smetnje                             |
| <b>Acetilsalicilna kiselina+dipiridamol</b>                          | Acetilsalicilna kiselina – COX inhibitor;<br>Dipiridamol - inhibitor trombocitne fosfodiesteraze i adenozin deaminaze | 2 x (25 mg Acetilsalicilna kiselinaa + 200mg dipiridamola produženog oslobađanja) | Glavobolja<br>GIT smetnje i krvavljenje |
| COX – ciklooksigenaza, GIT – gastrointestinalno                      |                                                                                                                       |                                                                                   |                                         |

**Acetilsalicilna kiselina.** Acetilsalicilna kiselina uvedena u terapiju rano, 24-48 sati od nastanka AIMU, smanjuje smrtnost i stopu ponavljanja ishemijskog događaja.

**Doziranje.** Pokazano je da je Acetilsalicilna kiselina u dozi 100-325 mg efikasan isto kao i veće doze.

**Neželjena dejstva.** U poređenju sa placebom, Acetilsalicilna kiselina povećava rizik za bilo koje veće, gastrointestinalno (GIT) i intrakranijalno krvarenje 1,7-2,1 puta. Radi se o dozno-zavisnom fenomenu, te je upotreba većih doza povezana i sa većim rizikom.

**Upozorenja.** Prekidanje terapije kod visoko-rizičnih bolesnika može samo po sebi povećati rizik za IMU za 3,4 puta, pri čemu se rekurentni IMU tipično događa 6-10 dana od ukidanja leka, koliko i preživljavaju inhibirani trombociti.

**Klopidogrel.** Klopidogrel u dnevnoj dozi od 75 mg je u CAPRIE studiji sa kardio- i cerebrovaskularnom bolešću, doveo do značajnog smanjenja apsolutnog rizika za kombinovani ishod definisan kao AIMU, infarkt miokarda ili vaskularna smrt od 0,5%, uz smanjenje RR od 8,7%, u odnosu na 325 mg Acetilsalicilna kiselina dnevno.

**Doziranje.** 75mg u jednoj dnevnoj dozi.

**Neželjena destva.** U odnosu na acetilsalicilna kiselina, klopidogrel ređe dovodi do GIT smetnji i krvarenja, mada je pojava kožnih promena i dijareje nešto češća. Postoje dokazi da je klopidogrel efikasniji kod visoko-rizičnih bolesnika (periferna arterijska bolest, simptomatska koronarna bolest i dijabetes)

#### **Acetilsalicilna kiselina plus klopidogrel.**

Za većinu bolesnika sa IMU, kombinacija acetilsalicilna kiselina + klopidogrel ne nudi veću zaštitu od rekurentnog IMU i skopčana je sa većim rizikom od sistemskog, GIT i cerebralnog krvarenja). Izuzetak bi mogla biti simptomatska ateroskleroza velikih arterija, jer su studije CARESS i CLAIR pokazale da rana primena dualne antiagregacione terapije klopidogrel + acetilsalicilna kiselina smanjuje broj mikroembolusnih signala detektovanih na transkranijalnom Dopleru u ovih bolesnika. U SAMMPRIS studiji, dualna terapija acetilsalicilna kiselina + klopidogrel u toku 90 dana smanjila je rizik za recidivantni MU i smrtni ishod kod bolesnika sa simptomatskom intrakranijalnom stenozom.

**Acetilsalicilna kiselina/dipiridamol.** Studije ukazuju da je kombinacija dipiridamol/acetilsalicilna kiselina bar isto toliko efikasna kao sama acetilsalicilna kiselina u sekundarnoj prevenciji MU.

**Doziranje.** Fiksna kombinacija u tableti koja sadrži 25 mg acetilsalicilne kiseline i 200 mg dipiridamola sa produženim oslobađanjem, dva puta dnevno.

*Neželjena dejstva.* Glavobolja je čest (do 40%) neželjenih efekat dipiridamola i razlog za promenu terapije, mada se može raditi o prolaznom fenomenu. Moguće su i GIT smetnje i dijareja.

#### **Izbor antiagregacionog leka.**

Izbor leka zasniva se na relativnoj efikasnosti, bezbednosti, ceni, osobinama i preferencama bolesnika. Rizik GIT krvarenja, ali i drugih obilnih krvavljenja je veći sa acetilsalicilnom kiselinom i kombinacijom acetilsalicilna kiselina/dipiridamol u odnosu na klopidoogrel. Kod bolesnika koji ne podnose acetilsalicilnu kiselinu zbog alergije, astme ili GIT neželjenih efekata, klopidoogrel je adekvatan izbor. Kod bolesnika koji ne tolerišu dipiridamol zbog glavobolje, prigodna je primena acetilsalicilne kiseline ili klopidoogrela. Kombinacija acetilsalicilne kiseline plus klopidoogrel može biti primerena kod bolesnika sa simptomatskom intrakranijalnom stenozom (primena ograničeno na 90 dana), kao i u kod akutnog koronarnog sindroma ili skorašnjeg vaskularnog stenta.

#### **Rana sekundarna prevencija nakon TIA.**

Dualna antiagregaciona terapije ima posebno mesto u ranoj sekundarnoj prevenciji nakon TIA i blažeg IMU. Bolesnici nakon TIA se nalaze u povećanom riziku da u narednih 7 tj. 30 dana da dožive IMU.

### **2. Antikoagulantna terapija**

**Varfarin.** Primena oralne antikoagulantne (OAK) terapije sa ciljnom INR vrednošću od 2,5 (raspon 2,0-3,0), indicovana je nakon AIMU udruženog sa AF, bilo paroksizmalnog ili permanentnog tipa. OAK je indicovana i u sekundarnoj prevenciji IMU kod bolesnika sa mehaničkom prostetičkom valvulom (INR 2,5-3,5), akutnim infarktom miokarda komplikovanog muralnim trombom u levoj komori, sa teškom kardiomiopatijom, ali i nakon MU usled ateroma luka aorte, arterijske disekcije, dokazanih koagulopatija, cerebralne venske tromboze i dr.

Efikasnost OAK značajno pada ako je  $INR < 2$ , dok  $INR > 4$  povećava rizik ozbiljnog krvarenja. Nažalost, ne postoje podaci o tome koje je optimalno vreme za započinjenje OAK u bolesnika sa AF nakon što su doživeli AIMU ili TIA.

*Neželjeni efekti varfarina.* Pojačana sklonost krvarenjima. Rizik povećavaju:  $INR > 4$ , uzrast preko 65 godina, oscilacije INR-a, anamneza o GIT krvarenju, hipertenzija, cerebrovaskularna bolest, anemija, maligniteti, trauma, bubrežna insuficijencija, upotreba nekih lekova, dugotrajna terapija varfarinom. Ipak, sa godišnjom stopom velikih krvarenja od 1-2% i apsolutnim porastom stope intrakranijalnih krvarenja od oko 0,2%, prednosti varfarina svakako premašuju rizik njegove upotrebe.

*Upozorenja.* Postoje značajne individualne varijabilnosti u dozi varfarina koja je potrebna za postizanje terapijskog efekta (INR). Lek stupa u značajne interakcije ne samo sa brojnim drugim lekovima već i hranom te se preporučuje izbegavanje namirnica bogatih vitaminom K (zeleno povrće).

### **3. Statini**

Terapija atorvastatinom u dozi od 80 mg dnevno redukuje učestalost ponovljenog AIMU. Takođe je pokazano da simvastatin u dozi od 40 mg dnevno smanjuje učestalost vaskularnih događaja kod bolesnika sa prethodnim MU i učestalost AIMU kod bolesnika sa drugim vaskularnim bolestima. Kod bolesnika koji su već na statinu, ukidanje tog leka u akutnoj fazi IMU može biti udruženo sa povećanim rizikom za smrtni ishod i funkcionalnu zavisnost.

U ranoj sekundarnoj prevenciji nakon TIA ili blagog MU, atorvastatin može da se koristiti u dozi od 80 mg/dan, a simvastatin u dozi 40 mg/dan mesec dana, nakon čega se doza posle mesec dana smanjuje. Uvođenje statinske terapije posle AIMU se savetuje u prvih 48 sati.

*Neželjena dejstva statina.* Pauzirati ili potopuno prekinuti davanje leka ukoliko bolesnik razvije miopatiju, bubrežnu insuficijenciju ili skok transaminaza  $>3$  puta. Uraditi hepatogram pre započinjanja lečenja i pratiti ga posle uvođenja statina zbog izveštaja o fatalnom i nefatalnom popuštanju jetre.

*Upozorenja.* Nedavno je pokazano da statini ne povećavaju stopu intrakranijalnog krvavljenja.

## POSLEDICE MOŽDANOG UDARA (I69, G81)

Među najčešćim komplikacijama odnosno sekvelama moždanog udara spadaju:

- Kognitivni poremećaji (vaskularno kognitivno oštećenje, delirijum)
- Posledice na ekstremitetima (bolno rame, spasticitet)
- Poremećaji kontrole sfinktera
- Afektivni poremećaji (depresija)

### 1. Kognitivni poremećaji

**Vaskularno kognitivno oštećenje.** Lekovi koji se koriste u lečenju vaskularnog kognitivnog oštećenja računajući slučajeve koji ispunjavaju kriterijume demencije, svode se na sekundarnu prevenciju moždanog udara, jer ni jedan od lekova koji su registrovani za lečenje degenerativne demencije nisu registrovani za lečenje vaskularnog kognitivnog oštećenja.

**Delirijum posle moždanog udara** je relativno česta komplikacija koja se značajno učestalije javlja kod starijih bolesnika. Lekovi koji se koriste u lečenju delirijuma posle moždanog udara prikazani su na Tabeli 1.

| Tabela 1. Lekovi za lečenje delirijuma posle moždanog udara |                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lek                                                         | Doze i način administracije                               | Neželjena dejstva                                                                                                                      | Kontraindikacije                                                                                                                      |
| <b>Haloperidol</b>                                          | 2-4 mg P.O. dva do tri puta dnevno                        | Leukopenija, agitacija, insomnija, ekstrapiramidni sindrom, glavobolja, hipotenzija, opstipacija, raš, depresija, tardivne diskinezije | Koma, Parkinsonova bolest, lezije bazalnih ganglija, akutni infarkt miokarda, srčana dekompenzacija, značajno produženje QT intervala |
| <b>Florpromazin</b>                                         | 75-150 mg dnevno P.O. podeljeno u dve ili tri dnevne doze | Suvoća usta, insomnija, agitacija, hipotenzija, distonija, parkinsonizam, leukopenija                                                  | Koma, ozbiljna kardiovaskularna oboljenja, depresija koštane srži, presoetljivost na lek                                              |
| <b>Lorazepam</b>                                            | 1-3mg P.O. u 2-3 dnevne doze                              | Alergije, hipotenzija, sedacija, depresija disanja, malaksalost                                                                        | Miastenija gravis, teška respiratorna ili insuficijencija jetre                                                                       |

### 2. Lečenje posledica moždanog udara na ekstremitetima

**Sindrom bolnog ramena i kompleksni regionalni bolni sindrom.** Sindrom bolnog ramena nastaje kao posledica hemiplegije/hemipareze nakon moždanog udara. Javlja se sa učestalošću od 48-85% i može biti uzrok značajne onesposobljenosti. Obično se javlja 2-3 meseca nakon moždanog udara.

Kompleksni regionalni bolni sindrom tip I se javlja kao posledica hemiplegije nakon moždanog udara, a nosi naziv i refleksna simpatička distrofija. Ključnu ulogu u lečenju ove dve česte posledice moždanog udara imaju metode fizikalne terapije.

**Centralni neuropatski bol.** Centralni neuropatski bol nastaje kao direktna posledica lezije somatosenzornog sistema, odnosno spinotalamičkih puteva. Pacijenti obično imaju konstantan bol ali se mogu javiti i bolni paroksizmi, bol izazvan različitim stimulusima (provocirani bol) i alodonija. Po karakteristikama je intenzivan, prisutan najveći deo vremena i iscrpljujući, a kvaliteti bola koji pacijenti najčešće doživljavaju su paljenje, žarenje, bockanje i pritisak. Centralni neuropatski bol se može javiti neposredno po nastanku moždanog udara ali i odloženo, nedeljama, mesecima pa čak i godinama nakon moždanog udara.

Lekovi koji se koriste u lečenju bolnih sindroma dati su na Tabeli 2.



**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u lečenju bolnih sindroma (sindrom bolnog ramena, kompleksni regionalni bolni sindrom, centralni neuropatski bol)**

| <b>Lek</b>                                            | <b>Doze i način administracije</b>                                                                           | <b>Neželjena dejstva</b>                                                                                                                          | <b>Kontraindikacije</b>                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Toksin clostridium botulinum tip A<sup>1</sup></b> | 300-500 IJ I.M. u m. pectoralis major i/ili m. biceps brachii                                                | Bol na mestu injekcije, lokalna slabost, prolazni problem sa gutanjem                                                                             | Miastenija gravis, trudnoća, dojenje, preosetljivost na toksin                                                                                                                     |
| <b>Prednizon</b>                                      | 40 mg oralno tokom mesec dana, uz postepenu redukciju doze                                                   | Povećanje apetita, nesanica, gastritis, uzmenirenost, hiperglikemija, hipertenzija, vrtoglavica, otoci                                            | Sistemska infekcija, preosetljivost na lek, akutni peptički ulkus, skorašnja primena virusih vakcina, teška šećerna bolest i neregulisana hipertenzija, glaukom, teška osteoporoza |
| <b>Acetaminofen /Paracetamol<sup>3</sup></b>          | 1000-2000mg dnevno P.O. u 2-3 dnevne doze                                                                    | Alergijske reakcije, trombocitopenija                                                                                                             | Preosetljivost na aktivnu supstancu, teška oštećenja jetre                                                                                                                         |
| <b>Gabapentin<sup>2</sup></b>                         | 900-3000 mg dnevno P.O. u 3 dnevne doze, početi sa 300 mg na dan i postepeno povećavati za 300mg na 3-5 dana | Virusne infekcije, leukopenija, pospanost, vrtoglavica, glavobolja, umor, groznica                                                                | Preosetljivost na aktivnu supstancu                                                                                                                                                |
| <b>Tizanidin</b>                                      | 8-2 4mg dnevno P.O. u 2-3 dnevne doze                                                                        | Sedacija, vrtoglavica, hipotenzija, hepatotoksičnost                                                                                              | Miastenija gravis, trudnoća, dojenje                                                                                                                                               |
| <b>Amitriptilin</b>                                   | 50-150mg dnevno, početi sa 25mg uveče i postepeno povećavati za 10-25mg na 3-5 dana                          | sedacija, padovi, poremećaj akomodacije, suvoća usta, retencija urina, opstipacija, ortostatska hipotenzija                                       | Poremećaji srčanog ritma uključujući i blokove provođenja                                                                                                                          |
| <b>Karbamazepin</b>                                   | 400-800mg dnevno, početi sa 2x100mg i povećavati za 100g na nekoliko dana                                    | vrtoglavica, mučnina, povraćanje, poremećaj vida, nistagmus, ataksija, hiponatrijemija, reakcije preosetljivosti, interakcije sa brojnim lekovima | Alergija na aktivnu supstancu                                                                                                                                                      |
| <b>Pregabalin<sup>2</sup></b>                         | 150-600mg dnevno podeljeno u 2-3 doze, postepeno povećavanje doze, početi sa 150mg dnevno                    | Povećanje apetita, sedacija, nesanica, vrtoglavica, povraćanje, suvoća usta, opstipacija, ataksija, erektilna                                     | Alergija na aktivnu supstancu, trudnoća, dojenje                                                                                                                                   |

|                 |                                                                                |                                                                |                                                                                                                       |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                | disfunkcija                                                    |                                                                                                                       |
| <b>Tramadol</b> | 150-300mg dnevno, početi sa 50mg uveče per os, sa postepenim povećavanjem doze | sedacija, mučnina, povraćanje, reakcije preosetljivosti na lek | Akutna i hronična respiratorna insuficijencija, feohromocitom, koma, akutni abdomen, povišen intrakranijalni pritisak |

<sup>1</sup> Postapopleksična distonija šake, ruke i stopala. (G81.8, G83.1, G83.2) (STACIONARNO)

<sup>2</sup> Neuropatski bol (G50; G51; G53 - G63 ) u vezi sa I63, I69

<sup>3</sup> Sirup za osobe sa poremećenim aktom gutanja

**Spasticitet** posle moždanog udara dovodi do pojave bola, ankiloze, retrakcije tetiva ili pogoršanja mišićne slabosti što limitira potencijalni uspeh rehabilitacione terapije. Takođe pogoršava kvalitet života i dnevne aktivnosti. Nefarmakološke mere lečenja podrazumevaju fizikalnu terapiju, primenu ortoza ili transkutane električne nervne stimulacije. Farmakološke mere za lečenje spasticiteta posle moždanog udara su prikazane na Tabeli 3.

**Tabela 3. Lekovi za lečenje spasticiteta**

| Lek                                             | Doze i način administracije                 | Neželjena dejstva                                                                                   | Kontraindikacije                                                                        |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diazepam</b>                                 | 5-20 mg P.O. tri puta na dan                | Sedacija, slabost, hipotenzija, konfuzija, depresija, ataksija, gastrointestinalni neželjeni efekti | Miastenija gravis, trudnoća, dojenje, respiratorna insuficijencija, sleep-apnea sindrom |
| <b>Klonazepam</b>                               | 0.5-1.0 mg P.O. jednom dnevno pred spavanje | Sedacija, slabost, hipotenzija, konfuzija, depresija, ataksija, poremećaji pamćenja                 | Miastenija gravis, trudnoća, dojenje                                                    |
| <b>Tizanidin</b>                                | 8-36 mg dnevno P.O. u 2-3 doze              | Sedacija, vrtoglavica, hipotenzija, hepatotoksičnost                                                | Miastenija gravis, trudnoća, dojenje                                                    |
| toksin clostridium botulinum tip A <sup>1</sup> | 10-15 IJ/kg, injekcije regionalno           | Bol na mestu injekcije, lokalna slabost                                                             | Miastenija gravis, trudnoća, dojenje                                                    |

<sup>1</sup> Postapopleksična distonija šake, ruke i stopala. (G81.8, G83.1, G83.2) (STACIONARNO)

### 3. Poremećaji kontrole sfinktera

Poremećaji kontrole sfinktera se javljaju kod 10-20% pacijenata nakon moždanog udara i češći su kod pacijenata koji imaju izolovanu ili udruženu bolest malih krvnih sudova mozga. Kod pacijenata sa ovim problemima nakon moždanog udara neophodno je pre svega isključiti udruženu urinarnu infekciju. Nefarmakološke mere podrazumevaju higijensko-dijetetski režim (smanjena upotreba kofeina i tečnosti kada je to moguće, trening bešike i mišića poda karlice, planiranje termina mokrenja odnosno povećanje razmaka između mokrenja) i dr.

Lekovi koji se koriste u lečenju inkontinencije i sindroma hiperaktivne bešike prikazani su na Tabeli 4.

**Tabela 4. Lekovi za lečenje inkontinencije i hiperaktivne beške**

| Lek                             | Doze i način administracije | Neželjena dejstva                               | Kontraindikacije                                                 |
|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Tolterodin</b> <sup>4</sup>  | 1-2 mg P.O. dva puta dnevno | Nema značajnije                                 | Miastenija gravis, urinarna retencija, glaukom, ileus            |
| <b>Solifenacin</b> <sup>4</sup> | 5-10 mg P.O. jednom dnevno  | Suvoća usta i očiju, zamagljen vid, opstipacija | Glaukom, produženje QT intervala, urinarna i gastrična retencija |

<sup>4</sup> Iritabilna beška (N39.4) i Urinarna inkontinencija (N39.3) u vezi sa I63, I69

#### 4. Afektivni poremećaji

**Depresija** se javlja često posle moždanog udara prema studijama učestalost se kreće od 20-50%. Najviša incidenca je u prvom mesecu posle moždanog udara. Faktori rizika za razvoj depresije posle moždanog udara su ženski pol, ranija anamneza depresije ili neke druge psihijatrijske bolesti, težina funkcionalnog deficita, kognitivna deterioracija. Od nefarmakoloških mera se koriste kognitivno-bihejvioralna terapija, transkranijalna magnetna stimulacija, psihosocijalno-bihejvioralna terapija, okupaciono-radna terapija, kao i muziko i logopedska terapija.

Farmakološka terapija depresije posle moždanog udara prikazana je na Tabeli 5.

| <b>Tabela 5. Lekovi za lečenje depresije posle moždanog udara</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                       |                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Lek                                                               | Doze i način administracije                                                                                                                                                                                                                                                          | Neželjena dejstva                                                                                                                     | Kontraindikacije                                                        |
| <b>Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina</b>               | <b>Sertralin</b> (50-200 mg dnevno u 1-2 doze);<br><b>Fluoksetin</b> (20-40 mg dnevno u jednoj dnevnoj dozi ujutru, početi sa 10 mg, postepeno povećavati dozu);<br><b>Escitalopram</b> (10-20 mg dnevno u jednoj dozi);<br><b>Paroksetin</b> (10-20 mg dnevno u jednoj dozi ujutru) | Alergije, serotoniniski sindrom, gastrointestinalni simptomi, glavobolja, nesanica, vrtoglavica, uznemirenost, hiponatremija          | Istovremena primena MAO inhibitora, preosetljivost na aktivnu supstancu |
| <b>Inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina</b>          | <b>Venlafaksin</b> (75-150 mg dnevno P-O. u 1-2 dnevne doze);                                                                                                                                                                                                                        | arterijska hipertenzija, mučnina, poremećaj libida, EKG promene, hiponatrijemija, uznemirenost, poremećaji gastrointestinalnog trakta | Istovremena primena MAO inhibitora, preosetljivost na lek               |

#### 5. Epilepsija posle moždanog udara

Lečenje epilepsije i izbor antiepileptika se sprovodi prema terapijskim protokolima za lečenje epilepsije. Svi lekovi registrovani za lečenje epilepsije (G40, G41), mogu se propisivati prema terapijskim protokolima za lečenje epilepsije i pacijentima koji epilepsiju imaju kao posledicu moždanog udara.

U tom slučaju je potrebno šifrirati obe dijagnostičke kategorije (G40, G41) u vezi sa I63, I69.

## NESTABILNOST I VRTOGLAVICA R42

Vrtoglavica je čest simptom bolesti različite etiologije, a nastaje zbog oštećenja u unutrašnjem uvu, moždanom stablu i malom mozgu, ili je psihogenog porekla. Posle glavobolje, ovo je najzastupljeniji simptom zbog koga se bolesnici javljaju u neurološke ambulante. Lečenje vertiga usled perifernih lezija je u domenu ORL specijaliste, a centralnih u domenu neurologa.

### Lečenje perifernog vertiga:

#### 1. Benigni paroksizmalni pozicioni vertigo (BPPV)

BPPV je posledica nakupljanja kalcijuma u semicirkularnim kanalima. Odlikuje se vrtoglavicom prilikom naglih pokreta glave koju bolesnik opisuje kao osećaj okretanja okoline. BPPV traje par sekundi do jednog minuta i najčešće spontano prolazi. Kod bolesnika sa izraženim tegobama mučnine i povraćanja, preporučuje se **metoklopramid** 10mg intravenski u bolusu ili infuziji fiziološkog rastvora, ili intramuskularno. Lek se može ponoviti na 6-8h tokom prva tri dana. Najčešći neželjeni efekti lek su tardivne diskinezije i akatizija ili suvoća usta, iritabilnost, dezorijentacija, opstipacija. Interventne procedure u lečenju BPP se mogu primenjivati ali uz konsultaciju sa ORL specijalistom.

#### 2. Neuritis vestibularis

Akutni početak vrtoglavice koji bolesnici opisuju kao iluziju pokreta, odnosno osećaj okretanje predmeta oko sebe ili sebe u prostoru naziva se vestibularni neuritis (neuronitis, labirintitis, neurolabirintitis ili unilateralna vestibulopatija). Lečenje vestibularnog neuritisa je simptomatsko i specifično.

**Simptomatska terapija.** Ova terapija je usmerena lečenju vrtoglavice, mučnine i povraćanja u prva tri dana kada su tegobe najizraženije. Kod izraženog povraćanja primenjuje se parenteralna terapija metoklopramidom.

**Metoklopramid** 10mg intravenski u bolus ili infuziji, intramuskularno ili oralno se može ponoviti na 6-8h na dan. Neželjeni efekti i kontraindikacije ovog leka su prethodno navedeni.

**Antihistaminici** imaju sedativno delovanje čime utiču na smanjenje anksioznosti bolesnika.

**Antiholinergici** koji deluju na muskarinske receptore, povećavaju toleranciju na pokret i tako imaju značajnu ulogu u lečenju vertiga. **Benzodiazepini**, poredsedativnog efekta, inhibiraju vestibularni odgovor potenciranjem delovanja GABA-e. **B vitamini** u intravenskoj infuziji se mogu ponoviti 2-3 puta na dan, kao i **rehidratacija** fiziološkim rasvorom ili 5% glikozom da bi se nadoknadila tečnosti izgubljena povraćanjem.

**Specifična terapija prikazana u Tabeli 1.**

**Tabela 1. Lekovi koji se primenjuju za specifično lečenje vestibularnog neuritis**

| Lek              | Doza I put primene leka    | Uobičajena dnevna doza | Najčešći neželjeni efekti                                                       |
|------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Metilprednizolon | 100mg intravenska infuzija | 1 put na dan           | gastrointestinalne tegobe, porast glikemije, porast arterijskog pritiska, edemi |
| Prednizon        | 60mg oralno                | 1 put na dan           | gastrointestinalne tegobe, porast glikemije, porast arterijskog pritiska, edemi |

**Kortikosteroidi** deluju antiinflamatorno i antiedematozno. Preporučuje se **metilprednizolon** 100 mg dnevno u intravenskoj infuziji tokom prva tri dana bolesti, uz redukciju doze na treći dan za po 20mg do isključivanja leka. Može se primeniti i **prednizon**, oralno ili se kombinovati intravenska i oralna terapija. Kortikosteroidi se primenjuju uz gastroprotektivnu terapiju i kontrolu kalijemije, a kontraindikovani su kod bolesnika sa nekontrolisanom hipertenzijom ili diabetes mellitus-om, peptičkim ulkusom, osteoporozom, infekcijom, tuberkulozom, poremećajem funkcije jetre.

### 3. Bilateralno oštećenje vestibularisa

Kod oštećenja oba labirinta javlja se poremećaj ravnoteže koji se ispoljava kao ataksija hoda i oscilopsija sa pokretanjem glave.. Ovaj poremećaj najčešće nastaje delovanjem ototoksičnih lekova (gentamicin), kod cerebrenalne degeneracije, meningitisa, autoimunih bolesti, neuropatija, tumora, vestibularnih neuritisa i različitih otoloških bolesti.

### 4. Menierova bolest

Ovo je hronična bolest koja se odlikuje intermitentnim epizodama vrtoglavice koja traje minutima ili satima, a udružena je sa tinitusom i oslabljenim sluhom koji može dovesti do gluvoće usled poremećaja mikrocirkulacije u labirintu. Pretpostavlja se da je uzrok Menierove bolesti endolimfni hidrops, dok je patogeneza multifaktorijalna. Bolest se leči od strane ORL specijaliste.

#### Fobični posturalni vertigo

U osnovi ove bolesti se nalaze različiti psihički poremećaji, depresija i anksioznost. Fobična posturalna vrtoglavica je druga najčešća dijagnoza vrtoglavica. Pacijenti se najčešće žale na posturalnu vrtoglavicu koju opisuju kao njihanje ili zanošenje, nestabilnost u hodu. Nakon isključivanja drugih uzroka vrtoglavice, lečenje se usmerava na strah bolesnika, psihoedukativnu terapiju i razgovor sa psihologom ili psihijatrom. Ukoliko je potrebna farmakoterapija, za lečenje depresije u ovoj bolesti se preporučuju selektivni inhibitori preuzimanja serotonina koji se primenjuju jednom ili dva puta u toku dana (nikada uveče), kao što su **paroksetin** 10mg, **sertralin** 50mg. Neželjeni efekti ove klase lekova su anksioznost, insomnija, gastrointestinalne smetnje, smanjen libido i seksualna disfunkcija. Primena paroksetina se ne preporučuje u trudnoći. Zbog mogućeg vitalno ugrožavajućeg serotoninškog sindroma izbegavati hranu koja sadrži tiramin (zreli sirevi ili crno vino), kao i lekove sa efektom na serotonin (inhibitori MAO ili triptani). Međutim, neželjeni efekti su retki. Za terapiju anksioznosti kod ovih bolesnika preporučuju se bezodiazepini kao što su **diazepam** 2-30 mg, **bromazepam** 1,5-9 mg, **lorazepam** 1- 7,5 mg, primenjeni u malim dozama 2-3 puta na dan (Tabela 2).

**Tabela 2. Lekovi koji se daju u terapiji fobičnog vertiga**

| Lek        | Doza i put primene leka | Uobičajena dnevna doza | Najčešći neželjeni efekti                          |
|------------|-------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|
| Paroksetin | 10mg, oralno            | 1-2 puta na dan        | Anksioznost, insomnija, gastrointestinalne smetnje |
| Sertralin  | 50mg, oralno            | 1-2 puta na dan        | Anksioznost, insomnija, gastrointestinalne smetnje |
| Diazepam   | 2-10mg, oralno          | 2-3 puta na dan        | Pospanost, smanjenje pažnje i koncentracije        |
| Bromazepam | 1,5-3mg, oralno         | 2-3 puta na dan        | Pospanost, smanjenje pažnje i koncentracije        |
| Lorazepam  | 1-2,5mg, oralno         | 2-3 puta na dan        | Pospanost, smanjenje pažnje i koncentracije        |

#### Lečenje nestabilnosti i vrtoglavice izazvanih bolestima centralnog nervnog sistema

Najčešće uzroci centralnog vertiga su migrena, moždani udar u regiji moždanog stabla ili cerebeluma, multipla skleroza i tumori akustičkog nerva. Vrtoglavica može da bude deo kliničke prezentacije ataka migrene ili neželjeni efekat lekova koji se primenjuju za lečenje ataka migrene (triptani, profilaktička terapija, blokatori beta-adrenergičkih receptora ili kalcijumovih kanala). Za detaljnije podatke videti protokol za dijagnoze R51 i G44.

U slučaju moždanog udara, primenjuju se antiemetici i terapija akutnog moždanog udara uz postulate sekundarne prevencije moždanog udara. Za detaljnije podatke videti protokole za dijagnoze I63 i I64.

Ukoliko se vrtoglavica javi u sklopu multiple skleroze, primenjuju se antiemetici i principi lečenja osnovne bolesti (protokol za dijagnozu G35).

| MKB 10 Šifra | Generički naziv leka | Farmaceutski oblik      | Dnevna doza      | Trajanje terapije |
|--------------|----------------------|-------------------------|------------------|-------------------|
| <b>R42</b>   | metoklopramid        | tablete, ampule         | 10mg na 6-8h     | 3 dana            |
|              | diazepam             | tablete, ampule         | 10mg na 6-8h     | 3-7 dana          |
|              | lorazepam            | Tablet                  | 1-2,5mg na 8-12h | 3-7 dana          |
|              | metilprednizolon     | infuziona i.v. terapija | 100mg            | 3-5 dana          |
|              | prednizon            | tablete                 | 20-60mg          | 3-5 dana          |
|              | paroksetin           | tablete                 | 10mg 1-2 doze    | minimum 3 meseca  |
|              | sertralin            | tablete                 | 50mg 1-2 doze    | minimum 3 meseca  |

## GLAVOBOLJE R 51 CEPHALALGIA G45 CEPHALALGIAE ALIAE

Glavobolja je jedan od najčešćih razloga za obraćanje lekaru za pomoć. Bez obzira na široku lepezu sistemskih bolesti i bolesti mozga čiji je simptom glavobolja, terapija bola se sprovodi bez odlaganja i istovremeno sa dijagnostičkim postupkom. U Tabeli 1 su navedeni lekovi koji se preporučuju u terapiji glavobolje u uslovima hitne i terenske službe, a koji se nalaze na Listi lekova koji se izdaju na teret Fonda zdravstvenog osiguranja (u daljem tekstu Lista lekova Fonda).

**Tabela 1. Lekovi sa Liste lekova Fonda za terapiju glavobolje u uslovima hitne medicinske službe**

| Lek                | Doza (mg) i put primene leka         | Najčešći neželjeni efekti pri jednokratnoj primeni |
|--------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Paracetamol        | 1000 iv.inf*                         | hepatotoksičnost i nefrotoksičnost                 |
| Diklofenak         | 75 im                                | gastrointestinalne smetnje, krvarenje              |
| Ketoprofen         | 100 im, 60 + 30 (posle 8h) iv        | gastrointestinalne smetnje, krvarenje              |
| Metamizol          | 1000 iv                              | agranulocitoza, hipotenzija                        |
| Metoklopramid      | 0,1 mg/kg TT** im, iv, sc            | diskinzijske, uznemirenost                         |
| Hlorpromazin       | 0,1 mg/kg TT** im, 12,5-37,5 iv      | diskinzijske, uznemirenost                         |
| Morfin-hidrohlorid | 20 mg/ml sc, im, iv                  | sedacija, mučnina                                  |
| Tramadol-hlorid    | 50-100 sc, im, iv, iv.inf            | sedacija, mučnina                                  |
| Petidin hlorid     | 25-100 sc ili im, 25-50 mg sporo iv. | sedacija, mučnina                                  |

\* bočica sadrži 100 ml rastvora u kome se nalazi 10 mg paracetamola po 1 ml rastvora;

\*\*do 3 doze na 24h, im intramuskularno, iv intravenski, sc subkutano, iv.inf. – intravenska infuzija

### LEČENJE GLAVOBOLJA DEFINISANE ETIOLOGIJE

Kada se postavi dijagnoza **migrene (G43.0 ili G43.1)**, za terapiju ataka se kao lekovi prvog izbora preporučuju NSAIL i triprani. Kod bolesnika sa kontraindikacijama za ove lekove mogu se primeniti Acetilsalicilna kiselina u dozi 500-1000 mg ili paracetamol 1000-1500 mg. Zbog gastrične staze tokom napada migrene koja smanjuje resorpciju lekova, druge formulacije lekova kao što su nazalni sprejevi, supozitorije ili parenteralna terapija su efikasnije od oralnih formulacija. Korisna je primena antiemetika (prokinetika) kao što je metoklopramid ili ranitidin istovremeno sa analgeticima ili triptanima.

**Tabela 2. Lekovi sa Liste lekova Fonda za terapiju ataka migrene sa preporučenim dozama**

| Lek        | Doza (mg) i put primene leka | Najčešći neželjeni efekti     |
|------------|------------------------------|-------------------------------|
| Diklofenak | Kao u Tabeli 1.              | gastrointestinalni, krvarenje |

|               |                |                                                                     |
|---------------|----------------|---------------------------------------------------------------------|
| Metoklopramid | Kao u Tabeli 1 | diskinezije, uznemirenost                                           |
| Sumatriptan   | 50-100 oralno  | simptomi u grudnom košu, mučnina, distalne parestezije, malaksalost |

Svi lekovi su efikasniji ako se primene na početku napada migrena, kada je bol još uvek umeren. Neželjeni efekti NSAIL su napred navedeni, a triptana su osećaj mravinjanja, vrtoglavica, pospanost, zamor i osećaj težine, teskobe ili pritiska u grlu ili grudima. Triptani su kontraindikovani kod obolelih od vaskularnih bolesti, nekontrolisane hipertenzije ili postojanja multiplih vaskularnih faktora rizika, naročito šećerne bolesti. Primena ergotamina se danas, zbog multiplih neželjenih efekata, ne preporučuje kao lek prvog izbora u terapiji ataka migrene.

Kod obolelih od migrene sa čestim ili žestokim glavoboljama, kao i onima kod kojih terapija ataka migrene nije efikasna ili je kontraindikovana, preporučuje se preventivna terapija. Lekovi različitih farmakoloških klasa, blokatori beta-adrenergičkih receptora, antiepileptici i antidepresivi efikasno smanjuju učestalost migrenskih napada, a za preostale atake preporučuje ranije navedena terapija ataka migrene. Detaljniji podaci o ovim lekovima se nalaze u odgovarajućim terapijskim protokolima.

**Tabela 3. Lekovi sa Liste lekova koji se primenjuju za preventivno lečenje migrene**

| Lek          | Doza (mg) | Najčešći neželjeni efekti                                      |
|--------------|-----------|----------------------------------------------------------------|
| Propranolol  | 40-240    | hipotenzija, bradikardija, bronhospazam                        |
| Metoprolol   | 50-200    | hipotenzija, bradikardija, bronhospazam                        |
| Amitriptilin | 50-150    | pospanost, porast telesne težine, suvoća usta, retencija urina |

Za terapiju ataka migrene tokom trudnoće, bezbednim se smatraju paracetamol u peroralnoj formi i opiodi. Zbog neonatalnog apstinencijalnog sindroma, česta primena opioda se izbegava pred kraj trudnoće. NSAIL su kontraindikovani u poslednjem trimestru trudnoće. Preventivna terapija migrene se generalno ne preporučuje tokom trudnoće, naročito tokom prvog trimestra.

Kada se postavi dijagnoza **glavobolje tenzionog tipa (G44.2)**, za terapiju ataka glavobolje se preporučuju Acetilsalicilna kiselina, paracetamol i NSAIL, a potrebne doze su, obično, manje od preporučenih za atak migrene. Profilaktička terapija se primenjuje kod pacijenata sa čestim atacima tenzione glavobolje, a preporučuju se lekovi iz grupe antidepresiva kao što su amitriptilin u dozi 30-75 mg, mirtazapin 30 mg i venlafaksin 150 mg čiji su detaljniji podaci navedeni u drugim terapijskim protokolima. Za ove bolesnike se preporučuje komplementarno lečenje sa nefarmakološkim merama, kao što su EMG biofeedback, kognitivno-bihevioralna terapija, relaksacione tehnike, fizikalna terapija, akupunktura, kao i edukacija bolesnika.

Prekomerna upotreba lekova koji se primenjuju u terapiji ataka migrene ili glavobolje tenzionog tipa može da dovede do hronične glavobolje, što znači one koja se javlja 15 i više dana u mesecu, i ne reaguje na primenu ranije efikasnih lekova. U terapiji **glavobolje prekomerne upotrebe medikamenata (G44.4)** preporučuje se obustava prekomerno korišćenih lekova. Nagla obustava je često zahteva hospitalizaciju i parenteralnu primenu lekova različitih od zloupotrebljenih. Kao preventivna mera za ovu glavobolju savetuje se ograničenje primene lekova terapije ataka migrene na najviše dva puta nedeljno kod osoba koje boluju od migrene ili glavobolje tenzionog tipa.

Kada se postavi dijagnoza **klaster glavobolje (G44.0)**, zbog izuzetno jakog bola, u terapiji ataka se primenjuju lekovi brzog delovanja. U uslovima hitne službe mogu se primeniti **kiseonik** ili **lidokain**. Kiseonik 7-10 L/min tokom 15 min preko maske ili nazalnog katetera u nozdvu na strani bola, bezbedan za primenu i kod trudnica, a jedina kontraindikacija je ateletaza pluća. Rastvor lidokain na tupferu vate se plasira u nozdrvu na strani bola, kao uzredan efekat može se javiti neprijatan ukus u ustima. Preventivna terapija se primenjuje u periodima klaster glavobolje kod obolelih od epizodične forme bolesti gde se preporučuju verapamil u visokim dozama, kortikosteroidi u peroralnoj ili parenteralnoj formi, kao i antiepileptici kao što su valproati i topiramat. Detaljniji podaci o ovim lekovima su navedeni u drugim terapijskim protokolima.

Kod obolelih sa dijagnozom **trigeminalne neuralgije (G50)**, može se preporučiti karbamazepin u širokom rasponu doza 200-2000 mg prema potrebama bolesnika. Toksična delovanja karbamazepina su dozno-

zavisna ili idiosinkratska, često neurotoksična i ispoljavaju se vrtoglavicom, mučninom i povraćanjem, pojavom duplih slika, strabizma, nistagmusa i ataksije. Prolazni porast transaminaza i leukopenija tokom prvih nedelja terapije ne zahtevaju obustavu terapije. Retko se opisuje kardiotoksičnost, i to obično kod dece na terapiji makrolidnim antibioticima. Karbamazepin je teratogen. Reakcije preosetljivosti nisu retke i ispoljavaju se kožnom ospom, limfadenopatijom, hepatosplenomegalijom i sindromom koji liči na sistemski lupus eritematosus, a sve ove reakcije zahtevaju obustavu terapije. Zbog indukcije jetrih enzima lekom, neophodno je postepeno podizanje doze. Iz istog razlogu interakcije sa drugim lekovima su brojne: paracetamol, varfarin, triciklične antidepresivi, oralni kontraceptivi, litijum i doksiciklin su smanjenih koncentracije u krvi i ubrzane eliminacije pri istovremenoj primeni sa karbamazepinom. Lekovi kao što su valproati, cimetidin, klaritromicin, eritromicin i loratidin inhibiraju razgradnju karbamazepina i tako povećavaju toksičnost ovog leka. Ukoliko karbamazepin nije efikasan, treba pokušati sa gabapentinom (u dnevnoj dozi do 2400 mg) i pregabalinom (u dnevnoj dozi do 600 mg). Kod obolelih kod kojih farmakološka terapija nije dovoljno efikasna primenjuje se hirurško lečenje.



## OTORINOLARINGOLOGIJA

## ZAPALJENJE SPOLJAŠNJEG UVA H60

Zapaljenje spoljašnjeg uva se definiše kao difuzna inflamacija spoljašnjeg slušnog hodnika, koja može da zahvati aurikulu i bubnu opnu. Predstavlja jednu od najčešćih infekcija u kliničkoj praksi, a zbog sezonskog javljanja sinonimi su “plivačko uvo” ili “tropsko uvo”.

Najčešći uzročnici su *Pseudomonas aeruginosa* (20-60%) i *Staphylococcus aureus* (10-70%), ali često se radi o polimikrobnoj infekciji. Ostali uzročnici su uglavnom gram-negativni mikroorganizmi (2-3%). Gljivice (*Aspergillus* i *Candida spp.*) su retko uzročnici primarnog zapaljenja spoljašnjeg slušnog hodnika, češće se javljaju posle lokalne ili sistemske primene antibiotičkih lekova.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze i kliničkog pregleda. Karakteristično je sezonsko javljanje oboljenja tokom letnjih meseci kao posledica kupanja u bazenu, jezeru, reci i moru. Pacijenti se obično žale na jak bol u uvu i naglupost. Važno je pitati pacijenta da li je i ranije imao tegobe od strane uva (povremeno curenje sekreta iz uva, naglupost, vrtoglavica i zujanje) jer se može raditi o egzacerbaciji hroničnog zapaljenja srednjeg uva što zahteva pregled specijaliste otorinolaringologije. Kliničkim pregledom se zapaža otok i sekret u spoljašnjem slušnom hodniku, a ponekad se zapaljenje može proširiti na aurikulu (perihondritis) i okolna tkiva (limfadenitis) uz poremećaj opšteg stanja (povišena temperatura tela). Posebnu pažnju treba obratiti na starije osobe sa dijabetes melitusom i bolesnike sa imunodeficijencijom jer imaju predispoziciju za nastanak težih formi zapaljenja spoljašnjeg slušnog hodnika (nekrotizirajući ili maligni otitis eksterna). Ukoliko izostane terapijski odgovor ili se pojave otogene komplikacije (paraliza facijalnog nerva) neophodno je pacijenta uputiti otorinolaringologu. *Herpes zoster oticus* (Ramsay Hunt sindrom) uzrokuje intenzivnu otalgiju, pojavu vezikula na spoljašnjem uvu i paralizu facijalnog nerva. Pojava ovog oblika zapaljenja zahteva pregled otorinolaringologa i drugih specijalista (infektologa, neurologa, oftalmologa). Pre ordiniranja terapije preporučuje se uzimanje brisa uva radi otkrivanja uzročnika oboljenja, a dalje lečenje je prema mikrobiološkom nalazu.

Diferencijalno-dijagnostički, potrebno je razlikovati difuzno zapaljenje spoljašnjeg slušnog hodnika od drugih oboljenja uva: akutno i hronično zapaljenje srednjeg uva, furunkul u spoljašnjem slušnom hodniku, kontaktni dermatitis, *herpes zoster oticus*, *otitis externa maligna*.

Inicijalna terapija u lečenju nekomplikovanog zapaljenja spoljašnjeg uva je primena analgoantipiretika i topikalnih preparata u trajanju od 7-10 dana. Sistemska primena antibiotika je indikovana u slučajevima širenja infekcije izvan spoljašnjeg slušnog hodnika na susedne mekotkivne i koštane strukture, kao i kod osoba sa urođenom i stečenom imunodeficijencijom. Komplikovani tok zapaljenja spoljašnjeg uva zahteva pregled specijaliste otorinolaringologa. U terapiji zapaljenja spoljašnjeg uva primenjuju se sledeći lekovi:

- Analgoantipiretici (paracetamol i ibuprofen) [Tabela 1].
- Topikalni preparati (tirotricin + prednizolon + tetrakain hlorid, deksametazon + neomicin, ciprofloksacin, ofloksacin, gentamicin sulfat, betametazon + klotrimazol + gentamicin sulfat, klotrimazol, nistatin) [Tabela 3]. Kod izraženog otoka kože spoljašnjeg slušnog hodnika potrebno je da otorinolaringolog plasira štrajfnu natopljenu topikalnim preparatom. Ukoliko postoji komunikacija spoljašnjeg slušnog hodnika sa srednjim uvom (perforacija bubne opne, implantirana aeraciona cevčica u bubnoj opni) ne primenjuju se kapi koje su potencijalno ototoksične (gentamicin, neomicin).
- Antibiotici iz grupe penicilina (amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline, benzilpenicilin + prokainbenzilpenicilin) [Tabela 5].
- Antibiotici iz grupe cefalosporina I i II generacije (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6].
- Makrolidni antibiotici (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) [Tabela 7].
- Maligni otitis eksterna obavezno zahteva lečenje od strane ORL specijaliste primenom sledećih antibiotičkih lekova:
  - cefalosporina III generacije (ceftriakson, cefotaksim, ceftazidim) [Tabela 6],
  - linkozamida (klindamicin) [Tabela 8],
  - antibiotika iz grupe hinolona (ciprofloksacin) [Tabela 8] samo kod odraslih bolesnika.

## NEGNOJNO ZAPALJENJE SREDNJEG UVA H65

Postoji više tipova negnojnog zapaljenja srednjeg uva: akutno zapaljenje srednjeg uva (AZSU), perzistentno zapaljenje srednjeg uva (PZSU), rekurentno akutno zapaljenje srednjeg uva (RAZSU) i hronično serozno zapaljenje srednjeg uva (HSZSU).

AZSU je virusna ili bakterijska infekcija srednjeg uva, koja predstavlja najčešći razlog primene antibiotika kod dece.

Perzistiranje simptoma i znakova AZSU tokom primene terapije antibiotskim lekovima ili relaps oboljenja unutar mesec dana posle završenog lečenja definiše se kao PZSU.

RAZSU podrazumeva tri epizode AZSU tokom šest meseci ili četiri epizode tokom godinu dana sa jednom epizodom AZSU u poslednjih šest meseci.

HSZSU se odnosi na prisustvo seroznog ili mukoznog sekreta u srednjem uvu bez znakova akutne infekcije. Smatra se da je najveća učestalost AZSU između 6-24. meseca života. Praktično sva deca do 3-4. godine života imaju bar jednu epizodu AZSU. Deca koja borave u kolektivima mogu imati 3-10 epizoda AZSU godišnje. Učestalost AZSU kod odraslih je znatno manja, a klinička slika, dijagnostički i terapijski algoritam su u osnovi isti.

Najčešći uzročnici AZSU su: *Streptococcus pneumoniae* (40-50%), *Haemophilus influenzae* (30-40%) i *Moraxella catarrhalis* (10-15%) .

Dijagnoza AZSU se postavlja na osnovu anamneze i kliničkog pregleda. Kod odojčadi i dece mlađe od dve godine, simptomatologija je često nespecifična (povišena temperatura tela, uznemirenost, razdražljivost, sekrecija iz nosa, kašalj, gubitak apetita, povraćanje, proliv, povlačenje ili trljanje uva). Zbog toga, postavljanje dijagnoze AZSU samo na osnovu simptomatologije obično nije pouzdano. Kod starije dece, adolescenata i odraslih u kliničkoj slici dominira bol u uvu. Definitivnu dijagnozu AZSU postavlja lekar otorinolaringolog na osnovu kliničkog pregleda (otoskopija) i dopunskih ispitivanja (timpanometrija).

Terapijski ciljevi kod AZSU su usmereni ka rezoluciji simptoma i smanjenju recidiva. Kod većine dece sa AZSU (70-90%) dolazi do spontane rezolucije simptoma unutar 7-14 dana. Lečenje AZSU sastoji se iz primene simptomatskih i antibiotskih lekova.

U simptomatskoj terapiji važna je primena analgetika (ibuprofen, paracetamol) [Tabela 1] i dekonjestiva (nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin hlorid, fenilefrin + trimazolin, pseudoefedrin hlorid) [Tabela 2].

Prva terapijska linija uključuje primenu sledećih antibiotskih lekova: penicilin (amoksicilin) [Tabela 5], eventualno cefalosporina (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6] u trajanju od 7-10 dana. U slučaju alergije na penicilin lečenje počinje primenom antibiotika iz grupe makrolida (azitromicin, eritromicin, klaritromicin) [Tabela 7]. Druga terapijska linija antibiotika podrazumeva primenu amoksicilina sa klavulanskom kiselinom [Tabela 5], cefalosporina III generacije peroralno (cefiksim, cefpodoksime) ili parenteralno (ceftriakson, cefotaksim i ceftazidim) [Tabela 6]. Kod intoksicirane dece, izostanka kliničkog odgovora posle primene druge terapijske linije antibiotika i kod pretećih ili već nastalih komplikacija AZSU (mastoiditis) indikovano je hirurško lečenje (paracenteza sa implantacijom aeracione cevčice, mastoidektomija). Kod RAZSU i HSZSU preporučuje se implantacija aeracionih cevčica.

## GNOJNO ZAPALJENJE SREDNJEG UVA H66

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) hronično gnojno zapaljenje srednjeg uva (HGZSU) se definiše kao hronična inflamacija srednjeg uva i mastoidne šupljine koja se manifestuje rekurentnom sekrecijom (otorejom) kroz perforaciju na bubnoj opni. Pretpostavlja se da je HGZSU komplikacija akutnog zapaljenja srednjeg uva (AZSU). Kontroverzni su stavovi o tome kada AZSU prelazi u HGZSU. Prema SZO, to je posle 2 nedelje supuracije, dok je prema pojedinim autorima to posle 6 nedelja .

Uzročnici HGZSU se mogu svrstati na aerobne i anaerobne. Aerobni uzročnici su: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* Anaerobni uzročnici su: *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*.

Dijagnoza akutnog gnojnog zapaljenja srednjeg uva (AGZSU) se temelji na anamnezi pojave bola u uvu, povišene temperature tela, sekrecije iz uva i oslabljenog sluha, dok HGZSU odlikuje bezbolna dugotrajna sekrecija iz uva i oslabljen sluh. Preporučuje se mikrobiološki pregled sekreta iz uva (bris uva) pre početka lečenja. Definitivnu dijagnozu gnojnog zapaljenja srednjeg uva (GZSU) postavlja lekar otorinolaringolog na

osnovu kliničkog pregleda (otoskopija) i dopunskih ispitivanja (audiološko-vestibulološki pregled i kompjuterizovana tomografija temporalnih kostiju).

Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti druge uzroke perzistentne sekrecije iz uva: zapaljenje spoljašnjeg uva, strano telo, cerumen ili tumor u spoljašnjem slušnom hodniku.

Lečenje AGZSU se sprovodi primenom analgoantipiretika, dekongestiva i antibiotika (topikalni i sistemski).

Tokom prva dva dana po postavljanju dijagnoze AGZSU veoma je važna primena analgetika (ibuprofen, paracetamol) [Tabela 1] i dekongestiva (nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin hlorid, fenilefrin+trimazolin, pseudoefedrin hlorid) [Tabela 2].

Prva terapijska linija uključuje primenu sledećih antibiotskih lekova: penicilin (amoksicilin) [Tabela 5], cefalosporini I i II generacije (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6]. U slučaju alergije na penicilin lečenje počinje primenom antibiotika iz grupe makrolida (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) [Tabela 7]. Druga terapijska linija antibiotika podrazumeva primenu amoksicilina sa klavulanskom kiselinom [Tabela 5], cefalosporina III generacije peroralno (cefiksim, cefpodoksime) ili parenteralno (ceftriakson, cefotaksim i ceftazidim) [Tabela 6]. U obzir dolazi primena linkozamida (klindamicin), a kod odraslih osoba antibiotika iz grupe hinolona (ciprofloksacin) [Tabela 8]. Lečenje GZSU antibiotskim lekovima traje 7-14 dana. Kod intoksicirane dece, izostanka kliničkog odgovora posle primene druge terapijske linije antibiotika i kod pretećih ili već nastalih komplikacija AGZSU (mastoiditis) indikovano je hirurško lečenje (paracenteza sa implantacijom aeracione cevčice, mastoidektomija). Lečenje HGZSU je konzervativno (ciprofloksacin i ofloksacin kapi) [Tabela 3] i hirurško .

## AKUTNO ZAPALJENJE NOSNOG DELA ŽDRELA J00

Akutni nazofaringitis (prehlada ili nazeb) je akutno zapaljenje nosnog dela ždrela, najčešće virusnog porekla. Najčešći uzročnici prehlade su: rinovirusi (30-80%), humani koronavirusi (oko 15%), virus influenza (10-15%), adenovirusi (5%), virus parainfluence, respiratorni sincicijalni virus i enterovirusi. Infekcija se prenosi kapljičnim putem (aerosol) ili direktnim kontaktom. Česta je pojava prehlade u dečijim kolektivima (vrtići, škole) zbog slabijeg imuniteta dece. Mogući razlozi veće učestalosti obolelih u jesenjim i zimskim mesecima su duži boravak u zatvorenim i neprovetrenim prostorijama i slabiji imunski odgovor obolelog .

Simptomi i znaci akutnog nazofaringitisa obično se javljaju 16 sati posle izlaganja infektivnom uzročniku, a najizraženiji se u periodu od drugog do četvrtog dana. Tipični simptomi i znaci prehlade su sledeći: otežano disanje na nos, sekrecija iz nosa, kašalj, gušobolja, malaksalost, bolovi u mišićima, glavobolja i gubitak apetita. Pojava povišene temperature tela nije uobičajena kod odraslih, ali se može javiti kod odojčadi i dece. Simptomi i znaci akutnog nazofaringitisa uobičajeno traju 7-10 dana, ali se neki od njih mogu zadržati i do 3 nedelje .

U cilju sprečavanja širenja infekcija kapljičnim putem posebna pažnja se poklanja merama prevencije: često pranje ruku sredstvima za higijenu, nošenje maske za lice, upotreba rukavica (medicinski radnici) i unos vitamina C.

Lečenje akutnog nazofaringitisa je simptomatsko i usmereno je na ublažavanje tegoba primenom sledećih lekova :

- Analgoantipiretici (paracetamol, ibuprofen) [Tabela 1],
- Dekongestivi (nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin hlorid, fenilefrin+trimazolin, pseudoefedrin hlorid) [Tabela 2],
- Antibiotici. Primena ovih lekova je opravdana u slučaju sekundarne bakterijske infekcije dokazane mikrobiološkim pregledom uzetog brisa nosa i guše ili kada se javi pogoršanje opšteg stanja obolelog. Najčešće primenjivani lekovi iz grupe antibiotika su: penicilini (amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline i fenoksimetilpenicilin) [Tabela 5], cefalosporini (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6] i makrolidni antibiotici (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) [Tabela 7] .
- Antihistamici. Primena ovih lekova je opravdana u slučaju akutnog nazofaringitisa virusnog porekla jer je pokazano da antihistaminici druge generacije za razliku od prve generacije poseduju i antivirusno dejstvo [Tabela 9]. Iz tog razloga preporučuje se primena desloratadina i levocetirizina kod akutnog nazofaringitisa.

## AKUTNO ZAPALJENJE SINUSA J01

Akutno zapaljenje sinusa je akutno zapaljenje sluznice sinusa izazvano virusnim i bakterijskim uzročnicima. Akutni virusni rinosinuzitis (AVRS) obično traje do 10 dana, ali ponekad tegobe mogu trajati i do tri nedelje. AVRS odlikuju sledeći simptomi i znaci: otežano disanje na nos, sekrecija iz nosa, slivanje sekreta iz nazofarinksa niz zadnji zid ždrele i povišena temperatura tela. Akutni bakterijski rinosinuzitis (ABRS) odlikuju sledeći simptomi i znaci: purulentna sekrecija iz nosa, intezivan bol u predelu paranazalnih šupljina, glavobolja, povišena telesna temperatura (preko 38 C) i povišene vrednosti sedimentacije eritrocita (SE) i "C" reaktivnog proteina (CRP).

Procenjuje se da odrasli imaju 2-5 epizoda AVRS u toku godine, a školska deca 7-10 epizoda godišnje. Oko 0,5-2% virusnih infekcija gornjeg respiratornog trakta se komplikuje bakterijskom infekcijom. Najčešći uzročnici AVRS su: rinovirusi, virus influence i parainfluence, adenovirusi, respiratorni sincicijalni virus i enterovirusi. Najčešći uzročnici ABRS su: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Staphylococcus aureus*.

Dijagnoza akutnog zapaljenja sinusa se postavlja na osnovu gore pomenutih simptoma i znakova, kliničkog pregleda, mikrobiološkog pregleda sekreta nosa i ždrele, laboratorijskih analiza krvi (kompletna krvna slika, biohemijske analize, SE, CRP), radiografije paranazalnih šupljina, a po potrebi kompjuterizovane tomografije paranazalnih šupljina.

U diferencijalnoj dijagnozi treba misliti na akutni nazofaringitis, alergijski rinitis, odontogena oboljenja i sindrom facijalnog bola.

Pojava oftalmoloških i neuroloških simptoma i znakova kod akutnog rinosinuzitisa može biti posledica razvoja egzokranijalnih i endokranijalnih komplikacija, što zahteva pregled specijaliste otorinolaringologa, oftalmologa i neurologa.

Lečenje kod najvećeg broja pacijenata je simptomatsko primenom sledećih medikamenata :

- Analgoantipiretici (ibuprofen, paracetamol) [Tabela 1],
- Dekongestivi (nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin hlorid, fenilefrin+trimazolin, pseudoefedrin hlorid) [Tabela 2,]
- Sekretolitici (acetilcistein, bromheksin hlorid, karbocistein, ambroksol hlorid) [Tabela 4],
- Antihistamici. Primena ovih lekova je opravdana u slučaju AVRS jer je pokazano da antihistaminici druge generacije za razliku od prve generacije poseduju i antivirusno dejstvo. Iz tog razloga preporučuje se primena desloratadina i levocitirizina u lečenju akutnog rinosinuzitisa [Tabela 9].
- Antibiotici. Kao prva terapijska linija preporučuju se antibiotici iz grupe penicilina (amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline, fenoksimetilpenicilin, benzilpenicilin + prokainbenzilpenicilin) [Tabela 5], antibiotici iz grupe cefalosporina I i II generacije (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6] ili makrolidni antibiotici (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) [Tabela 7]. U slučaju pogoršanja kliničke slike akutnog rinosinuzitisa i pojave komplikacija indikovana je primena antibiotika III generacije cefalosporina (cefiksim, cefpodoksim, ceftriakson, cefotaksim i ceftazidim) [Tabela 6]. Terapija akutnog rinosinuzitisa antibiotskim lekovima traje 7-14 dana.
- Kortikosteroidi (topikalni i sistemski). Intranazalni kortikosteroidi (mometazon furoat, flutikazon furoat, flutikazon propionat i beklometazon) [Tabela 10] se preporučuju u terapiji umerenog akutnog rinosinuzitisa (kao monoterapija) ili izraženog akutnog rinosinuzitisa (u kombinaciji sa peroralnim antibioticima). Ukoliko intranazalni kortikosteroidi kao monoterapija ne dovedu do poboljšanja simptoma posle 14 dana primene, potrebno je pacijenta uputiti specijalisti otorinolaringologu. Oralni kortikosteroidi (prednizon) [Tabela 10] se mogu primeniti u trajanju 3-5 dana kao dopunska terapija oralnim antibioticima u terapiji umerenog do teškog akutnog rinosinuzitisa.



## AKUTNO ZAPALJENJE ŽDRELA J02

**DEFINICIJA:** Akutno zapaljenje ždrela se često koristi kao sinonim za akutni tonzilitis, međutim u stvarnosti postoji čitav spektar oboljenja od akutne inflamacije lokalizovane prvenstveno u krajnicima do akutnog faringitisa koji se odnosi na generalizovanu infekciju celog ždrela .

**ETIOLOGIJA:** Akutni farigitis može biti primarno virusnog (40 - 60 %) i bakterijskog (5 - 30%) porekla. U oko 30 % slučajeva uzročnik nije izolovan. Beta hemolitički streptokok grupe A (BHSGA) je najčešći uzrok bakterijskog faringitisa. Inkubacioni period oboljenja traje od 1-5 dana. Rizik od zaraze zavisi od virulentnosti patogenog soja, odbrambenih snaga organizma i količine infektivnih čestica. Infekcije bakterijama *Neisseria gonorrhoeae* i *Haemophilus influenzae* nisu tako česte. Infekcije *Corynebacterium diphtheriae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, streptokokom grupe C i G su retke, a infekcije *Corynebacterium haemolyticum* izuzetno retke. Drugi ređi uzročnici faringitisa su *Chlamydia trachomatis* i *Mycoplasma pneumoniae*. U neuobičajene bakterijske uzročnike spadaju *Borrelia species*, *Francisella tularensis* i *Yersinia species*. Drugi mogući ko-patogeni za faringitis kod dece uključuju *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides oralis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium spp.* i *Peptostreptococcus spp.* Virusni uzročnici po redosledu učestalosti su: rinovirus, adenovirus (5%), virus parainfluence, *Coxsackie* virus (manje od 5%), *coronavirus*, *echovirus*, *herpes simplex* virus (manje od 5%), *Epstein-Barr* virus (EBV), *cytomegalovirus* (CMV), virus humane imunodeficijencije (HIV). Još jedan uzrok faringitisa jeste oralna kandidijaza, obično kod pacijenata koji su imunokompromitovani. Nezarazni uzroci odnose se na suv vazduh, postnazalni drip kod alergijskog rinitisa, hemijske povrede, gastroezofagusnu refluksnu bolest (GERB), pušenje, neoplazme i endotrahealnu intubaciju .

**PATOFIZIOLOGIJA:** Kod infektivnog faringitisa bakterije i virusi mogu direktno da napadnu sluznicu ždrela uzrokujući lokalni inflamacioni odgovor. Rinovirusi uzrokuju iritaciju sluznice farinksa koja je posledica postnazalnog slivanja sekreta. Streptokokne infekcije se odlikuju lokalnom invazijom i oslobađanjem ekstracelularnih toksina i proteaza, pored toga, fragmenti M-proteina pojedinih serotipova BHSGA su slični antigenima srčanog mišića i povezani su sa reumatskom groznicom i posledičnim oštećenjima srčanog zalistka. Akutni glomerulonefritis je posledica taloženja kompleksa antigen-antitelo u glomerulima .

**KLINIČKA SLIKA:** Razliku između virusne i bakterijske etiologije akutnog zapaljenja ždrela nije uvek moguće napraviti na osnovu kliničkih simptoma i znakova (tonzilarni eksudat, prednja cervikalna limfadenopatija, odsustvo kašlja, eritem ždrela, povišena temperatura tela, bol). Studije su pokazale da klinički nalaz i mikrobiološki nalaz BHSGA u brisu ne koreliraju uvek. Kliničke odlike akutnog faringitisa čiji je uzročnik BHSGA su: uvećani krajnici, eritem ždrela, tonzilarne kripte koje sadrže nekrotični ili purulentni eksudat, petehije mekog nepca, cervikalna limfadenopatija, povišena temperatura tela, skarlatinozna ospa i takozvana „šmirgla ospa“. Akutni faringitis virusnog porekla može biti udružen sa konjunktivitisom (infekcija adenovirusom). Infektivna mononukleoza je tipično eksudativna i povezana s opsežnim lažnim membranama, a herpes angina (*Coxsackie* virus tipa A ili herpes virus) je povezana sa papulo-vezikularnom lezijom. Pojava vezikula na rukama i nogama može biti povezana s *Coxsackie* virusom, a tonzilo-faringealne (nepčane) petehije se mogu videti kod infekcija BHSGA i kod infektivne mononukleoze. Tonzilofaringealni eksudat se može videti kod akutnog zapaljenja ždrela izazvanog sledećim uzročnicima: BHSGA, infektivna mononukleoza, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Acinetobacter haemolyticus*, adenovirus i herpes virus. Iz navedenih razloga, nije moguće razlikovati bakterijsku od virusne infekcije samo na osnovu izgleda eksudata. Blaga prednja cervikalna limfadenopatija je uobičajena za streptokoknu infekciju, dok je generalizovana limfadenopatija karakteristična za infektivnu mononukleozu i limfoglandularni sindrom HIV infekcije. Faringitis zajedno sa infekcijom donjih disajnih puteva se javlja kod *Mycoplasma pneumoniae* ili *Chlamydia pneumoniae*, naročito kada je prisutan neproduktivan kašalj .

**DIJAGNOZA:** Bris ždrela je „zlatni standard“ u dijagnostici BHSGA. Rezultati brisa su visoko senzitivni i specifični za BHSGA ali mogu varirati, što zavisi od tehnike uzorkovanja. Pozitivan nalaz brisa BHSGA čini dijagnozu verovatnom, negativan nalaz brisa ne isključuje prisustvo BHSGA. Postoje slučajevi gde je streptokok izolovan iz zapaljenog ždrela ali nije bilo seroloških dokaza infekcije. Takođe postoji visoka učestalost asimptomatskih kliconoša do 40% za BHSGA. Bakterijska flora na površini tonzila loše korelira sa florom u tonzilarnim kriptama koja je najčešće uzrok infekcije. Simptomi takođe slabo koreliraju sa nalazom brisa kulture ždrela. Brisevi ždrela nisu senzitivni i specifični za serološki potvrđenu infekciju. Briseve ždrela ne treba rutinski raditi kod akutnog zapaljenja ždrela. Povećan broj granulocita u

leukocitarnoj formuli ukazuje na bakterijsku infekciju. Periferni razmaz krvi može pokazati atipične limfocite kod infektivne mononukleoze. Monospot test se koristi kao skrining test za detekciju EBV i senzitivniji je kod 95% dece (manje od 60% kod odojčadi). Drugi testovi koji se koriste povremeno za skrining gonokokne infekcije koriste toplu Tayer Martin (*Thayer Martin*) ploču, bojenje po Gramu, imunološku tipizaciju streptokoknog izolata, gajenje kulture u specijalnim medijima.

**DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA:** Različita oboljenja mogu dati kliničku sliku akutnog zapaljenja ždrela (difterija, gonoreja, reumatska groznica, infektivna mononukleoza, infekcija herpes simpleks virusom, oralna kandidijaza, epiglotitis, traheitis, peritonzilarni apsces, parafaringealni apsces, retrofaringealni apsces i mikoplazma pneumonije). Neinfektivni uzročnici akutnog faringitisa mogu biti endotrahealna intubacija, udisanje čestica dima, zatvoreni izvori grejanja i preterano korišćenje klima uređaja. Druga oboljenja koja treba uzeti u razmatranje su: alergijski rinitis sa postnazalnim slivanjem sekreta, GERB, peritonzilarni celulitis i tumori.

**LEČENJE:** Terapija akutnog zapaljenja ždrela uključuje primenu analgoantipiretika (paracetamol, ibuprofen) [Tabela 1], kratkotrajnu primenu kortikosteroida tokom 1-2 dana (deksametazon i prednizon) [Tabela 10] i antibiotika u trajanju od 7-10 dana. Lek izbora u lečenju akutnog bakterijskog faringitisa uzrokovanog BHSGA su antibiotski lekovi iz grupe penicilina (fenoksimetilpenicilin i benzilpenicilin) [Tabela 5]. Od drugih antibiotika u lečenju akutnog bakterijskog faringitisa primenjuju se: amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline [Tabela 5], cefalosporini (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6], makrolidi (eritromicin, azitromicin i klaritromicin) [Tabela 7] i linkozamidi (klindamicin) [Tabela 8].

**KOMPLIKACIJE:** Prema podacima iz SAD, nedovoljno lečena infekcija BHSGA dovodi do čestih komplikacija: reumatske groznice (0,3% nelečenih, 3-5 nedelja posle infekcije) i poststreptokoknog glomerulonefritisa (10-15%). Ove komplikacije nastaju kao posledica širenja infekcije sa sluznice ždrela hematogeno, limfogeno ili direktnim putem. Komplikacije takođe uključuju peritonzilarni apsces, septikemiju, akutno zapaljenje uva (mastoiditis), septični tromboflebitis unutrašnje jugularne vene, lezije obično u plućima izazvane *Fusobacterium necrophorum*, orbitalni miozitis, epiglotitis, rinosinuzitis i pneumoniju. U poslednje vreme pedijatrijski autoimuni neuropsihijatrijski poremećaji i akutni diseminovani encefalomijelitis, koji može da se javi i u odraslom dobu, su prepoznati kao imuno posredovane bolesti povezane sa infekcijom BHSGA. Pogoršanje opšteg stanja pacijenta udruženo sa disfagijom, dehidratacijom i čujnim otežanim disanjem (stridorom) je indikacija za hospitalizaciju.

## AKUTNO ZAPALJENJE KRAJNIKA (*Tonsillitis acuta*) J03

**DEFINICIJA:** Akutni tonzilitis ili angina je akutno zapaljenje palatinalnih tonzila.

Predisponirajući faktori za nastanak akutnog tonzilitisa su:

- genetska konstitucija sa posebnim naglaskom na imunogenetske osobine Valdejerovog (*Waldeyer*) limfatičnog prstena, MALT sistem (*mucosis associated lymphoid tissue* - limfoidno tkivo pridruženo sluznici), lokalni ćelijski i humoralni imunitet;
- prisustvo uzročnika infekcije u vazduhu (kapljične infekcije), kao i stalne infekcije u ustima i bolesnim zubima, rashlađivanje organizma;
- nepravilna ishrana u prvim mesecima života, nedostatak unošenja IgA putem mleka, povišen unos ugljenih hidrata, pothranjena i gojazna deca, dislipoproteinemije;
- uzrast, deca češće obolevaju od svih formi tonzilitisa od odraslih;
- stres, polazak u obdanište i školu;
- „pasivno“ pušenje, slabija fizička aktivnost, loši socio-ekonomski uslovi života

**ETIOLOGIJA:** Uzročnici akutnog tonzilitisa u predškolskom uzrastu su virusi, a u školskom uzrastu bolest počinje kao primarna virusna infekcija na koju se nadovezuje superinfekcija bakterijama. Najčešći uzročnici oboljenja su virusi (adenovirusi, *influenza*, *parainfluenza*, *coxsackie* virusi), bakterije (beta hemolitički streptokok grupe A - BHSGA, hemofilus influence, pneumokok) i saprofitna flora usne duplje (*streptococcus viridans*, fuziformne bakterije, *neisseria*, stafilokokus, gljivice) u uslovima pada otpornosti organizma.

**KLINIČKA SLIKA:** U kliničkoj slici akutnog tonzilitisa ispoljavaju se lokalni i opšti simptomi. Lokalni simptomi su: odinofagija, disfagija, otalgija, *fetor ex ore*, *rhinophonia clausa*, *dysarthria*, *trismus*. Opšti simptomi su: visoka telesna temperatura praćena ježom i drhtavicom, opšta slabost i malaksalost, generalizovana mialgija, cervikalna limfadenopatija. Bolest se razvija u vremenu od nekoliko časova do nekoliko dana, a težina kliničke slike zavisi od virulencije uzročnika zapaljenja, individualne imunološke otpornosti i uzrasta pacijenta. Svaki akutni tonzilitis treba shvatiti kao vrlo ozbiljno oboljenje zbog

mogućnosti nastanka teških komplikacija. Bolest traje od pet do sedam dana. Klinička slika akutnog zapaljenja krajnika je različita kod dece i kod odraslih. Akutni tonzilitis kod dece se retko javlja u uzrastu do treće godine. Kod dece uzrasta od 3-12 godina zapaljenje tonzila je udruženo sa zapaljenjem adenoida (*adenotonsilitis acuta*). Kod osoba uzrasta od 13-18 godina radi se o tipičnim akutnim tonzilitisima tzv. anginama. Akutni tonzilitis kod odraslih se obično manifestuje blažom formom oboljenja u odnosu na kliničku sliku kod dece, a opšte stanje odraslog je manje narušeno (nema izražene dehidracije i neurotoksičnog sindroma). Komplikacije akutnog tonzilitisa kod dece (retrofarinkski apsces) se retko viđaju u odnosu na pojavu komplikacija kod odraslih (izražen trizmus, peritonzilarni i parafarinkski apsces).

U zavisnosti od uzročnika infekcije i lokalnog nalaza na palatinalnim tonzilama opisuje se više tipova angine:

- *Angina catarrhalis*, kada postoji izrazito hiperemična i edematozna sluznica tonzila i ždrela, hipersalivacija, petehijalna krvavljenja na mekom nepcu;

- *Angina lacunaris*, gnojni čepovi na hiperemičnoj podlozi, izbrazdanoj aktivnim hipertrofičnim limfnim folikulima, u kriptama tonzila žućkasto-beličaste fibrinske naslage;

- *Angina confluens*, gnojavo-fibrinske beličaste plaže slivene u veće površine na hiperemičnim i otečenim tonzilama;

- *Angina ulceronecrotica (Plaut-Vincenti)*, uzročnici su *spirochaeta buccalis* i *bacillus fusiformis*. Beličasto sivkaste skrame mestimično lokalizovane na tonzili, dok ostali deo može ostati nepromenjen.

Pojedine vrste angina su tipični deo kliničke slike dečjih zaraznih bolesti kao što su: šarlah, difterija, infektivna mononukleoza. Akutni kataralni tonzilitisi su prisutni kod većine dečjih osipnih groznica u početnim stadijumima bolesti (morbili, varicela, rubeola), zbog čega je neophodan i pregled infektologa. Akutni tonzilitis se može javiti u sklopu sledećih hematoloških bolesti: agranulocitoza, razne vrste leukoza, limfomi tipa Hočkin i non-Hočkin (*Hodgkin* i *non-Hodgkin*).

**DIJAGNOZA:** Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze (heteroanamneze kod dece), kliničkog otorinolaringološkog pregleda, bakteriološkog nalaza i laboratorijskih pregleda krvi i urina. Tipičan početak bolesti sa povišenom temperaturom tela, poremećajem opšteg stanja i lokalnim simptomima i znacima oboljenja (bol, stezanje u guši, trizmus, bolno gutanje sa hiperemičnom gušom i eksudatom) ukazuje na zapaljenje tonzila. Laboratorijski pregled krvi pokazuje povišenu sedimentaciju eritrocita, leukocitoza (granulocitozu kod bakterijske infekcije) ili leukopenija (kod virusne infekcije). Mikrobiološki pregled brisa nosa i ždrela pre početka lečenja je od izuzetnog značaja za sprovođenje antibiotske terapije.

**LEČENJE:** Terapija akutnog tonzilitisa uključuje primenu analgoantipiretika (paracetamol, ibuprofen) [Tabela 1], kratkotrajnu primenu kortikosteroida tokom 1-2 dana (deksametazon i prednizon) [Tabela 10] i antibiotika u trajanju od 7-10 dana. Lek izbora u lečenju akutnog bakterijskog tonzilitisa uzrokovanog BHSGA su antibiotski lekovi iz grupe penicilina (benzilpenicilin i fenoksimetilpenicilin) [Tabela 5]. Od drugih antibiotika u lečenju akutnog tonzilitisa primenjuje se amoksisicilin sa i bez klavulanske kiseline [Tabela 5], cefalosporini (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6], makrolidi (eritromicin, azitromicin i klaritromicin) [Tabela 7] i linkozamidi (klindamicin) [Tabela 8].

**KOMPLIKACIJE:** Komplikacije nelečenog ili neadekvatno lečenog akutnog tonzilitisa mogu biti: peritonzilarni apsces, parafarinkski i retrofarinkski apscesi, septikemija, akutna reumatska groznica i akutni glomerulonefritis. Lemijerov (*Lemierre*) sindrom je retka i potencijalno fatalna komplikacija infekcije orofarinksa koju odlikuje septični tromboflebitis unutrašnje jugularne vene, ponekad udružen sa metastatskim apscesima. Uzročnik je *bacillus fusiformis*. Ovo stanje treba razmotriti kada postoji jak bol u vratu, septikemija ili prolongiran fulminantan tok kod pacijenta sa infekcijom gornjeg aerodigestivnog trakta. Komplikacije akutnog tonzilitisa zahtevaju pregled otorinolaringologa, infektologa i interniste (kardiologa, nefrologa, reumatologa) radi odluke o daljem lečenju.



## AKUTNO ZAPALJENJE GRKLJANA I AKUTNO ZAPALJENJE DUŠNIKA J04

Zapaljenska oboljenja larinksa zahvataju sva tkiva grkljana, a mogu se grupisati na nespecifična (akutna i hronična), specifična i posebna. Nespecifična akutna zapaljenja larinksa se mogu podeliti na akutna zapaljenja larinksa kod odraslih, akutna zapaljenja larinksa kod dece (akutni laringitis, akutni subglotisni laringitis, akutni epiglotitis, akutni laringotraheobronhitis *suffocans* - Jackson), akutni laringitisi kod infektivnih bolesti (difterija larinksa i laringitisi kod drugih infektivnih oboljenja). Specifična zapaljenja larinksa se javljaju kod tuberkuloze, luesa, mikoza, skleroma i lepre. Posebna zapaljenja larinksa se odnose na: perihondritis, apsces i flegmonu larinksa, edem larinksa, zapaljenje kriko-aritenoidnog zgloba i *laryngismus stridulus*.

### AKUTNA ZAPALJENJA SLUZNICE LARINKSA (*LARYNGITIS ACUTA*)

U akutnom laringitisu nastaje zapaljenje sluznice larinksa koje traje manje od tri nedelje. Može da se razvije kao izolovano zapaljenje larinksa ili udruženo sa infekcijom disajnih puteva. Najčešće se javlja u jesen i zimu, u vreme čestih prehlada. Više faktora mogu izazvati akutno zapaljenje sluznice larinksa, koji ponekad deluju i kombinovano: rinovirusi, virus parainflence, respiratorni sincicijalni virus, adenovirusi, virus influence, virus morbila, rubela virus, virus mumpsa, herpes simpleks virus, *Varicella zoster* virus, *Bordetella pertussis*, aerozagađenje i vokalna trauma. Superinfekcija bakterijama (*Streptococcus beta-haemolyticus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* tip b) se često javlja sa virusnom infekcijom. Nastanku akutnog laringitisa pogoduje konstitucionalna sklonost (alergije), smanjena adaptibilnost na nagle promene temperature, vlažnost vazduha i pušenje cigareta.

#### A. AKUTNI LARINGITIS KOD ODRASLIH

Izazivači su virusi: virus influence, virusi nazebe (*common cold*), herpes simpleks virusi ili bakterije (streptokok, stafilokok i pneumokok). Vokalni traumatizam, aerozagađenja, konstitucionalna sklonost, smanjena adaptibilnost na nagle promene temperature i vlažnost vazduha pogoduju razvoju akutnog laringitisa.

Oboleli se žale na promuklost, bol u grlu, otežano gutanje i kašalj. Promuklost nastaje zbog zapaljenjskih promena sluznice i mišića larinksa. Otežano disanje je retko. Postoje opšti simptomi: nelagodnost, lomnost, bol u mišićima, povišena temperatura tela.

Dijagnoza se postavlja anamnezom i indirektnom laringoskopijom. Diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir ostala zapaljenja larinksa, edem i strana tela larinksa.

Lečenje akutnog laringitisa je na prvom mestu simptomatsko, pošto se radi o bolesti koja najčešće spontano prolazi, posebno kada je reč o virusnoj infekciji. Preporučuje se vlaženje vazduha u prostoriji u kojoj bolesnik boravi, povećan unos tečnosti, primena analgoantipiretika (paracetamol i ibuprofen) [Tabela 1] i kortikosteroida (metilprednizolon, deksametazon) inhalacionim i parenteralnim putem [Tabela 10]. Takođe se savetuje primena dekongestiva (nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin hlorid, fenilefrin+trimazolin, pseudoefedrin hlorid) [Tabela 2], antihistaminika kod atopijske konstitucije (loratadin sa ili bez pseudoefedrina, desloratadin, cetirizin hlorid i levocetirizin) [Tabela 9] i sekretolitika (acetilcistein, bromheksin hlorid, karbocistein, ambroksol hlorid) [Tabela 4]. Kada postoji mikrobiološki dokazana bakterijska infekcija, ordiniraju se antibiotici. Preporučuju se antibiotici iz grupe penicilina (amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline, fenoksimetilpenicilin, benzilpenicilin+prokainbenzilpenicilin) [Tabela 5], antibiotici iz grupe cefalosporina I i II generacije (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6] ili makrolidni antibiotici (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) [Tabela 7]. U slučaju akutnog epiglotitisa terapija se započinje primenom cefalosporina III generacije (ceftriakson, cefotaksim i ceftazidim) parenteralnim putem [Tabela 6]. Terapija akutnog zapaljenja larinksa i traheje antibiotskim lekovima traje 7-10 dana. Vokalni mir u trajanju od sedam do deset dana uvek treba preporučiti. Uz odgovarajuću dijagnostiku alergijski laringitis se leči u saradnji sa alergologom.

Pacijente sa akutnim zapaljenjem larinksa i akutnom respiratornom insuficijencijom neophodno je uputiti u zdravstvenu ustanovu višeg ranga radi dalje dijagnostike i lečenja. Kada je pacijent vitalno ugrožen zbog opstrukcije disajnog puta na nivou larinksa ponekad je neophodno učiniti traheostomiju hirurškim putem.

#### B. AKUTNA ZAPALJENJA LARINKSA KOD DECE

##### 1. Akutni laringitis (*Laryngitis acuta*)

Akutni laringitis kod dece je ozbiljnije oboljenje nego akutni laringitis kod odraslih. Dečiji larinks je znatno manji, pa i manji edem sluznice može da izazove otežano disanje i stridor. Imunobiološke snage dečijeg organizma su nerazvijene. Neuromuskularna koordinacija može lakše nego kod odraslih da se poremeti što ima za posledicu razvoj spazma larinksa.

Najčešći uzročnici akutnog laringitisa kod dece su virusi i bakterije. Respiratorni sincicijalni virus je najčešće izolovan virus, potom adenovirus, virus parainfluenze i virus influence, a od bakterija *Streptococcus pneumoniae*, zatim *Bordetella pertussis* i *Haemophilus influenzae* tip b.

U kliničkoj slici prisutni su promuklost, povišena temperatura tela, ponekad otežano disanje.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda i direktnoskopije. Diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir subglotisni laringitis, akutni epiglotitis, akutni laringotraheobronhitis, strano telo larinksa ili traheobronhijalnog stabla i difterija.

U terapiji se primenjuje nadoknada tečnosti (infuzioni rastvori), antipiretici, šator sa vlažnim vazduhom i kiseonikom, dekongestivi u cilju smanjenja iritacije larinksa sekretom iz nosa, kortikosteroidni preparati, antibiotici kada se sumnja na bakterijsku superinfekciju.

## **2. Subglotisni laringitis (*Laryngitis subglottica*)**

Subglotisni laringitis (psedokrup ili spastični krup) je zapaljenje sluznice larinksa, posebno izraženo u subglotisu.

Etiologija bolesti nije dovoljno rasvetljena, ali se više faktora dovodi u vezu s njegovim nastankom. Kod jednog broja dece, bolest se javlja za vreme virusne infekcije gornjih disajnih puteva, nosa i ždrela. Uzročnik oboljenja je kod trećine dece virus parainfluenze tip 1 i 3, ali je česta i bakterijska superinfekcija. Faktori životne sredine, posebno meteorološki, imaju uticaj na razvoj bolesti. Dnevna i nedeljna kolebanja vremena koja se dešavaju u proleće i jesen sa većom vlažnošću vazduha (kiša, magla) doprinose pojavi oboljenja. Moguće je da se radi o alergijskoj reakciji na viruse. Konstitucionalni i hereditarni faktori su značajni za grupu s čestim recidivom. Češća pojava oboljenja u ranim jutarnjim satima objašnjava se cirkadijalnim ritmom steroidnih hormona, koji pokazuju dnevne varijacije s najnižim vrednostima od ponoći do četiri sata ujutru.

Subglotisni laringitis nastaje naglo, često noću iz čistog zdravlja, par sati nakon što dete zaspi. Najviše obolelih je do sedme godine života, a najčešće se javlja kod dece od 2-4. godine. U starijem uzrastu subglotisni laringitis nije uobičajan, češći je kod muške dece.

Simptomatologija je karakteristična u vidu inspiratornog stridora, suvog nadražajnog kašlja u vidu "laveža psa", otežanog disanja (koje se pogoršava pri plaču), cijanoze. Glas nije promukao. Dece su po pravilu vidno uznemirena, afebrilna, a dan su provela bez ikakvih simptoma i znakova oboljenja.

Kliničkim pregledom se konstatuje otežano disanje, inspiratorni stridor, ponekad periferna cijanoza, kašalj u vidu "laveža psa" i kataralne promene sluznice gornjih disajnih puteva. Na pregledu larinksa ne treba insistirati jer trauma instrumentima može pogoršati već postojeće tegobe sa disanjem. Videoendoskopijom, ponekad indirektnom laringoskopijom, uočavaju se jastučasti otoci u subglotisu koji sužavaju disajni prostor. Najveći broj dece je afebrilan.

Diferencijalno-dijagnostički dolazi u obzir akutni laringitis, strano telo, *laringismus stridulus*, difterijski laringitis, kongenitalne malformacije larinksa.

U terapiji se primenjuju kortikosteroidni preparati, aerosol, šator s vlažnim vazduhom i kiseonikom, analgoantipiretici i antibiotici. Kortikosteroidi imaju snažno antiinflamatorno dejstvo i smanjuju edem i eksudaciju. Kortikosteroidi pospešuju i eliminaciju mukoznog sekreta i restituciju funkcije cilija. Ovlažen kiseonik smanjuje spazam, razvodnjava sekret, popravljajući ekspektoraciju, podstiče aktivnost cilijarnog aparata. Antipiretici se primenjuju kod povišene temperature tela, a antibiotike treba ordinirati u zavisnosti od kliničke slike i opšteg stanja. Potrebno je smiriti dete, smanjiti invazivne manipulacije, ostaviti ga s majkom i ne davati sedative. Hospitalizacija je indikovana ako ne dođe do jasnih znakova povlačenja stridora i poboljšanja posle inicijalne terapije ili ako postoji velika udaljenost od bolnice i nesiguran transport. Takođe, dete treba hospitalizovati u slučaju nejasnog uzroka opstrukcije disajnog puta.

## **3. Akutni epiglotitis (*Epiglotitis acuta*)**

Akutni epiglotitis predstavlja zapaljenje epiglotisa i okolnog mekog tkiva larinksa. Obično se javlja u dece uzrasta do deset godina (najčešće od 2-6. god.). Može da se javi i kod odraslih osoba, ali znatno ređe. U ovom oboljenju postoji opstrukcija disajnog puta i neposredna životna ugroženost od ugušenja. Smrt može da bude i posledica septikemije ili poremećaja srčanog ritma.

Najčešći uzročnik akutnog epiglotitisa je *Haemophilus influenzae* tip b, ali ga izazivaju i drugi bakterijski uzročnici.

Oboljenje odlikuje nagli početak i razvoj manifestne kliničke slike tokom 24 sata. U kliničkoj slici je prisutna povišena temperatura tela, slabost, malaksalost, disfagija, odinofagija, hipersalivacija, dispnea koja može dovesti do asfiksije. Prisutan je inspiratorni stridor i cijanoza.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, indirektno i fleksibilne laringoskopije, a definitivna dijagnoza se postavlja direktnim pregledom larinksa u opštoj anesteziji (epiglotis je otečen i hiperemičan, ponekad sa ograničenim područjima nekroze sluznice iz koje se cedi gnojni sekret). Od koristi su hemokultura i

laboratorijski pregled elektrolita koji mogu biti poremećeni usled dehidracije deteta. U diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir strana tela larinksa, hipofarinksa i jednjaka, edem larinksa, spazmi, tumori i inficirane ciste epiglotisa.

U terapiji se primenjuju antibiotici širokog spektra u visokim dozama i kortikosteroidi parenteralnim putem, analgetici, nadoknada tečnosti zbog otežanog gutanja, oksigenoterapija i antipiretici. Potreban je stalni nadzor i praćenje bolesnika u bolničkim uslovima i blagovremena odluka o intubaciji ili traheostomiji. Bolest se povlači posle nekoliko dana, ali bolesnik treba da bude pod kontrolom naredne dve nedelje. Moguće komplikacije su apsces epiglotisa, perihondritis, prodor infekcije u parafarinksni prostor i medijastinum. Vakcinacijom protiv *Haemophilus influenzae* tip b moguće je smanjiti broj obolelih od epiglottitisa.

#### **4. Akutni laringotraheobronhitis (*Laryngotracheobronchitis acuta suffocans* - Jackson)**

Laringotraheobronhitis je zapaljenje sluznice larinksa, traheje i bronha s obilnim gustim sekretom, kašljem i gušenjem. Obično se javlja kod odojčadi i manje deca uzrasta do tri godine.

Uzročnik je virus (po pravilu virus parainfluenze), a gotovo uvek postoji bakterijska sekundarna infekcija.

Bolest se karakteriše otokom sluznice larinksa, a naročito traheje i bronha i stvaranjem gustog lepljivog sekreta koji se pretvara u kruste. U težim slučajevima mogu se razviti znaci opstrukcije disanja. U tom slučaju prisutan je inspiratorni stridor, kašalj u vidu "laveža psa", cijanoza. S otpadanjem krusta u lumen disajnog puta dolazi do naglog prekida disanja, sufokacije, po čemu je ovaj oblik zapaljenja dobio ime. Prisutni su opšti znaci zapaljenja: visoka temperatura tela, slabost i malaksalost. Kod deteta je prisutan suv kašalj, promuklost, otežano disanje, cijanoza, povišena temperatura tela.

Dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkom pregledu. Pregled deteta pomoću instrumenata može da potencira plač kod deteta i dovodi do otežanog disanja. Dijagnoza se postavlja laringotraheobronhoskopijom i fizikalnim pregledom pluća. Diferencijalno-dijagnostički dolazi u obzir subglotisni laringitis, epiglottitis, strano telo disajnih puteva i difterijski laringitis.

Lečenje je bolničko. Daju se antibiotici, kortikosteroidi, sekretolitici. Sprovodi se rehidracija i bronhoaspiracija. Davanje sedativa je kontraindikovano. Kada postoji teška opstrukcija disajnog puta, neophodna je traheostoma koja omogućava i efikasnu bronhoaspiraciju.

### **C. LARINGITISI KOD INFEKTIVNIH BOLESTI**

#### **1. Difterija larinksa (croup)**

Difterija larinksa je ređe primarna, a češće descendentna, sekundarna infekcija koja se širi iz ždrela. Sporadična je zbog obavezne vakcinacije protiv difterije. Uzročnik je *Corynebacterium diphtheriae*. Na sluznici larinksa se razvija hiperemija i edem a potom pseudomembrane odnosno fibrinske naslage, bez nekroze dubljih slojeva. Toksemija može da izazove oštećenje miokarda i periferne paralize mišića.

Zbog snažnog toksina koji bakterije proizvode u kliničkoj slici se javljaju opšti znaci intoksikacije, slabost, malaksalost, bledilo, povišena temperatura tela. Javlja se kašalj kao "lavež psa", promuklost, otežano disanje do inspiratornog stridora. Puls je slab i ubrzan.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, direktoskopije i mikrobiološke analize brisa ždrela.

Diferencijalno-dijagnostički dolazi u obzir akutni laringitis, strano telo disajnih puteva, *laringismus stridulus*, Džeksonov (Jackson) laringotraheobronhitis.

Potrebno je odmah dati antidifterijski serum, antibiotike, kardiotonike i kiseonik. Disajni put se obezbeđuje traheostomom.

#### **2. Laringitis kod drugih infektivnih bolesti**

U sklopu erizipela, tifusa, morbila mogu se razviti laringitisi. Laringitis predstavlja deo kliničke slike infektivne bolesti.

Simptomi i znaci od strane larinksa su kao kod akutnog laringitisa. Lečenje je kao kod akutnog laringitisa, s tim što je osnovno lečenje infektivne bolesti.

#### **AKUTNA ZAPALJENJA SLUZNICE TRAHEJE (TRACHEITIS ACUTA)**

Izolovana infekcija traheje se retko dešava, obično je u sklopu infekcije gornjih i donjih disajnih puteva.

Uzročnici su po pravilu virusi, ali mogu biti bakterije i gljivice. Mehanička iritacija zagađenog vazduha može biti uzrok lokalnih promena sluznice.

Klinička slika se manifestuje kašljem, retrosternalnim bolom, pojavom sekreta, dispneom.

U lečenju se primenjuje inhalaciona terapija, antibiotici, ekspektoransi i dosta tečnosti.

## ALERGIJSKA KIJAVICA I VAZOMOTORNA KIJAVICA J30

Rinitis predstavlja difuzni zapaljenski ili hiperreaktivni proces sluznice nosa prouzrokovan dejstvom infektivnih, alergijskih ili hiperreaktivnih faktora.

Zapaljenski procesi sluzokoze nosa su jedno od najčešćih inflamacionih stanja organizma jer je nos ulazno mesto organizma za brojne viruse, bakterije, gljivice i alergene prisutne u udahnutom vazduhu. Na osnovu toga, predložena je sledeća klasifikacija rinitisa:

### **I Infektivni**

- a) Akutni
- b) Hronični
- c) Atrofični

### **II Alergijski rinitis**

- a) Sezonski
- b) Perenijalni
- c) Profesionalni

### **III Hiperreaktivni rinitis**

- a) Idiopatski – vazomotorni rinitis
- b) Nealergijski sa eozinofilnim sindromom (NARES)
- c) Indukovan lekovima
- d) Profesionalni rinitis (može biti i alergijski)
- e) Hormonski
- f) Postinfektivni
- g) Emocionalni

## ALERGIJSKI RINITIS

**DEFINICIJA.** Alergijski rinitis je hronični inflamacioni proces sluznice nosa nastao kao posledica delovanja alergena.

**EPIDEMIOLOGIJA.** Poslednjih nekoliko decenija alergijski rinitis se javlja kao značajan zdravstveni i socijalno-ekonomski problem zbog stalno rastuće incidencije i velike prevalencije. Alergijski rinitis je najprevalentnija atopijska manifestacija, koja je samo deo spektra vrlo rasprostranjenih IgE posredovanih alergijskih bolesti i u stalnom je porastu poslednjih 50 godina. Od alergijskog rinitisa boluje 25-40% svetske populacije. Iako je dugo smatran trivijalnom bolešću, danas postoje brojne potvrde značaja alergijskog rinitisa kao hronične respiracione bolesti, pre svega zbog rastuće prevalencije, značajnog uticaja na kvalitet života, radnu sposobnost i produktivnost, velikih ekonomskih troškova i čestih komorbiditeta (bronhijalna astma, sinuzitis, nazalna polipoza, konjunktivitis).

Ekspanzija ovog oboljenja se objašnjava povećanom izloženošću populacije velikom broju uzročnih i provocirajućih faktora, za šta se okrivljuju promene u navikama, ishrani, životnoj i radnoj sredini. U faktore rizika za razvoj alergijskog rinitisa spadaju: atopijska konstitucija, pozitivna porodična anamneza o atopiji, pozitivan kožni prik (*prick*) test, serumski IgE veći od 100 IU/ml pre šeste godine života, izlaganje kućnim alergenima (životinjski alergeni, grinje).

### **KLASIFIKACIJA**

Alergijski rinitis se klasifikuje na osnovu nekoliko kriterijuma.

Prema ekspoziciji uzročnom alergenu:

- sezonski (izazvan različitim vrstama polena, polenska kijavica),
- perenijalni (izazvan alergenima koji postoje preko cele godine),
- profesionalni (izazvan alergenima na radnom mestu).

Prema dužini trajanja simptoma bolesti:

- intermitentni (simptomi traju manje od četiri dana nedeljno ili manje od četiri nedelje),
- perzistentni (simptomi traju duže od četiri dana nedeljno ili duže od četiri nedelje).

Prema intezitetu simptoma bolesti:

- blag (ne narušava kvalitet života)
- umeren, odnosno težak (izaziva poremećaj jednog ili više parametara kvaliteta života: poremećaj spavanja, poremećaj dnevne aktivnosti, sporta i rekreacije, problemi na radnom mestu ili u školi i pojava neprijatnih simptoma).

**ETIOPATOGENEZA.** Alergijski rinitis je po pravilu posredovan IgE antitelima odnosno pripada anafilaktičkom tipu hipersenzitivnih reakcija, što direktno utiče na izbor specifičnog alergološkog ispitivanja.

Uzročni antigeni prisutni u spoljašnjoj srednini najčešće su respiracioni (inhalacioni), ali mogu biti i nutricionisti. Danas se DNK - tehnikama mogu napraviti čiste alergenske determinante, ali se alergološka testiranja uglavnom vrše alergenskim ekstraktima koji sadrže niz različitih alergijskih supstancija.

Kod većine bolesnika, alergijski rinitis je atopijske prirode odnosno karakteriše ga postojanje genetske predispozicije za razvijanje IgE - zavisnih odgovora. Stoga treba očekivati pozitivnu porodičnu anamnezu atopije, kao i pozitivnu ličnu anamnezu u smislu manifestacije atopijskih oboljenja na različitim organima tokom života bolesnika (alergijski marš): atopijski dermatitis, alergija na hranu, alergijska astma dečjeg doba, alergijski rinitis i alergijska bronhijalna astma odraslog doba.

Značajno je da se ovaj imunološki poremećaj odvija u dve faze. U fazi senzibilizacije nema kliničkih simptoma ali postoje specifična IgE antitela vezana za mastocite i bazofile, koja se mogu dokazati *in vivo* i *in vitro* testovima. Faza klinički manifestne bolesti nastaje kroz čitav niz događaja u okviru ranih i kasnih reakcija i može kao krajnji ishod da rezultira stvaranjem hronične inflamacione osnove u zahvaćenim tkivima. Na svaku fazu alergijskog procesa usmerena je i odgovarajuća antialergijska preventiva i/ili terapija. Alergijska bolest gornjeg respiracionog trakta nastaje usled akutnog, rekurentnog ili hroničnog inflamacionog procesa u mukozu i može imati nekomplikovane i komplikovane forme. Alergijski rinitis je često udružen sa sledećim oboljenjima: sinuzitisom, nosnosinusnom polipozom, zapaljenskim procesima srednjeg uva, farinksa, larinksa i donjih disajnih puteva (bronhijalna astma).

**KLINIČKA SLIKA.** Alergijski rinitis se najčešće javlja kod školske dece i mladih odraslih osoba, a retka je pojava posle 65. godine života.

Sezonski alergijski rinitis se odlikuje pojavom simptoma u sezoni polena uzročnika, ali kod velikog broja bolesnika simptomi se nastavljaju i u postsezoni kao posledica nespecifičnih hiperreaktivnih reakcija i pridružene infekcije. Dominantni simptomi su svrab i hipersekrecija (svrab nosa, ždrela, oka, crvenilo konjunktiva, vodenasta nazalna rinoreja, suzenje), s tim što uvek postoji manji ili veći stepen nazalne opstrukcije.

Perenijalni (celogodišnji) rinitis karakteriše perzistencija simptoma tokom cele godine. Dominantni simptom je nazalna opstrukcija sa svim posledicama koje proističu iz hroničnog otežanog disanja na nos: rinogena glavobolja, anosmija, osećaj suvoće u ždrelo, zaglušenost ušiju i oslabljen sluh. Često nastaje bakterijska superinfekcija sluznice nosa i paranazalnih sinusa sa mukopurulentnom nazalnom sekrecijom i slivanjem sekreta u ždrelo.

Kod svih bolesnika sa alergijskim rinitisom mogu se javiti periorbitalni edemi očnih kapaka i simptomi donjih disajnih puteva (suv nadražajni kašalj, dispneja, disfonija). Kao opšti simptom kod većine bolesnika postoji hronični zamor. Temperatura tela je retko i neznatno povišena.

Nosna sluznica je bleđa i edematozna sa dosta bistrog sekreta, ali takođe može biti lividna ili crvena. Povremeno se sreću polipi u nosu. Klasično prisutna alergijska stigmata su transferzalne brazde u nadvršnoj regiji nosa, *facies adenoideae*, visoko i usko zasvođeno tvrdo nepce i malokluzija zuba.

Alergijska inflamacija uz nosnu sluznicu može zahvatiti sluznicu sinusa, uva, konjunktiva, farinksa, larinksa i bronha zbog čega se kliničkoj slici rinitisa može pridružiti klinička slika sinuzitisa, otitisa, konjunktivitisa, faringitisa, laringitisa i bronhijalne astme.

**DIJAGNOSTIKA.** Algoritam za dijagnostiku alergijskog rinitisa ima tri stepena odnosno faze, a svaki stepen ima jedan ili više metoda (parametara) od kojih su neki konstantni a drugi nekonstantni (Shema 1).

Konstantni metodi (parametri) su oni koji zajedno čine minimum dijagnostike potrebne za validno donošenje dijagnostičkih zaključaka i stoga moraju biti primenjeni kod svih bolesnika koji se podvrgavaju proceduri alergološke obrade u cilju utvrđivanja alergijskog rinitisa. Izuzetak predstavljaju medicinske kontraindikacije za primenu nekog od konstantnih metoda, koje mogu biti privremene i trajne. Privremene kontraindikacije mogu biti prevaziđene kada i ako se uslovi za njihovu primenu promene ili koriguju.

Primena nekonstantnih metoda (parametara) u algoritmu označeni sa  $\pm$  zavisi od medicinskih indikacija u svakom konkretnom slučaju, ali može biti uslovljena i tehničkim, ekonomskim i drugim faktorima.

Prvu fazu dijagnostike alergijskog rinitisa, čini alergološka anamneza. Ona ima za cilj da utvrdi simptome bolesti, identifikuje moguće uzročnike alergije, okidače i dobije podatke o atopiji. Simptomi inflamacije u regiji nosa i paranazalnih sinusa (svrab, kihanje, sekrecija, opstrukcija) su glavni za ovo oboljenje i treba ih smatrati konstantnim parametrom, dok simptomi od strane drugih regija (oko, uvo, farinks, larinks, bronhije) predstavljaju nekonstantne parametre. Simptomi bilo da su konstantni ili nekonstantni parametri, mogu se pojavljivati sezonski i perenijalno, intermitentno i perzistentno, a prema svom intenzitetu i uticaju na kvalitet života mogu biti blagi i umereni do teški. Anamnestička identifikacija uzročnika alergije i okidača zahteva otkrivanje okolnosti u kojima se simptomi bolesti pojavljuju ili pogoršavaju. Anamneza atopije uzima se za porodicu obolelog i za samog bolesnika.

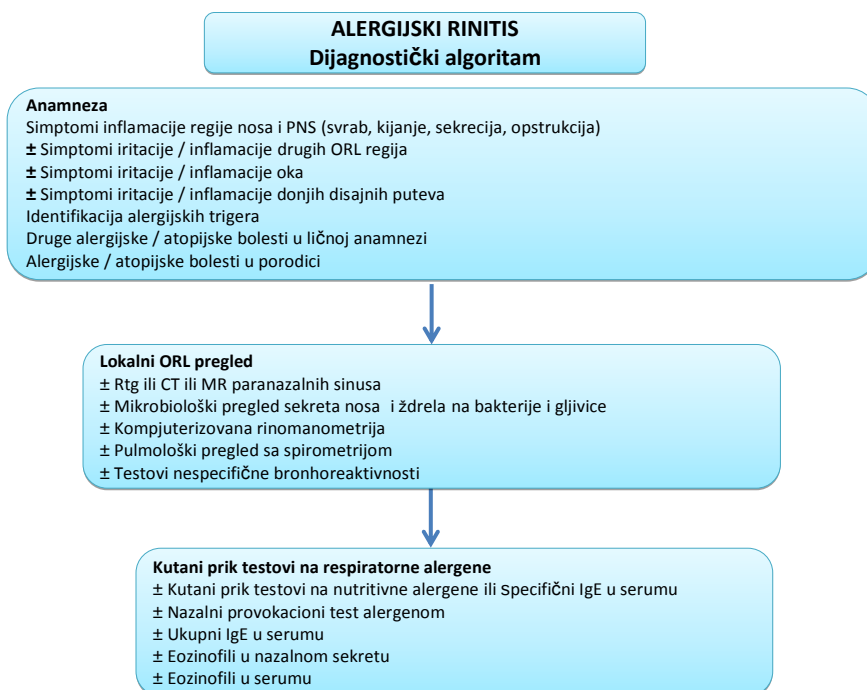
Drugu fazu dijagnostike čine klinički pregledi. Među kliničkim pregledima jedina konstantna metoda je lokalni otorinolaringološki pregled. U nekonstantne metode spadaju: radiološka dijagnostika regije nosa i paranazalnih sinusa (klasične radiografije, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca), mikrobiološki pregled sekreta nosa i ždrela na bakterije i mikoze, kompjuterizovana rinomanometrija, pulmološki pregled sa spirometrijom, testovi nespecifične bronhoreaktivnosti.

Prva i druga faza dijagnostike alergijskog rinitisa predstavljaju tzv. prethodnu verovatnoću alergije, koja se donosi na bazi kliničkih parametara.

Treća dijagnostička faza predstavlja specifično alergološko testiranje. U svim slučajevima (osim ako postoje medicinske kontraindikacije) konstantna metoda je kutani prik test na respiracione alergene, čija minimalna baterija sadrži alergene polena drveća, trava i korova i *Dermatophagoides pteronissinus*. Ako su rezultati ovog skrininga definitivno pozitivni ili definitivno negativni i ako su u skladu sa prethodnom verovatnoćom, dalja ispitivanja nisu neophodna.

Dodatna ispitivanja nekonstantnim metodama treće faze, potrebna su u sledećim slučajevima: kada postoji nesklad između prethodne verovatnoće i kutanog testa, kada je kutani test samo suspektno pozitivan, kada se kutani test ne može raditi (kožne promene, akutno izraženi simptomi bolesti, loše opšte stanje, povišena telesna temperatura, antialergijska i imunosupresivna terapija), kada se planira specifična imunoterapija.

U nekonstantne metode treće faze spadaju: kutani prik test na nutricionne alergene, grupna i pojedinačna specifična IgE-antitela u serumu, nazalni provokacioni test alergenom, ukupna IgE-antitela u serumu, eozinofili u nazalnom sekretu, eozinofili u serumu.



Šema 1. Dijagnostički algoritam za alergijski rinitis

**TERAPIJA.** Terapija alergijskog rinitisa zavisi od vrste alergena uzročnika, intenziteta i trajanja simptoma i postojanja komorbiditeta. Lečenje može biti specifično usmereno prema uzročniku (mere izbegavanja alergena i alergen specifična imunoterapija) i nespecifično (mere izbegavanja provokirajućih faktora, medikamentska i hirurška terapija).

U nekim oblicima alergijskog rinitisa kao što su slučajevi alergije na hranu ili slučajevi ukrštene reaktivnosti u sindromu polen - hrana (oralna alergija), izbegavanje uzročnog alergena hrane je jedini potreban oblik lečenja. Postoje razrađeni programi zaštite od inhalacionih alergena, koji mogu značajno da smanje ekspoziciju, pogotovo na alergene zatvorenih prostora.

Medikamentnom terapijom mogu se kontrolisati simptomi oboljenja kod većine bolesnika.

Kod intermitentnih blagih formi alergijskog rinitisa koje ne narušavaju kvalitet života, lekovi izbora su oralni antihistaminici ili kromoni ili antagonisti receptora leukotrijena (antileukotrijeni), redosled nije obavezan [Tabela 9 i 10]. Nekonstantni medikamenti su dekongestivi ili okularni preparati (Shema 2 i 3) [Tabela 2, 9 i 10].

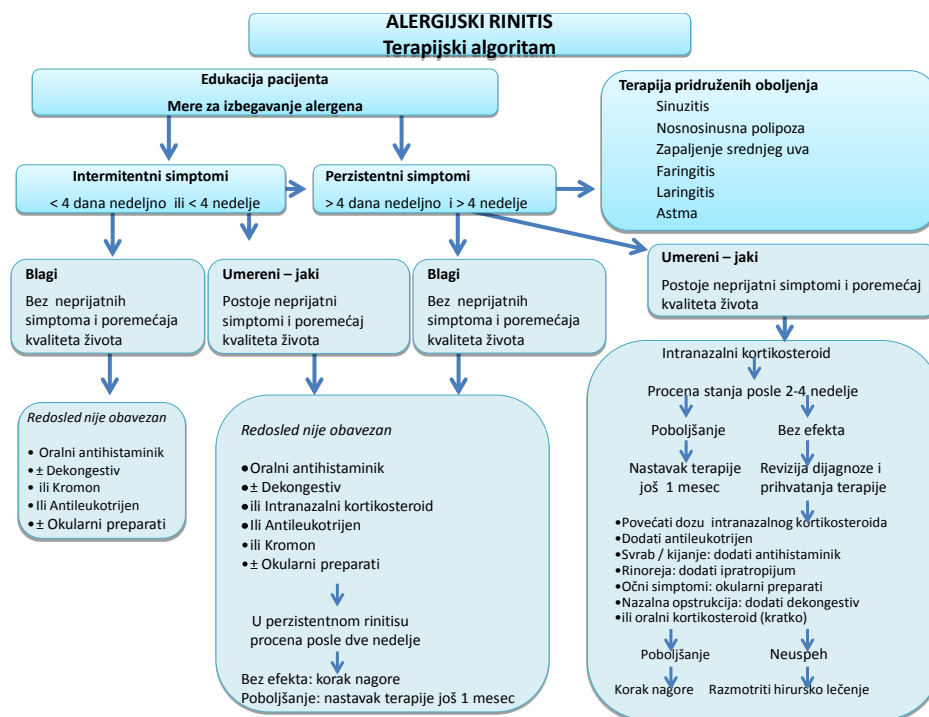
Kod intermitentnih umerenih do jakih formi i kod perzistentnih blagih formi alergijskog rinitisa, kod kojih postoje neprijatni simptomi i poremećaj kvaliteta života, pored lekova za intermitentne blage forme,

uključuju se lokalni kortikosteroidi kao jedna od mogućih formi konstantnih medikamenata [Tabela 10]. Ni ovde redosled nije obavezan. Kod perzistentne blage forme, efekat terapije treba proceniti posle dve nedelje. Ukoliko je uspešna nastavlja se još mesec dana, a ukoliko nije zamenjuje se drugim konstantnim lekom. Kod perzistentnih umerenih do jakih formi alergijskog rinitisa, kod koga postoje neprijatni simptomi i poremećaj kvaliteta života, intranazalni kortikosteroidi su lekovi prvog izbora [Tabela 10]. Efekta terapije se procenjuje posle dve do četiri nedelje.

Ukoliko je uspešna nastavlja se još mesec dana. Ukoliko je bez efekta, treba revidirati dijagnozu i prihvatanje terapije. Ako se dijagnoza potvrdi, povećati dozu lokalnog kortikosteroida i dodati antileukotrijen (montelukast) uz ostalu simptomatsku terapiju: kod svraba i kihanja dati antihistaminike, kod rinoreje dodati ipratropijum, kod očnih simptoma dodati okularne preparate, kod nazalne opstrukcije dodati dekonjestant ili kratko oralni kortikosteroid [Tabela 2, 9 i 10]. Ukoliko dođe do poboljšanja mogu se postepeno isključivati lekovi u zavisnosti od vrste simptoma s tim da se zadrži terapija lokalnim kortikosteroidom.

Ako medikamento lečenje ne dovede do zadovoljavajućeg poboljšanja treba razmotriti hirurško lečenje, koje predstavlja nekonstantnu metodu lečenja alergijskog rinitisa. Najčešću indikaciju predstavlja neophodnost rekanalizacije disajnog puta, a najčešće primenjene vrste operacija su funkcionalna septoplastika i mukotomija donjih konhi.

Alergen specifična imunoterapija je nekonstantni metod lečenja alergijskog rinitisa, ali se razmatra kod svih oblika ovog oboljenja, sem kod intermitentnih blagih, pod uslovom da su u pitanju hipersenzitivne reakcije I tipa na alergene polena i/ili grinja. Selektuju se pretežno deca i mlade odrasle osobe koje ne reaguju povoljno na mere izbegavanja alergena i medikamentno lečene, kod kojih postoji duga sezona uzročnog alergena i udruženost sa alergijskim reakcijama donjih disajnih puteva ili neka druga hronična udružena bolest alergijskog ili nealergijskog tipa (sinuzitis, otitis, faringitis, laringitis). Za odluku o imunoterapiji potrebno je uraditi nazalni provokacioni test alergenom ili in vitro test na specifična IgE-antitela.



Šema 2. Terapijski algoritam za alergijski rinitis

**LEKOVI**  
 H1 blokatori – antihistaminici za oralnu primenu: desloratadin, levocetirizin, loratadin, cetirizin  
 H1 blokatori intranazalni i okularni: azelastin, *levokabastin*  
 Dekongestivi intranazalni: nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin, fenilefrin, pseudoefedrin  
 Intranazalni kortikosteroidi: **mometazon furoat**, **flutikazon furoat**, flutikazon propionat, **beklometazon dipropionat**  
 Antagonisti receptora leukotrijena: montelukast  
 Kromoni - stabilizatori mastocita: natrijum kromoglikat, *nedokromil*  
 Oralni kortikosteroidi: prednizon  
 Intranazalni antiholinergici: *ipratropijum-bromid*

**LEGENDA**  
*nema u Srbiji*  
**na pozitivnoj listi**  
 na negativnoj listi

Šema 3. Lekovi u terapiji alergijskog rinitisa



## VAZOMOTORNI RINITIS (IDIOPATSKI RINITIS)

**DEFINICIJA:** Nealergijski neinfektivni perenijalni rinitis (NANIPER), tzv. vazomotorni rinitis, predstavlja heterogenu grupu hiperreaktivnih rinitisa sa hroničnim nosnim simptomima koji nisu imunološki niti infektivni po poreklu i nisu vezani za nosnu eozinofiliju.

**ETIOLOGIJA:** Pretpostavljeni etiološki faktor je disbalans autonomnog nervnog sistema čiji uzrok ne može biti otkriven. U najvećem broju slučajeva nastaje predominacija parasimpatikusa i snižen prag reaktivnosti sluznice nosa na niz fizioloških i nefizioloških činilaca spoljašnje i unutrašnje sredine.

**KLINIČKA SLIKA:** U kliničkoj slici ispoljenji su otežano disanje na nos, postnazalna drenaža, rinoreja i kihanje nepoznate etiologije. Simptomi nastaju zbog okidača iz sredine kao što je prašina, dim cigarete, iscrpljenost, promena temperature i vlažnosti vazduha, jaki parfemi i rastvori. Treba isključiti druge uzroke rinitisa pre nego što se proglasi idiopatskim.

Osobe sa vazomotornim rinitisom mogu se svrstati u dve grupe:

- a) pacijenti koji imaju rinoreju,
- b) pacijenti kod kojih dominira kongestija nosa, otežano disanje na nos i neznatna rinoreja.

**DIJAGNOZA:** Postavlja se metodom isključivanja svih drugih formi rinitisa (anamneza, ORL pregled, radiografski pregled paranazalnih sinusa, mikrobiološki pregled sekreta gornjeg respiratornog trakta, alergološka dijagnostika, pregled nazalnog sekreta na eozinofile, testovi nespecifične kutane i nazalne reaktivnosti).

**TERAPIJA:** oralni antihistaminici mogu imati povoljan efekat do određenog stepena, zahvaljujući svom antiholinergičkom efektu [Tabela 9]. Takođe je opravdana primena antiholinergika (ipratropijum bromid) i povremeno ali kratkotrajno simpatikomimetskih lekova, uglavnom oralnim putem [Tabela 2].

Nekoliko terapijskih postupaka (farmakološki, nekonvencionalni, hirurški) se koriste za idiopatski nealergijski rinitis. Intranazalni antiholinergici (ipratropijum bromid) mogu biti korisni kod pacijenata s nazalnom sekrecijom kao dominantnim simptomom, a nazalne dekongestive treba izbegavati ili ograničiti na deset dana [Tabela 2]. Azelastin, u obliku nazalnog spreja, je efikasniji u odnosu na placebo kod većine pacijenata za sledeće simptome i znake: rinoreja, postnazalno slivanje sekreta, kihanje i nazalna kongestija [Tabela 9]. Kontroverzna su mišljenja oko rezultata lečenja vazomotornog rinitisa primenom intranazalnog kortikosteroida [Tabela 10].

Kod pacijenata koji ne reaguju na lečenje nazalnim kortikosteroidima u lečenju treba primeniti nekonvencionalnu terapiju: srebro nitrat, botulinski toksin, posebno intranazalni kapsaicin. Studije obolelih od NANIPER su pokazale da intranazalni kapsaicin dovodi do značajnog i dugoročnog smanjenja kliničkog skora prikazanog na vizuelno analognoj skali (VAS), u poređenju sa placebom. U drugoj studiji, lečenje jednom dnevno tokom pet nedelja intranazalnim kapsaicinom je takođe pokazalo značajno poboljšanje svih simptoma tokom šestomesečnog perioda praćenja kod pacijenata koji boluju od teškog hroničnog nealergijskog rinitisa a koji u terapiji dugotrajno koriste nazalne vazokonstriktorne lekove. U slučajevima gde postoji hipertrofija donje nosne školjke, hirurška intervencija redukcije veličine školjke različitim tehnikama se pokazala uspešnom. Neurektomija n. vidianusa hirurškim putem je pokazala različit stepen uspešnosti u otklanjanju nazalnih simptoma.

Tabela 1. Analgoantipiretici

| MKB10<br>Šifra               | Generički<br>naziv leka | Farmaceutski oblik                                                                                                                                       | Dnevna doza                                                                                                                                    | Trajanje<br>terapije |
|------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| H60<br>H65<br>H66<br>J00-J04 | Ibuprofen               | tabl. 200mg***<br>tabl. 400mg, tabl. 600mg<br>caps. 200mg*, caps. 400mg***<br>granule za oralni rastvor: 200mg***<br>granule za oralni rastvor: 400mg*** | Odrasli i deca iznad 12 god.: 200-400mg na 4-6 sati, Max. 1,2g dnevno.                                                                         | po potrebi           |
|                              |                         | sirup: (100mg/ 5ml) 100ml                                                                                                                                | Deca: 1-2 god.: 3-4 x 50mg (2,5ml), 3-7 god.: 3-4 x 100mg (5 ml), 8-12 god.: 3-4 x 200mg (10 ml).                                              |                      |
|                              | Paracetamol             | tabl. 500mg***                                                                                                                                           | Odrasli: 0,5g-1g na 4 sata, prema potrebi, Max. 4g dnevno.                                                                                     | po potrebi           |
|                              |                         | sirup: (120mg/ 5ml) 100ml<br>oralni rastvor: (30mg/ml) 90ml                                                                                              | Deca: Max. 4 doze u 24 sata, u razmaku od 4-6 sati: 1-4 x 60-120mg (2 meseca-1 god.), 1-4 x 120-240mg (1-6 god.), 1-4 x 240-500mg (6-12 god.). |                      |
|                              |                         | prašak za oralni rastvor: 600mg/5g***                                                                                                                    | Odrasli i deca iznad 12 god.: 600mg na 6-8 sati, Max.2,4g dnevno<br>Deca: 10-12 god.: 600mg na 8 sati, Max. 1,8g dnevno.                       |                      |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 2. Dekongestivi

| MKB 10 Šifra                           | Generički naziv leka            | Farmaceutski oblik                                                        | Dnevna doza                                                                                | Trajanje terapije |
|----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| H65<br>H66<br>J00<br>J01<br>J04<br>J30 | Nafazolin***                    | kapi za nos, rastvor (0,1%) 10ml                                          | Odrasli i deca iznad 12 god. (0,1% rastvor): 2-4 kapi na 3-4 sata.                         | 5 dana            |
|                                        |                                 | kapi za nos, rastvor (0,05%) 10ml                                         | Deca iznad 6 god. (0,05% rastvor): 2-4 kapi na 3-4 sata.                                   |                   |
|                                        | Oksimetazolin***                | kapi za nos, rastvor (0,05%) 10ml<br>sprej za nos, rastvor (0,05%) 10ml   | Odrasli i deca iznad 7 god.: 2-3x1-2 kapi ili sprej doze.                                  |                   |
|                                        |                                 | kapi za nos, rastvor (0,025%) 10ml<br>sprej za nos, rastvor (0,025%) 10ml | Deca 1-7 god.: 2-3x 1-2 kapi ili sprej doze.                                               |                   |
|                                        | Ksilometazolin hlorid****       | kapi za nos, rastvor (0,1%) 10ml<br>sprej za nos, rastvor (0,1%) 10ml     | Odrasli i deca iznad 12 god. (0,1% rastvor): 2-3 x 2-3kapi ili sprej doze u svaku nozdrvu. | 3-5 dana          |
|                                        |                                 | kapi za nos, rastvor (0,05%) 10ml<br>sprej za nos, rastvor (0,05%) 10ml   | Deca 2-12 god. (0,05% rastvor): 1-2 x 1-2 kapi ili sprej doze u svaku nozdrvu.             |                   |
|                                        | Fenilefrin, trimazolin***       | kapi za nos, rastvor: (0,1%+0,15%) 10ml                                   | Odrasli i adolescenti: 4 x 1-3 kapi u obe nozdrve.                                         | 5 dana            |
|                                        |                                 | kapi za nos, rastvor: (0,05%+0,05%) 10ml                                  | Deca 2-5 god.: 3x2 kapi u obe nozdrve.                                                     |                   |
|                                        | Ibuprofen, pseudoefedrin*       | film tabl. (200mg+30mg)                                                   | Odrasli i deca preko 12 god.: 1 tabl. na 6 sati ili 2 tabl. na 8 sati.                     |                   |
|                                        |                                 | sirup: (100mg+30mg)/5ml 100ml                                             | Deca: 3x2,5 ml sirupa (2-6 god.), 3x 5ml (6-12 god.)                                       |                   |
| J04<br>J30                             | Loratadin, pseudefedrin sulfat* | tabl. 5mg+120mg                                                           | Odrasli i deca iznad 12 god.: 2x1 tabl.                                                    | 10 dana           |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

\*Nije registrovan u Srbiji

Tabela 3. Topikalni preparati (antibiotici i antimikotici)

| MKB10 Šifra | Generički naziv leka                         | Farmaceutski oblik                                                 | Dnevna doza                                     | Trajanje terapije                  |
|-------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|
| H60, H66    | Ofloksacin                                   | kapi za oči/uši, rastvor (0,3%) 10ml                               | Odrasli: 2x10 kapi<br>Deca od 3. god.: 2x5 kapi | 7-10 dana (H60)<br>7-14 dana (H66) |
|             | Ciprofloksacin                               | kapi za oči, rastvor (0,3%) 5ml                                    | 2 x 4 kapi                                      |                                    |
| H60         | Tirotricin, prednizolon, tetrakain hlorid*   | kapi za uvo, rastvor (0,01%+0,1%+1%) 10ml                          | 5-6 x 5-6 kapi                                  | 7-10 dana                          |
|             | Deksametazon, neomicin                       | kapi za oči/uši, rastvor:<br>(0,1%+0,35%) 5ml<br>(0,1%+0,35%) 10ml | 2-3 x 3-4 kapi                                  |                                    |
|             | Gentamicin sulfat                            | kapi za oči, rastvor (0,3%) 10ml                                   | 2 x 4 kapi                                      |                                    |
|             | Betametazon, klotrimazol, gentamicin sulfat* | krem (0,05%+1%+0,1%)<br>mast (0,05%+1%+0,1%)                       | 2x dnevno                                       |                                    |
|             | Klotrimazol***                               | krem 1% 20g                                                        |                                                 |                                    |
|             | Nistatin***                                  | mast 0,1 Mij/1g 5g<br>mast 0,1 Mij/1g 20g                          |                                                 |                                    |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Nije na Listi lekova

Tabela 4. Sekretolitici

| MKB10<br>Šifra | Generički naziv<br>leka | Farmaceutski oblik                               | Dnevna doza                                                                  | Trajanje<br>terapije                |
|----------------|-------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| J01<br>J04     | Acetilcistein***        | tabl. 100mg<br>tabl. 200mg<br>tabl. 600mg        | Odrasli i deca iznad 7 god.: 2-3 x 200mg ili 1 x 600 mg.                     | 10 dana,<br>po<br>potrebi i<br>duže |
|                |                         | granule za oralni rastvor:<br>100mg<br>200mg     | Deca: 2 x 100mg (do 2 god.), 3 x 100mg (2-7 god.), 2x200mg (7-14 god.).      |                                     |
|                |                         | prašak za oralni rastvor:<br>100 mg<br>200 mg    | Deca: 2-3 x 50mg (do 2 god.), 2-3 x 100mg (2-5 god.), 2 x 200mg (6-14 god.). |                                     |
|                | Bromheksin<br>hlorid*** | tabl. 8mg                                        | Odrasli i deca iznad 12 god.: 3 x 8mg.                                       |                                     |
|                |                         | sirup: (4mg/ 5ml) 200ml                          | Deca: 3 x 2mg (2-4 god.), 2 x 4mg (4-6 god.), 3 x 4mg (6-12 god.).           |                                     |
|                | Karbocistein***         | caps. 375mg                                      | Odrasli: 3 x 750mg (početna doza), zatim 2 x 750mg (doza održavanja).        |                                     |
|                |                         | sirup:<br>(25 mg/ml) 100 ml<br>(50 mg/ml) 100 ml | Deca: 4 x 62,5-125mg (2-5 god.), 3 x 250mg (5-12 god.).                      |                                     |
|                | Ambroksol<br>hlorid***  | tabl. 30mg<br>tabl. 60mg                         | Odrasli i deca iznad 12 god.: 2-3 x 30mg, Max. 120mg dnevno.                 |                                     |
|                |                         | sirup: (15mg/5ml) 100 ml                         | Deca: 2x 7,5mg (do 2 god.), 3 x 7,5mg (2-5 god.), 2-3 x 15mg (6-12 god.).    |                                     |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 5. Antibiotici iz grupe penicilina

| MKB10 Šifra                   | Generički naziv leka                     | Farmaceutski oblik                                                                  | Dnevna doza                                                                                          | Trajanje terapije                           |
|-------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| H60<br>H65<br>H66<br>J00-J04  | Amoksisicilin                            | caps. 250mg<br>caps. 500mg                                                          | Odrasli i deca iznad 12 god.: 250-750mg na 8 sati, Max. 6g dnevno.                                   | 7-10 dana (H60, H65, J00, J02-J04)          |
|                               |                                          | tabl. 500mg<br>tabl. 1000mg                                                         | Odrasli i deca iznad 12 god: 0,5 g-3 g dnevno podeljeno u 2-4 doze, Max. 6g dnevno.                  |                                             |
|                               |                                          | prašak za oralnu suspenziju (250mg/5ml) 100ml                                       | Deca: 62,5mg na 8 sati (do 1 god.), 125mg na 8 sati (1-4 god.), 250mg na 8 sati (5-12 god.).         | 7-14 dana (H66, J01)                        |
|                               |                                          | prašak za oralnu suspenziju (500mg/ 5ml) 60ml i 100ml                               | Deca: 25 -50mg/kg (Max. 60mg/kg) dnevno podeljeno u 2-4 doze.                                        |                                             |
| H60†<br>H65<br>H66<br>J00-J04 | Amoksisicilin, klavulanska kiselina      | tabl. (250mg+125mg)<br>tabl. (500mg+125mg)                                          | Odrasli i deca iznad 12 god.: 250-500 mg na 8 sati.                                                  | 7-10 dana (H65, J00, J02-J04)               |
|                               |                                          | tabl. (875mg+125mg)                                                                 | Odrasli i deca iznad 40kg: 875mg na 12 sati.                                                         |                                             |
|                               |                                          | prašak za oralnu suspenziju: (125mg+31,25mg)/5ml 100 ml<br>(250mg+62,5mg)/5ml 100ml | Deca: 62,5mg na 8 sati (do 1 god.), 125-250mg na 8 sati (1-6 god.), 250-500mg na 8 sati (6-12 god.). | 7-14 dana (H66, J01)                        |
|                               |                                          | prašak za oralnu suspenziju: (400mg+57 mg)/5ml 70 ml, 140ml                         | Deca iznad 3 meseca: 25-45mg/kg podeljeno u 2 doze.                                                  |                                             |
| J00-J04                       | Fenoksimetil penicilin                   | tabl. 0,6Mij,<br>tabl. 1,2Mij                                                       | Odrasli i deca iznad 7 god.: 1,2Mij na 8 sati.                                                       | 7-10 dana (J00, J02-J04)<br>7-14 dana (J01) |
|                               |                                          | prašak za oralnu suspenziju (0,3Mij/ 5ml) 150 ml                                    | Deca do 3 god.: 0,15-0,3Mij na 8 sati.<br>Deca 3-7 god.: 0,3-0,6Mij na 8 sati.                       |                                             |
| H60<br>H65<br>H66<br>J01-J04  | Benzilpenicilin, prokain benzilpenicilin | Prašak za suspenziju za inj. im: 0,8 Mij                                            | Odrasli: 1,6 Mij dnevno.<br>Deca: 0,4 Mij dnevno (do 7 god.), 0,8 Mij (iznad 7 god).                 | 7-10 dana                                   |

† Nije registrovan za datu dijagnozu,

Tabela 6. Antibiotici iz grupe cefalosporina

| MKB10<br>Šifra                            | Generički<br>naziv leka         | Farmaceutski oblik                                                        | Dnevna doza                                                                                                     | Trajanje<br>terapije                     |           |
|-------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------|
| H60†<br>H65†<br>H66†<br>J00-J04           | Cefaleksin                      | caps. 250mg                                                               | Odrasli: 250mg na 6 sati, Max. 6g dnevno.                                                                       | 7-14 dana<br>(H66, J01)                  |           |
|                                           |                                 | caps. 500mg                                                               | Odrasli: 500mg na 8-12 sati, Max. 6g dnevno.                                                                    |                                          |           |
|                                           |                                 | granule za oralnu suspenziju: (250mg/5ml)<br>100ml                        | Deca: 25-50mg/kg (izuzetno 100mg/kg) dnevno, u 2-3 doze,<br>Max. 4g dnevno.                                     |                                          |           |
| H60†<br>H65†H66<br>J00-J04†               | Cefprozil<br>monohidrat         | tabl. 500mg*                                                              | Odrasli: 500mg na 24 sata.                                                                                      | 7-10 dana<br>(H60, H65,<br>J00, J02-J04) |           |
|                                           |                                 | granule za oralnu suspenziju: (250mg/ 5ml)<br>60ml                        | Deca 6 meseci-12 god.: 20mg/kg dnevno, 7,5-15mg/kg na 12<br>sati (akutno zapaljenje srednjeg uva).              |                                          |           |
| H66<br>H65†<br>J01†                       | Cefiksim                        | tabl. 400mg                                                               | Odrasli: 200mg na 12 sati ili 400mg 1x dnevno.                                                                  | 7-10 dana                                |           |
|                                           |                                 | granule za oralnu suspenziju<br>(100mg/ 5ml) 60 ml<br>(100mg/ 5ml) 100 ml | Deca: 4mg/kg na 12 sati ili 8mg/kg jednom dnevno.                                                               |                                          |           |
|                                           | Cefpodoksim                     | tabl. 100mg, tabl. 200mg                                                  | Odrasli: 2x 100-200mg.                                                                                          |                                          |           |
|                                           |                                 | prašak za oralnu suspenziju 64,8 g (40mg/ 5ml)                            | Deca: na 12 sati: 4mg/kg (15 dana- 6 meseci), 40mg (6<br>meseci-2 god.), 80mg (3-8 god.), 100mg (preko 9 god.). |                                          |           |
| H60<br>H65<br>H66<br>J01<br>J04           | Ceftriakson-<br>STAC**          | Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 0,25g                               | Odojčad i deca do 12 god: 20-80mg/kg dnevno podeljeno u 2<br>doze, Max. 2g dnevno. Neonatusi: Max. 50 mg/kg.    |                                          | 7-10 dana |
|                                           |                                 | Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 0,5g                                | Odrasli i deca iznad 12 god: 1-2 g dnevno, Max 2 g na 12 sati<br>iv inf.                                        |                                          |           |
|                                           |                                 | Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 1g                                  |                                                                                                                 |                                          |           |
|                                           |                                 | Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 2g                                  |                                                                                                                 |                                          |           |
|                                           | Cefotaksim-<br>STAC             | Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 0,5g                                | Novorođenčad: 50 mg/kg dnevno podeljeno u 2- 4<br>doze. Deca: 100-150mg/kg dnevno podeljeno u 2-4 doze.         |                                          |           |
|                                           |                                 | Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 1g                                  | Odrasli i deca iznad 12 god.: 1-2g na 8-12 sati, Max 12g<br>dnevno.                                             |                                          |           |
|                                           |                                 | Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 2g                                  |                                                                                                                 |                                          |           |
|                                           |                                 | Ceftazidim-<br>STAC                                                       | Prašak za rastvor za im iv/inj./ inf.: 0,5g                                                                     |                                          |           |
| Prašak za rastvor za im iv/inj./ inf.: 1g | Odrasli: 500mg-2g na 8-12 sati. |                                                                           |                                                                                                                 |                                          |           |

\* Nije na listi lekova,

† Nije registrovan za datu dijagnozu

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

Tabela 7. Antibiotici iz grupe makrolida

| MKB10<br>Šifra          | Generički naziv<br>leka | Farmaceutski oblik                                                                                                 | Dnevna doza                                                                                                                                                                       | Trajanje<br>terapije                |
|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| H65<br>H66<br>J00-J04   | Azitromicin             | tabl. 125mg, tabl. 250mg, tabl. 500mg<br>caps. 250mg                                                               | Odrasli i deca iznad 45kg: 500mg dnevno 3 dana ili 1x500mg prvi dan, zatim 1x250mg naredna 4 dana.                                                                                | 3-5 dana                            |
|                         |                         | prašak za oralnu suspenziju:<br>(100mg/ 5ml) 20ml                                                                  | Deca: 100mg dnevno (10-14kg), 200mg dnevno (15-25kg), 300mg dnevno tokom 3 dana (26-35kg), 400mg dnevno tokom 3 dana (36-45kg).                                                   | 3 dana                              |
|                         |                         | prašak za oralnu suspenziju:<br>(200mg/ 5ml) 15ml<br>(200mg/ 5ml) 20ml<br>(200mg/ 5ml) 30ml<br>(200mg/ 5ml) 37,5ml |                                                                                                                                                                                   |                                     |
|                         |                         | granule sa produženim oslobađanjem za oralnu suspenziju 2g/60ml                                                    | Odrasli i adolescenti iznad 16 god.: 2 g (60ml) jednokratno.                                                                                                                      | Jedan dan                           |
|                         |                         |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                   |                                     |
| H65†<br>H66†<br>J00-J04 | Eritromicin             | tabl. 250mg                                                                                                        | Odrasli i deca iznad 8 god.: 250mg na 6 sati ili 0,5g na 12 sati, Max. 4g dnevno.                                                                                                 | 7-14 dana<br>(H66, J01)             |
|                         |                         | tabl. 500mg                                                                                                        | Odrasli i deca iznad 8 god.: 500mg na 6 sati ili 1g na 12 sati, Max. 4g dnevno.                                                                                                   | 7-10 dana<br>(H65, J00,<br>J02-J04) |
|                         |                         | granule za oralnu suspenziju<br>(125mg/ 5ml) 100ml                                                                 | Deca: 125mg na 6 sati (do 2 god.).                                                                                                                                                |                                     |
|                         |                         | granule za oralnu suspenziju<br>(250mg/ 5ml) 100ml                                                                 | Deca: 250mg na 6 sati (2-8 god.).                                                                                                                                                 |                                     |
| H65<br>H66<br>J00-J04   | Klaritromicin           | tabl. 250mg, tabl. 500mg                                                                                           | Odrasli i deca iznad 12 god.: 250-500mg na 12 sati.                                                                                                                               | 7-10 dana<br>(H65, J00,<br>J02-J04) |
|                         |                         | granule za oralnu suspenziju (125mg/ 5ml) 60ml                                                                     | Deca: 7,5mg na 12 sati (ispod 8kg), 62,5mg(2,5ml) na 12 sati (8-11kg), 125mg (5ml) na 12 sati (12-19kg), 187,5mg (7,5ml) na 12 sati (20-29kg), 250mg (10ml) na 12 sati (30-40kg). | 7-14 dana<br>(H66, J01)             |

\*Nije na Listi lekova

† Nije registrovan za datu dijagnozu



Tabela 8. Antibiotici iz grupe hinolona i linkozamida

| MKB10<br>Šifra           | Generički naziv<br>leka | Farmaceutski oblik                                                     | Dnevna doza                                                                                                                                                | Trajanje terapije       |
|--------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| H60†<br>H66              | Ciprofloksacin          | tabl. 250mg<br>tabl. 500mg<br>tabl. 750mg*                             | Odrasli: 250-750mg na 12 sati                                                                                                                              | 7-14 dana               |
|                          |                         | rastvor za inf. 100mg/ 10ml<br>rastvor za inf. 100mg/ 50ml             | Odrasli: 100-400mg na 12 sati                                                                                                                              |                         |
| H60<br>H66<br>J02<br>J03 | Klindamicin             | caps. 150mg                                                            | Odrasli: 150-300mg, izuzetno 450mg na 6 sati.                                                                                                              | 7-14 dana (H60,<br>H66) |
|                          |                         | tabl. 300mg<br>tabl. 600mg                                             |                                                                                                                                                            | 7-10 dana (J02,<br>J03) |
|                          |                         | Rastvor za im inj./inf. 300mg/2ml<br>Rastvor za im inj./inf. 600mg/4ml | Odrasli : 0,6-2,7g dnevno podeljeno u 2-4 doze.<br>Novorođenčad: 15-20mg/kg dnevno, podeljeno u 3-4 doze.<br>Deca: 15-40mg/kg dnevno podeljeno u 3-4 doze. |                         |

\* Nije na listi lekova,

† Nije registrovan za datu dijagnozu

Tabela 9. Antihistaminici i antagonisti receptora leukotrijena (antileukotrijeni)

| MKB 10 Šifra                | Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                                        | Dnevna doza                                                                                                                                | Trajanje terapije                                                                                |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| J00†<br>J01†<br>J04†<br>J30 | Desloratadin***      | tabl. 5mg                                                 | Odrasli i deca iznad 12 god: 1x5mg.                                                                                                        | Do 2 nedelje (J00, J04)                                                                          |
|                             |                      | oralni rastvor:<br>(0,5mg/ml) 60ml<br>(0,5mg/ml) 150ml    | Deca: 1-5 god.: 1,25mg (2,5ml) dnevno, 6-11 god.: 2,5mg (5 ml) dnevno.                                                                     |                                                                                                  |
|                             | Levocetirizin***     | tabl. 5mg                                                 | Odrasli i deca iznad 6 god: 1x5 mg.                                                                                                        |                                                                                                  |
|                             |                      | oralni rastvor:<br>(0,5 mg/ml) 75 ml<br>(0,5 mg/ml) 200ml | Deca: 2-6 god: 2 x 1,25mg (2,5 ml).                                                                                                        |                                                                                                  |
|                             | Loratadin***         | tabl. 10 mg                                               | Odrasli i deca iznad 6 god.: 1x10mg (kod insuficijencije jetre 1x5mg).                                                                     | Intermitentni alergijski rinitis: 4-6 meseci, perzistenti alergijski rinitis: do 12 meseci (J30) |
|                             |                      | oralna suspenzija (5mg/5ml) 120 ml                        | Deca: 2-5 god, Max. 5mg dnevno.                                                                                                            |                                                                                                  |
|                             | Cetirizin hlorid***  | tabl. 10mg                                                | Odrasli i deca iznad 6 god.:1x10mg ili 2x5mg                                                                                               |                                                                                                  |
|                             |                      | sirup (5mg/5ml) 200 ml                                    | Odrasli i deca iznad 12 god.: 1x 5mg<br>Deca: 2-6god.:1x5mg                                                                                |                                                                                                  |
|                             | Azelastrin hlorid*** | sprej za nos (1mg/ml) 10 ml                               | Odrasli i deca iznad 5 god.: 2x1 sprej dozu u svaku nozdrvu                                                                                | Do 4 nedelje (J30)                                                                               |
|                             |                      | kapi za oči (0,5mg/ml) 6ml                                | Odrasli i deca iznad 4 god.: 2-4x1 kap u oba oka                                                                                           | Najmanje 6 nedelja (J30)                                                                         |
| J30†                        | Montelukast          | tabl. 10mg<br>tabl. za žvakanje: 4mg, 5mg<br>granule 4mg  | Odrasli i deca iznad 15 god.: 10mg<br>Deca 6 meseci-6 god.: 4mg (tabl. za žvakanje ili granule). Deca: 6-14 god.: 5mg (tabl. za žvakanje). | Od 3-6 meseci                                                                                    |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

† Nije registrovan za datu dijagnozu

Tabela 10. Kortikosteroidni lekovi (topikalni i sistemski) i stabilizatori mastocita (kromoglikat)

| MKB10 Šifra    | Generički naziv leka     | Farmaceutski oblik                                                | Dnevna doza                                                                                                                                                                              | Trajanje terapije                                                                                                   |
|----------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| J01<br>J30     | Mometazon furoat         | Sprej za nos, suspenzija: (50µg/dozi) 18g/140 doza                | Odrasli i deca iznad 12 god.: po 2 doze u svaku nozdrvu ujutru, po potrebi smanjiti dozu na pola, Max. 400µg (4 doze u svaku nozdrvu). Deca: 6-11 god: po 1 doza u svaku nozdrvu ujutru. | 1 mesec (J01)                                                                                                       |
|                | Flutikazon furoat        | Sprej za nos, suspenzija: (27,5µg/dozi) 120 doza                  |                                                                                                                                                                                          | Intermitentni alergijski rinitis: 4-6 meseci, perzistenti alergijski rinitis: do 8-10 meseci (J30)                  |
|                | Beklometazon dipropionat | Sprej za nos, suspenzija (50µg/dozi) 200 doza                     | Odrasli i deca iznad 6 god.: 1-2-4x 50µg u svaku nozdrvu, Max. 400µg dnevno.                                                                                                             | 1 mesec (J01, J30)                                                                                                  |
|                | Flutikazon propionat***  | Sprej za nos, suspenzija (50µg/dozi) 120 doza                     | Odrasli i deca iznad 12 god.: 1-2 x 100µg u svaku nozdrvu, Max. 400µg dnevno. Deca: 4-11 god.: 1-2 x 50µg u svaku nozdrvu, Max 200µg dnevno.                                             | 1 mesec (J01)<br>Intermitentni alergijski rinitis: 4-6 meseci, perzistenti alergijski rinitis: do 8-10 meseci (J30) |
| J01-J03<br>J30 | Prednizon                | tabl. 5 mg<br>tabl. 20 mg                                         | Početna doza: 10- 20 mg, Max. 60 mg dnevno.                                                                                                                                              | 3-5 dana (J01)<br>1-2 dana (J02, J03)<br>Do 10 dana (J30)                                                           |
| J02-J04        | Deksametazon             | Rastvor za inj. im iv 4mg/ml                                      | Odrasli: parenteralno 4-20mg dnevno<br>Deca: 0,2-0,5mg/kg dnevno                                                                                                                         | 1-2 dana (J02, J03)                                                                                                 |
| J04            | Metilprednizolon         | Prašak i rastvarač za rastvor za im iv inj./inf.:20mg/ml, 40mg/ml | parenteralno: 1-2mg/kg                                                                                                                                                                   | Nekoliko dana                                                                                                       |
| J30            | Natrijum kromoglikat*    | Kapi za oči, rastvor: (20mg/ml) 10ml                              | 4-8 x dnevno po jedna kap u oči                                                                                                                                                          | Do 3 meseca                                                                                                         |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## **PSIHIJARIJA**

## DRUGI MENTALNI POREMEĆAJI IZAZVANI MOŽDANIM OŠTEĆENJEM, DISFUNKCIJOM MOZGA I ORGANSKIM BOLESTIMA F 06

### DIJAGNOSTIČKA GRUPA F 06

Ova dijagnostička grupa obuhvata raznovrsne psihičke poremećaje vezane za moždanu disfunkciju usled primarnog ili sekundarnog oštećenja mozga. Da bi se postavila dijagnoza ovih poremećaja oni moraju biti uzročno povezani sa poremećajem mozga izazvanim primarnim moždanim oboljenjem, sistemskim bolestima koje sekundarno oštećuju mozak, egzogenim toksičnim supstancama ili hormonima, endokrinim poremećajima ili drugim somatskim bolestima, pri čemu ne sme da se radi o slučajnoj udruženosti sa njima niti o psihološkoj reakciji na njihove simptome. Obavezno mora postojati vremenska povezanost (nedelje ili par meseci) između razvoja oboljenja koje je u osnovi i početka mentalnog sindroma. Ovde se ne svrstavaju mentalni poremećaji koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za demenciju ili delirijum.

Dijagnostičkom grupom F 06 obuhvaćeni su sledeći poremećaji:

- organska halucinoza (F 06.0) gde dominira postojanje perzistentnih ili rekurentnih halucinacija (obično vidnih i slušnih) pri očuvanoj svesti;
- organski katatoni poremećaj (F 06.1) koji karakterišu pojava stupora (smanjenje ili potpuno odsustvo spontanih pokreta sa delimičnim ili potpunim mutizmom, negativizmom i rigidnim položajima tela) ili uzbuđenja (velika hiperaktivnost sa ili bez tendencije ka nasrtanju na druge;
- organski sumanutu (shizofreniji sličan) poremećaj (F 06.2) gde su prisutne perzistentne ili rekurentne sumanutosti koje mogu biti praćene halucinacijama ali uz očuvanost svesti;
- organski poremećaj raspoloženja (F 06.3) sa promenama raspoloženja u vidu depresivnog, hipomaničnog, maničnog ili bipolarnog poremećaja;
- organski anksiozni poremećaj (F 06.4) sa karakteristikama koje odgovaraju generalizovanom anksioznom poremećaju, paničnom poremećaju ili kombinaciji oba;
- organski disocijativni poremećaj (F 06.5) kod koga postoji delimičan ili potpuni gubitak normalne integracije između pamćenja prošlih događaja, svesnosti sopstvenog identiteta, neposrednih oseća i kontrole pokreta;
- organski poremećaj sa emocionalnom labilnošću (F 06.6) karakterišu emocionalna inkontinencija ili labilnost, zamorljivost i niz neprijatnih somatskih senzacija, kao i bolovi;
- blagi kognitivni poremećaj (F 06.7) koji karakterišu oštećenje pamćenja, teškoće učenja i snižena sposobnost duže koncentracije na neki zadatak. Nijedan od ovih simptoma nije u toj meri izražen kao kod demencije ili delirijuma.

### TERAPIJA

Lečenje mentalnih poremećaja izazvanih moždanim oštećenjem i disfunkcijom mozga i organskim bolestima **prvenstveno se zasniva na lečenju osnovnog oboljenja** koje je dovelo do ovih poremećaja. Naime, u najvećem broju slučajeva **izlečenje ili zalečenje primarne bolesti i/ili disfunkcije će dovesti do potpunog povlačenja ili redukcije simptomatologije sekundarno nastalog mentalnog poremećaja**. Kod jednog broja obolelih zbog hroničnog toka primarne bolesti i/ili postojanja sekvela simptomi sekundarnog mentalnog poremećaja mogu perzistirati i ispoljiti se u različitom stepenu.

U cilju redukcije i otklanjanja psihopatologije sekundarno nastalih mentalnih poremećaja paralelno sa lečenjem moždanog oštećenja, disfunkcije mozga ili organskih bolesti primenjuju se psihofarmaci iz grupe antipsihotika, antidepresiva, stabilizatora raspoloženja i anksiolitika, a u zavisnosti od ispoljene kliničke slike.

Opšti zajednički principi primene psihofarmaka kod ove dijagnostičke kategorije podrazumevaju:

- terapiju započeti manjim dozama lekova koje se postepeno, u dužim intervalima, povećavaju (spora titracija) uz praćenje njihove efikasnosti i eventualnih neželjenih dejstava.
- primena psihofarmaka treba da bude vremenski ograničena (osim kada nema alternative) a maksimalne doze lekova su najčešće niže nego uobičajeno.
- obavezno voditi računa o potencijalnim interakcijama psihofarmaka sa drugim lekovima primenjenim u lečenju osnovnog oboljenja, kao i o postojanju oboljenja koja dovode do narušavanja funkcije jetre i bubrega (zbog eliminacije preko ova dva organa).
- izbegavati lekove sa antiholinergičkim dejstvom zbog mogućih neželjenih efekata u vidu smetnji srčanog ritma, retencije urina, usporavanja peristaltike creva, pogoršanja kognicije, konfuznosti, delirijuma i dr.

ANTIPSIHOTICI. Ovi lekovi se prvenstveno primenjuju u terapiji organske halucinoze, organskog sumanutog (shizofreniji sličnog) poremećaja i organskog poremećaja raspoloženja kada kliničkom slikom dominiraju hipomanični/manični simptomi ili simptomi bipolarnog poremećaja. Eventualno se mogu primenjivati i u tretmanu organskog katatonog poremećaja u stanjima stupora ili uzbuđenja. U odabiru ove grupe lekova prednost dati atipičnim antipsihoticima zbog njihove efikasnosti i manje ekstrapiramidnih neželjenih efekata. Eventualno se može primeniti tipični antipsihotik haloperidol uz praćenje ekstrapiramidnih neželjenih efekata. Kod primene atipičnih antipsihotika voditi računa o neželjenim efektima kao što su sedacija, porast telesne mase i dislipidemija. Izbegavati antipsihotike ili ih primenjivati ograničeno vreme (ne više od tri meseca) kod starih osoba zbog većeg rizika od smrtnog ishoda usled srčanih događaja (srčana dekompenzacija, iznenadna smrt), ali i od moždanog udara i nastanka infekcija, kao što je npr. pneumonija.

Način uvođenja i preporučene dnevne doze antipsihotika kod ove grupe poremećaja (F 06) prikazani su u tabeli 1.

**Tabela 1. Doziranje antipsihotika**

|              | Početna doza<br>(mg/d) | Titracija               | Maksimalna dnevna doza<br>(mg/d) |
|--------------|------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Risperidon   | 0,25-0,5 (1-2x)        | 0,25 na 3-7 dana        | 1 ili 2                          |
| Olanzapin    | 2,5-5 (1x)             | 2,5-5 na 3-7 dana       | 7,5 - 10                         |
| Kvetiapin    | 25-50 (2x)             | 50 u 2 doze na 3-7 dana | 200                              |
| Kvetiapin XR | 50 (1x)                | 50 u 1 dozi na 3-7 dana | 200                              |
| Haloperidol  | 0,25-0,5 (1-2x)        | 0,25 na 3-7 dana        | 1 - 2                            |

ANTIDEPRESIVI. Lekovi iz ove grupe su delotvorni u tretmanu pacijenata sa organskim poremećajem raspoloženja sa depresijom i organskim anksioznim poremećajem. Takođe mogu biti od koristi i kod jednog broja pacijenata sa organskim poremećajem sa emocionalnom nestabilnošću. Na osnovu kliničkog iskustva najbolje rezultate daje primena lekova iz grupe specifičnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (sertralin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin). Ova grupa lekova karakteriše se dobrom efikasnošću i podnošljivošću uz mogućnost izazivanja neželjenih događaja u vidu inicijalne uznemirenosti, mučnine i seksualne disfunkcije. Da bi se izbegli ili ublažili inicijalni neželjeni efekti doziranje ovim lekovima treba da bude postepeno (početi sa polovinom doze prvih 5 do 7 dana) sve do pune terapijske doze. Ukoliko su ovi lekovi neefikasni mogu se primeniti venlafaksin, bupropion ili eventualno trazodon (naročito ukoliko pacijent ima i nesanicu ili agitaciju). Neželjeni efekti svih pomenutih lekova su identični onima koji se vide pri korišćenju u opštoj populaciji. Ukoliko se uspostavi remisija tretman ovim lekovima treba da traje najmanje još 6 meseci do 1 godine u punoj terapijskoj dozi.

Terapijske doze i način uvođenja antidepresiva dati su u tabeli 2.

**Tabela 2. Preporučene doze antidepresiva**

| <b>Medikament</b>                           | <b>Početna doza (mg/d)</b> | <b>Opseg doza (mg/d)</b> |
|---------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Selektivni blokatori preuzimanja serotonina |                            |                          |
| Fluoksetin                                  | 10                         | 10-40                    |
| Sertralin                                   | 25                         | 25-200                   |
| Paroksetin                                  | 10                         | 10-40                    |
| Citalopram                                  | 10                         | 10-40                    |
| Escitalopram                                | 5                          | 5-20                     |
| Drugi antidepresivi                         |                            |                          |
| Bupropion                                   | 150                        | 300                      |
| Venlafaksin                                 | 37,5                       | 75-225                   |
| Trazodon                                    | 25-50                      | 200                      |

**STABILIZATORI RASPOLOŽENJA.** Njihova primena se preporučuje u tretmanu organskog poremećaja raspoloženja sa hipomaničnom, maničnom ili bipolarnom simptomatologijom, kao i kod organskog poremećaja sa emocionalnom labilnošću. U ovu grupu lekova ubrajaju se litijum (na listi D), valproat i karbamazepin. Ove lekove treba primenjivati sa velikim oprezom zbog potencijalnih neželjenih dejstava i interakcija sa drugim lekovima.

Od stabilizatora raspoloženja najčešće se primenjuje valproati. Pri primeni valproata potrebno je pratiti telesnu masu pacijenta i laboratorijske analize jetrine funkcije zbog mogućih nepovoljnih uticaja. Terapiju započeti sa 250 mg u večernjim satima i potom u intervalima 5-7 dana povećavati dozu po 250 mg naizmenično jutro - veče do maksimalnih 1000 mg (u 2 doze). Lek se može kombinovati i sa atipičnim antipsihoticima uz povećan oprez i praćenje neželjenih događaja (naročito sedacije i porasta telesne mase). Ne treba ga koristiti kod ozbiljnih oboljenja jetre i pankreasa.

Kada se daje karbamazepin pratiti krvnu sliku zbog mogućnosti nastanka leukopenije (ne davati ga kod hipofunkcije koštne srži). Obzirom da je snažan induktor mikrozomalnog sistema jetre voditi računa o interakcijama sa drugim lekovima. Početne doze treba da budu 200mg (u 2 doze) i povećavati ih u nedeljnim intervalima po 2x100mg do maksimalnih 800mg (u 2 doze).

Zbog mogućih toksičnih efekata većih doza, primena litijuma se ne preporučuje kod ove grupe oboljenja, naročito kod pacijenata sa oboljenjima bubrega, ozbiljnim kardiovaskularnim poremećajima, dehidratacije i disbalansom natrijuma.

**BENZODIAZEPINI.** Benzodijazepinski anksiolitici se mogu primenjivati kao kratkotrajna terapija organskog anksioznog poremećaja i u tretmanu anksioznosti i nesanicu u sklopu drugih organskih poremećaja. Ipak, lekove iz ove grupe treba izbegavati (naročito kod starih osoba, jer je moguća i paradoksalna agitacija) ili davati sa velikim oprezom zbog mogućih neželjenih događaja, kao što su sedacija, hipotenzija, vrtoglavica, uznemirenost, konfuznost, razvoj zavisnosti, depresija disanja. Ukoliko se daju primena treba da bude vremenski ograničena (ne duže od 3 - 4 nedelje) uz postepeno povećanje doze i isključenje leka. Prednost dati lorazepamu u početnoj dozi od 2x0,5 mg do maksimalnih 2 mg dnevno (u 2 ili 3 doze) i alprazolamu u početnoj dozi od 0,25 mg do maksimalnih 1-2 mg dnevno (u 2 ili 3 doze).

## **ANKSIOZNI POREMEĆAJI F40**

### **DIJAGNOSTIČKA GRUPA F 40**

Dijagnostička grupa F40 obuhvata fobične poremećaje: agorafobija (F40.0), socijalna fobija (F40.1) i specifična fobija (F40.2). Ove poremećaje karakterišu: 1) doživljaj anksioznosti/straha pri izlaganju specifičnim situacijama koje ne predstavljaju objektivnu opasnost; 2) doživljaj anticipatorne anksioznosti u očekivanju situacije koje se osoba plaši i 3) izbegavanje situacije koja provocira anksioznost. Lečenje fobičnih poremećaja se zasniva na primeni farmakoterapije i/ili psihoterapije.

## PREPORUKE ZA FARMAKOLOŠKI TRETMAN

Na osnovu kliničkog iskustva i kliničkih studija, a na bazi potvrđene efikasnosti i najbenignijeg profila neželjenih dejstava, preporuka je da se pacijenti sa agorafobijom i socijalnom fobijom tretiraju nekim lekom iz grupe specifičnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin). Da bi se ublažili ili izbegli neželjeni efekti doziranje ovim lekovima treba da bude postepeno (polovina doze 6 do 10 dana) sve do pune terapijske doze koja je ista kao kod terapije depresivnih poremećaja. Najčešći neželjeni efekti su inicijalna uznemirenost, mučnina i nagon za povraćanjem, seksualne disfunkcije a obavezno je upozoriti pacijente na moguću pojavu sporednih efekata. U početku terapije antidepresivima opravdano je kratkoročno davanje i benzodiazepinskih anksiolitika u terapijskoj dozi uz režim uzimanja od 3 puta dnevno (izbegavati upotrebu "po potrebi"). Ukoliko je terapijski odgovor povoljan farmakoterapija treba da traje minimalno 6 do 12 meseci, odnosno do potpunog uklanjanja simptoma koje se održava u dužem vremenskom periodu.

Ukoliko kod pacijenta postoji fokalni oblik socijalne fobije koji se odnosi na strah od javnih nastupa povoljan terapijski efekat mogu imati beta adrenergički blokatori (propranolol u dozi od 10 do 40 mg) koji se uzimaju 15 do 30 minuta pre ekspozicije fobičnom stimulusu - javnom nastupu. Terapija specifičnih fobija podrazumeva, pre svega, psihoterapiju dok se psihofarmaci koriste veoma retko, u ograničenim dozama i ograničenoj dužini trajanja tretmana.

Pre započinjanja psihofarmakoterapije potrebno je razmotriti sve prednosti i nedostatke njihove upotrebe i u zavisnosti od karakteristika leka i kliničke slike svakog pacijenta ordinirati odgovarajuću terapiju. Priložena tabela 1. ukazuje na prednosti i nedostatke lekova za fobične poremećaje.

**Tabela 1. Prednosti i nedostaci lekova za fobične poremećaje**

\*Nije registrovan u Srbiji

| <b>Psihofarmak</b>                                                         | <b>Prednosti</b>                                                                 | <b>Nedostaci</b>                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Benzodiazepinski anksiolitici (alprazolam, klonazepam)                     | Dokazana efikasnost<br>Brz početak dejstva<br>Relativno sigurni pri predoziranju | Moguća zavisnost<br>sedacija, anterogradna amnezija i drugi neželjeni efekti                                   |
| Specifični inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina                      | Dokazana efikasnost<br>Bez zavisnosti<br>Relativno sigurni pri predoziranju      | Odloženi početak dejstva<br>Inicijalna uznemirenost<br>Mučnina i nagon za povraćanjem<br>Seksualne disfunkcije |
| Triciklični antidepresivi (klomipramin)                                    | Bez zavisnosti<br>Dokazana efikasnost                                            | Odloženi početak dejstva<br>Antiholonerški efekti<br>Povećanje telesne težine<br>Smrtonosni pri predoziranju   |
| Reverzibilni inhibitori MAO (moklobemid)                                   | Bez zavisnosti<br>Benigni neželjeni efekti                                       | Nedovoljna efikasnost<br>Odloženi početak dejstva                                                              |
| Specifični inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (venlafaksin) | Bez zavisnosti<br>Benigni neželjeni efekti<br>Relativno sigurni pri predoziranju | Nedovoljno potvrđena efikasnost<br>Odloženi početak dejstva<br>Mučnina i nagon za povraćanjem                  |
| Specifični inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina (reboksetin*)     | Bez zavisnosti<br>Benigni neželjeni efekti                                       | Nedovoljno potvrđena efikasnost<br>Odloženi početak dejstva                                                    |
| Specifični serotonerški i noradrenerški agonisti (mirtazapin)              | Bez zavisnosti<br>Benigni neželjeni efekti<br>Relativno siguran pri predoziranju | Nedovoljno potvrđena efikasnost<br>Odloženi početak dejstva<br>Povećanje apetita i telesne težine              |

\*Nije registrovan u Srbiji



Pri ordiniranju određenog leka kod pacijenata sa fobičnim poremećajima, potrebno je voditi računa o terapijskoj dozi i načinu ordiniranja leka. U tabeli br. 2 je prikazan uporedni pregled preporučenih doza za pacijente sa fobičnim poremećajima.

**Tabela 2. Uporedni pregled preporučenih doza za pacijente sa fobičnim poremećajima**

| Grupa lekova                                                                                                                                                 | Preporučena doza (mg)                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Benzodiazepini <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alprazolam</li> <li>• Klonazepam</li> </ul>                                                          | 2 - 4<br>1.5 – 3                                     |
| Inhibitori MAO <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moklobemid</li> </ul>                                                                                | 300-600                                              |
| Triciklični antidepresivi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klomipramin***</li> </ul>                                                                 | 75-250                                               |
| SSRI <ul style="list-style-type: none"> <li>• citalopram</li> <li>• escitalopram</li> <li>• fluoksetin</li> <li>• paroksetin</li> <li>• sertralin</li> </ul> | 20 - 60<br>10 - 30<br>20 - 40<br>20 - 40<br>50 – 150 |
| SSNRI <ul style="list-style-type: none"> <li>• venlafaksin</li> </ul>                                                                                        | 75-225                                               |
| β-blokeri <ul style="list-style-type: none"> <li>• propranolol</li> </ul>                                                                                    | 10-40                                                |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## Dijagnostička grupa F 41

Dijagnostička grupa F41 obuhvata anksiozne poremećaje u užem smislu - panični poremećaj (F41.0), generalizovani anksiozni poremećaj (F41.1) i mešoviti anksiozno-depresivni poremećaj (F41.2). Ove poremećaje karakteriše doživljaj visoke anksioznosti praćen telesnim simptomima, ali bez fobične strukturacije.

U terapiji anksioznih poremećaja se koriste različiti farmakoterapijski i psihoterapijski pristupi. U kliničkoj praksi, ovi pristupi se najčešće kombinuju. Cilj farmakoterapije je da umanjí simptome anksioznosti.

Savremeni farmakološki tretman pacijenata sa paničnim, generalizovanim anksioznim i mešovitim anksiozno-depresivnim poremećajem se zasniva na primeni antidepresiva. Zbog najboljeg odnosa efikasnosti i neželjenih efekata terapija bi trebala da počne nekim lekom iz grupe specifičnih inhibitora preuzimanja serotonina (citalopram, escitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin) ili primenom venlafaksina u odgovarajućim terapijskim dozama. Da bi se ublažili ili izbegli neželjeni efekti na početku tretmana, doziranje svih navedenih lekova treba da bude postepeno (polovina doze 6 do 10 dana) do pune terapijske doze koja je ista kao kod terapije depresivnih poremećaja. Najčešći neželjeni efekti su inicijalna uznemirenost, mučnina i nagon za povraćanjem, seksualne disfunkcije a obavezno je upozoriti pacijene na moguću pojavu sporednih efekata. Tokom početka tretmana (4-6 nedelja) uporedo sa antidepresivima se mogu davati benzodiazepinski anksiolitici radi postizanja brže redukcije simptoma. Evaluacija uspešnosti tretmana vrši se nakon 4 do 6 nedelja.

Kod pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem u nastavku tretmana postoji mogućnost dodavanja pregabalina (u dozama od 75 do 600 mg), kvetiapina (u dozama od 25 do 150 mg) ili buspirona\* (u dozama od 15 do 60 mg). Ukoliko je terapijski odgovor

povoljan farmakoterapija treba da traje minimalno 6 do 12 meseci, odnosno do potpune remisije poremećaja koja traje više meseci. Da bi se izbegao recidiv poremećaja prekid terapije ne bi trebao da bude nagao, već bi lekove trebalo radukovati postepenim smanjivanjem doze tokom više nedelja.

### **Neurastenija F 48.0**

Neurastenija se odlikuje polimorfnim tegobama, među kojima dominiraju razdražljivost i trajno osećanje psihofizičke iscrpljenosti. Bolesnici se žale na brzo zamaranje, nesanicu i niz fizičkih simptoma (gubitak energije, bolovi, laka zamorljivost) kao i nesposobnost završavanja poslova. Pacijent može zahtevati bolovanje ili potvrdu o nesposobnosti za rad. Terapijski pristup ovoj formi neuroze po pravilu je multidimenzionalan. Terapija podrazumeva suportivnu psihoterapiju, primenu lekova iz grupe specifičnih inhibitora preuzimanja serotonina (citalopram, escitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin), a od koristi mogu biti i promovisanje fizičke aktivnosti i relaksacione metode.

## MENTALNI POREMEĆAJI I POREMEĆAJI PONAŠANJA ZBOG UPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI (PAS) F 10

### DIJAGNOSTIČKA GRUPA F 10

Dijagnostička grupa F10 obuhvata sledeće mentalne poremećaje i poremećaje ponašanja zbog upotrebe alkohola: akutno pijanstvo(intoksikacija) (F10.0), štetna upotreba alkohola (F10.1), zavisnost od alkohola(alkoholizam) (F10.2), alkoholni apstinencijalni sindrom (F10.3), Delirijum tremens (F10.4), psihotični poremećaji uzrokovani alkoholom (F 10.5), Korsakovljeva psihoza (sindrom amnezije) (F10.6) i alkoholna demencija (F10.73). Alkoholizam je najrasprostranjenija bolest zavisnosti i posle depresije to je mentalni poremećaj koji u najvećem broju doprinosi globalnoj invalidnosti.

#### Terapija zavisnosti od alkohola

U lečenju zavisnika od alkohola, pored psihoterapije, primena psihofarmaka je neizbežna i koristi se za lečenje kako same zavisnosti, tako i drugih (napred navedenih) entiteta povezanih sa uzimanjem alkohola.

#### Averzivna sredstva - *Disulfiram*

Pre uvođenja disulfirama neophodno je proveriti funkcije jetre i raditi periodični monitoring (na tri do šest meseci) tokom primene disulfirama. Preporuka je da se u prevenciji recidiva koristi doza od 250 mg u periodu od jedne do dve godine. Neophodno je upoznati pacijenta, ali i članove porodice koji preuzmu odgovornost da mu daju disulfiram, sa potencijalno ozbiljnim posledicama pijenja alkohola uz disulfiram.

#### Opioidni antagonisti - *Naltrekson*

Utvrđeno je da primena naltreksona kod zavisnika od alkohola u trajanju od tri do šest meseci (50 mg/dan) statistički značajno smanjuje rizik od relapsa. **Nalmefen\*\*\*** je derivat opijata po hemijskoj strukturi sličan naltreksonu. Indikovano je za redukciju konzumiranja alkohola kod osoba koje imaju visok rizik za pijenje ali nisu ispoljile apstinencijalne simptome i ne zahtevaju hitnu detoksikaciju.

#### GABA agonisti – *Akamprosata\*\*\**

Tableta akamprosata sadrži 333 mg leka, a preporučuje se tri do šest tableta dnevno, i to oralno u tri porcije, sa hranom. **GHB (gama-hidroksibuterna kiselina)\*** lek je uveden kao potencijalni farmakoterapijski modalitet u lečenje alkoholizma pre desetak godina. **Baklofen\*** je agonista GABA<sub>B</sub> receptora, još jedan reprezent novih farmakoterapijskih pristupa u lečenju zavisnosti od alkohola. Njegova efikasnost ogleda se u kupiranju apstinencijalnih simptoma, smanjenju žudnje, redukciji unosa alkohola i redukciji anksioznosti kod zavisnika od alkohola.

**Antikonvulzivi (psihostabilizatori)** - predstavljaju relativno novu klasu lekova koji se primenjuju u tretmanu održavanja prolongirane apstinencije, pre svega jer deluju anksiolitički i kao stabilizatori raspoloženja, a nemaju adiktivni potencijal. **Na-valproat** spada u red najsigurnijih lekova koji smanjuju rizik od relapsa, a primenjuje se tokom prvih šest nedelja do tri meseca nakon detoksikacije kod pacijenata sa protrahovanom apstinencijalnim simptomima. Doziranje je 10–20 mg/kg u najmanje dve podeljene doze. **Karbamazepin** je lek iz ove grupe koji se primenjuje u tretmanu akutnog apstinencijalnog sindroma, ali i prolongirane apstinencije. U tretmanu prolongirane apstinencije preporučuje se doza 200–600 mg/dan, u trajanju od tri do šest meseci. Pre uvođenja neophodno je proveriti krvnu sliku i jetrine funkcije uz povremeni monitoring tokom tretmana.

#### Terapija apstinencijalnog sindroma

Apstinencijalni sindrom započinje nekoliko sati, odnosno dana nakon prekida ili smanjenja dugotrajnog pijenja. U kliničkoj slici dominira vegetativna hiperaktivnost, tremor ruku, mučnina, anksioznost, depresivnost, psihomotorna agitacija. Mogu se u blažem obliku javiti prolazne perceptivne obmane (halucinacije), s očuvanim testom realnosti. Najteži oblik alkoholnog apstinencijalnog sindroma je Delirijum tremens. To je kratkotrajno, potencijalno po život opasno toksično-konfuzno stanje sa pratećim somatskim smetnjama. Ukoliko se razvije Delirijum tremens pacijent se mora zbrinjavati u jedinicama intenzivne nege.

**Tabela 1. Specifični lekovi u tretmanu zavisnosti od alkohola**

| Psihofarmak   | Klasa                                | Mehanizam dejstva                                                                                       | Oprez                                                                                                                                                                                    |
|---------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Akamprosat*** | Modulatori NMDA i GABA receptora     | Redukcija efekata apstinencije, redukcija žudnje                                                        | Kontraindikacije: renalna insuficijencija i ciroze jetre<br>Nije utvrđena njegova bezbednost u trudnoći i tokom laktacije<br>Neželjeni efekti: blage tegobe GIT, glavobolja i raš        |
| Disulfiram    | Averzivni agens                      | Izaziva averziju prema alkoholu povišenjem nivoa acetaldehida                                           | Kontraindikacije: ciroza jetre, koronarna bolest srca, teža oboljenja miokarda<br>Neželjeni efekti: osećaj umora, glavobolja, hepatitis, vrtoglavica, metalni ukus u ustima i konvulzije |
| Naltrekson    | Opioidni antagonista                 | Redukcija prijatnih, stimulativnih efekata alkohola, redukcija žudnje                                   | Kontraindikacije: aktuelni zavisnici od opijata<br>U velikim dozama (300mg/dan) dovodi do oštećenja jetre                                                                                |
| GHB*          | Strukturni analog GABA               | Tretman apstinencijalnog sindroma, redukcija žudnje, održavanje apstinencije                            | Visok rizik za zloupotrebu i razvoj zavisnosti!!!                                                                                                                                        |
| Baklofen*     | Agonista GABA <sub>B</sub> receptora | Indukcija i održavanje apstinencije, redukcija unosa alkohola, redukcija žudnje, redukcija anksioznosti | Nedovoljno potvrđena efikasnost                                                                                                                                                          |
| Nalmefen***   | Opioidni antagonista                 | Redukcija pijenja alkohola kod osoba koje imaju visok rizik za opijanje                                 | Nedovoljno potvrđena efikasnost<br>Proces registracije u toku                                                                                                                            |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

**Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi za određivanje težine apstinencijalnog sindroma i preporučeno doziranje benzodiazepina**

| Umeren apstinencijalni sindrom                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kriterijumi                                                                                                                                    | Tretman                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sistolni TA < 150 mmHg<br>Dijastolni TA < 90 mmHg<br>Puls < 100/min.<br>Temperatura < 37,7 C<br>Tremor, insomnija, agitacija                   | Diazepam 5–10 mg 3 x 1 PO<br>Lorazepam 1–2 mg na 4–6 sati PO<br>tokom 1–3 dana                                                                                                                                                               |
| Srednje izražen apstinencijalni sindrom                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                              |
| Kriterijumi                                                                                                                                    | Tretman                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sistolni TA – 150–200 mmHg<br>Dijastolni TA – 100–140 mmHg<br>Puls – 110–140/min.<br>Temperatura – 37,7–38,3 C<br>Tremor, insomnija, agitacija | <b>Diazepam:</b><br>1. dan: 15–20 mg 4 x 1<br>2. dan: 10–20 mg 4 x 1<br>3. dan: 5–15 mg 4 x 1<br>4. dan: 10 mg 4 x 1<br>5. dan: 5 mg 4 x 1<br><br><b>Lorazepam:</b><br>1–2. dan: 2–4 mg 4 x 1<br>3–4. dan: 1–2 mg 4 x 1<br>5. dan: 1mg 4 x 1 |

## MENTALNI POREMEĆAJI I POREMEĆAJI PONAŠANJA ZBOG UPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI (PAS) F 11

### DIJAGNOSTIČKA GRUPA F11

Dijagnostička grupa F11 obuhvata sledeće mentalne poremećaje i poremećaje ponašanja zbog upotrebe opijata:

- akutna intoksikacija (F11.0),
- zloupotreba opijata (F11.1),
- zavisnost od opijata (F11.2)
- apstinencijalni sindrom (F11.3)
- psihotični poremećaji uzrokovani opijatima (F11.5).

**Akutna intoksikacija** nastaje po unošenju opijata i prouzrokuje smetnje stanja svesti, kognicije, opažanja, osećanja, ponašanja ili druge psihosocijalne efekte i reakcije. Ove pojave su direktno izazvane farmakološkim dejstvom unetih opijata, mogu bitno uticati na psihofizičko stanje organizma i prouzrokovati čak i smrtni ishod.

Pod pojmom **zloupotrebe opijata** podrazumeva se nekonzistentni obrazac korišćenja opijata.

**Zavisnost od opijata** predstavlja skup fizioloških, biheviornalnih i kognitivnih fenomena koji se pojavljuju posle ponavljane upotrebe neke supstance ili grupe supstanci, čije uzimanje postaje od primarnog značaja za osobu u odnosu na ranije važeće prioritete.

### Lečenje

*Bazične strategije u lečenju zavisnosti od opijata oslanjaju se na četiri velike grupe psihofarmaka u odnosu na njihov afinitet prema opioidnim receptorima.*

**Kompletni agonisti** – vezuju se u potpunosti i aktiviraju opioidne receptore (metadon)

**Parcijalni agonisti** – vezuju se i aktiviraju opioidne receptore u manjem stepenu od kompletnih agonista, u visokim dozama vezujući se za  $\mu$  receptore ispoljavaju efekat platoa i zasićenja, odnosno vezuju se ali su dobijeni efekti antagonistički (buprenorfin).

**Tramadol** je atipični opioid sa centralnim analgetičkim dejstvom koji se koristi za kupiranje bola srednjeg i izrazitog stepena. Pored opisanog dejstva lek ispoljava efekt euforije, te se iz tih razloga

često zloupotrebljava. Kao sintetički produkt ima multimodalno dejstvo na više receptorskih sistema: na **μ-opioidni receptor**, kao i **noradrenergički** i **serotonergički sistem**.

**Antagonisti** – vezuju se i blokiraju u potpunosti opioidne receptore (naltrekson)

### **1. Akutna intoksikacija opijatima- klinička slika predoziranosti F 11.0**

Heroin je liposolubilniji od morfina i drugih opioida i lakše prolazi krvno-moždanu barijeru i unutar prvih 15 do 30 sekundi dostiže relativno visoke vrednosti u mozgu, stoga je nastanak akutne predoziranosti sa kompromitovanjem svesti i disanja (overdose) česta komplikacija intravenske administracije heroina.

Akutna intoksikacija (predoziranost) se karakteriše poremećajem stanja svesti od somnolencije do kome, plus jednim od pratećih znakova koji može biti: usporen misaoni tok, odloženo reagovanje, punktiformne nereaktivne zenice, hipotenzija, bradikardija, hipotermija, nauzeja, povraćanje, znaci centralne cijanoze, respiratorna depresija, nepravilno sporo disanje, respiracije ispod 12 udaha u minutu;

Takođe neophodna je pozitivna anamneza o nedavnom konzumiranju opioida i/ili fizičkim pregledom uočeni skori ubodi.

#### **Terapijski protokol za akutnu intoksikaciju opijatima**

**Za pacijenta sa očuvanom disajnom funkcijom:** opservacija i budno praćenje stepena stanja svesti.

**Za pacijenta sa kompromitovanom disajnom funkcijom:** asistirana ventilacija-oksigenacija 100% kiseonikom i infuzija. Ordinirati ampulu naloksone\*, 0.2–0.4mg/ml, intravenski u 10ml fiziološkog rastvora (alternativno sc. ili i.m. administracija samo ampuliranog leka).

Sprovoditi ponavljanje doza naloksone do maksimalne doze od 2mg.

Ponavljanje doza izvršiti ukoliko nakon jednog minuta ne dolazi do bitnog oporavka stanja svesti, opservirati pacijenta unutar 2–3 minuta, pa ponoviti dozu leka.

Ukoliko nakon ponovljene doze nema bitnog poboljšanja stanja svesti, doza se može ponavljati na svakih 2–3 minuta ,ako se pacijent opservira u uslovima gde se može nastaviti asistirana ventilacija i reanimacija, do maksimalne doze.

Ukoliko se pacijent opservira u ambulantnim uslovima, odmah nakon druge doze leka sprovesti hitan transport pacijenta u pratnji medicinskog osoblja, uz adekvatan monitoring i opskrbljenost transportnog vozila neophodnom opremom i medikacijom, uključujući i nalokson, do najbliže jedinice intenzivne nege koja poseduje asistiranu ventilaciju i reanimaciju. Opservacija pacijenta narednih 12h.

### **2. Tretman zavisnosti od opijata (F11.2)**

Zavisno od terapijskih ciljeva, programi lečenja se mogu podeliti na **nisko zahtevne** i **visoko zahtevne** programe. Kod prvih, koje obično nazivamo i programi smanjenja štete (*harm reduction*), osnovni terapijski cilj je da se smanji štetni efekat uzimanja droga.

Programi sa višim terapijskim ciljevima su u mogućnosti da usmere pacijente ka kompletnoj apstinenciji od supstanci i kvalitativnim promenama u načinu života. Ovo su zahtevni programi koji podrazumevaju potpunu apstinenciju, ali i motivaciju sa poboljšanjem porodičnog, socijalnog i profesionalnog funkcionisanja.

U osnovi, postoje dva osnovna vida lečenja : **Detoksikacije** i **Supstituciona terapija**

#### **A. DETOKSIKACIJE**

Procesi detoksikacije podrazumevaju sprovođenje postupaka i tretmana putem kojih se, upotrebom specifične medikacije, vrši farmakološko kupiranje nepovoljnih efekata nastalih kao posledica konzumiranja opijata. Tretman podrazumeva višednevno, kontinuirano terapijsko zbrinjavanje tokom koga se, kao glavni cilj, nameće što potpuniji, psihofizički oporavak organizma i postizanje stabilnog opšteg stanja pacijenta, i kupiranja simptoma apstinencijalne krize

Po definiciji, pod pojmom apstinencijalnog sindroma podrazumeva se psihofizičko stanje osobe zavisne od opijata, koje nastaje pri nagloj, potpunoj ili delimičnoj obustavi konzumiranja opijata. Prosečno vreme trajanja apstinencijalnog sindroma je 7 do 10 dana..

Detoksikacije se mogu sprovesti u hospitalnim uslovima i ambulantno.

#### **Vrste detoksikacije**

- Detoksikacija agonistima (metadon, LAAM\*)
- Detoksikacija parcijalnim agonistima (Buprenorfin)
- Simptomatske detoksikacije

- **Detoksikacija agonistima - Metadon**

Početne doze iznose 30–40mg metadona dnevno i smatraju se adekvatnim dozama za optimalno kupiranje apstinencijskog sindroma.

Metadon se daje 4 puta dnevno, započinjemo sa dozom od 10mg i nakon svake pojedinačne doze sledi opservacija od 2h. Doze se prvog dana pažljivo titiraju. Nakon 24h ovakvog doziranja metadona, efekti primenjenih doza se prate i, u zavisnosti od predviđene dužine trajanja detoksikacije (14, 21, 28 dana), smanjuju se dnevne doze metadona u proseku za 5–10mg nedeljno. Poslednje nedelje snižavanje doza se sprovodi postepeno i oprezno do nule.

- **Detoksikacija parcijalnim agonistima - Buprenorfin**

Postupak razrešavanja apstinencijskih tegoba nakon prekida uzimanja opijata uvođenjem i postepenom redukcijom dnevnih doza buprenorfina u ograničenom vremenskom periodu. Detoksikacija Buprenorfinom može trajati od 7 -30 dana.

**Predlog šeme detoksikacije Buprenorfinom.**

| Dan | Režim davanja u mg | Najniže i maksimalne doze |
|-----|--------------------|---------------------------|
| 1   | 6                  | 4-8 mg                    |
| 2   | 8                  | 4-12 mg                   |
| 3   | 10                 | 4-16 mg                   |
| 4   | 8                  | 2-12 mg                   |
| 5   | 4                  | 0-8 mg                    |
| 6   | 2                  | 0-4 mg                    |
| 7   | 1                  | 0-2 mg                    |
| 8   | Do 0,8 mg          | 0-0,8 mg                  |

**Detoksikacija simptomatskom terapijom**

Sprovodi se po protokolu u skladu sa principima dobre kliničke prakse. Podrazumeva uključivanje polivalentnog farmakološkog pristupa, koji obuhvata parenteralnu i peroralnu primenu lekova, i to infuzionih rastvora, analgetika (opioidnih i neopioidnih), anksiolitika, psihostabilizatora, klonidina\*, neuroleptika, antidepresiva, hipnotika, antiemetika, antidijaroika i druge simptomatske terapije.

Proces detoksikacije traje minimum 7–10 dana

**Medikamentozna terapija tokom simptomatske terapije obuhvata sledeće klasa lekova**

| <b>KLASA LEKOVA – generički naziv</b>             | <b>Prosečna dnevna doza u mg</b> |
|---------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>ANKSIOLITICI</b>                               |                                  |
| Alprazolam                                        | 0,5-4                            |
| Diazepam                                          | 4-40                             |
| Klonazepam                                        | 2-8                              |
| Lorazepam                                         | 1-10                             |
| <b>NEUROLEPTICI</b>                               |                                  |
| Haloperidol                                       | 1-5                              |
| Hlorpromazin                                      | 30-300                           |
| Klozapin                                          | 12,5-300                         |
| Levopromazin*                                     | 25-300                           |
| Risperidon                                        | 2-4                              |
| <b>ANTIDEPRESIVI</b>                              |                                  |
| Escitalopram                                      | 10-20                            |
| Fluoksetin                                        | 20-80                            |
| Mianserin                                         | 30-90                            |
| Mirtazapin                                        | 15-45                            |
| Paroksetin                                        | 20-50                            |
| Sertralin                                         | 50-200                           |
| Tianeptin                                         | 25-36,5                          |
| Trazodon                                          | 50-300                           |
| Venlafaksin                                       | 75-375                           |
| <b>STABILIZATORI RASPOLOŽENJA, ANTIEPILEPTICI</b> |                                  |
| Gabapentin                                        | 300-3600                         |
| Karbamazepin                                      | 400-1200                         |
| Lamotrigin                                        | 25-400                           |
| Valproat                                          | 500-1500                         |
| <b>HIPNOTICI</b>                                  |                                  |
| Midazolam                                         | 7,5-15                           |
| Nitrazepam                                        | 5-10                             |
| Zolpidem                                          | 5-10                             |
| <b>ANALGETICI</b>                                 |                                  |
| Diklofenak                                        | 50-200                           |
| Ibuprofen                                         | 200-1200                         |
| Tramadol                                          | 50-300                           |

## **B. SUPSTITUCIONA TERAPIJA**

Supstitucionna terapija je vid lečenja u kojem se za lečenje opijatske zavisnosti koristi slična ili identična supstanca sa svojstvima i dejstvom sličnim drogi koja se koristila.

### **Vidovi supstitucione terapije:**

Supstitucionna terapija agonistima (metadon, LAAM\*)

Supstitucionna terapija parcijalnim agonistima opijata

Supstitucionna terapija antagonistima.

### **- Supstitucionna terapija agonistima – (metadon)**

**Kriterijumi za uključivanje u supstitucionni metadonski program i supstitucionni buprenorfolinski program:**

- starosni minimum 18 godina života;
- jasno ispunjeni kriterijumi po MKB 10, DSM IV za postojanje opioidne zavisnosti;
- opijatska zavisnost udružena sa hroničnim psihijatrijskim oboljenjima;
- opijatska zavisnost udružena sa kriminogenim ponašanjem;



- višegodišnja opijatska zavisnost udružena sa HIV infekcijom;
- motivacija za ulazak u program

#### **Doziranje**

Kreće se sa niskim dozama i doza se podiže postepeno - početne doze treba da budu od 10-30 mg  
Preporučene dnevne doze Metadona su od 60mg-120mg

*Napomena : metadon u obliku solucije se pre izdavanja razblažuje*

#### **- Terapija održavanja parcijalnim agonistima opijata - buprenorfin**

Postoje dva oblika supstitucije terapije Buprenorfinom

- kratkotrajno održavanje
- dugoročno održavanje

#### **Doziranje**

Početna doza buprenorfina je obično 2-6 mg, i uzima se (stavlja pod jezik ) pod neposrednom supervizijom medicinskog osoblja, prva doza se daje 8 sati nakon poslednjeg uzimanja heroina, pacijent se opservira 1-2 sata koliko je potrebno da se vidi da li je početno delovanje leka dalo efekta. Ukoliko se pacijent prevodi sa Metadona , neophodno je da od poslednje doze Metadona protekne 24-36h. Ukoliko je pacijent bio na većim dozama od 30 mg potrebna je postepena redukcija doze do željenih 30 mg. Titriranje doze narednih dana mora biti postepeno i podizanje doze se vrši do punog terapijskom efekta.

**Doze održavanja kreću se u zavisnosti od stepena zavisnosti i protokola od 6 do 32 mg**

**Buprenorfina dnevno.**

- Terapija održavanja antagonistima (Naltrekson hidrohlorid)

#### **Indikacije:**

- želja da se održi apstinencija;
- uzrast minimum 18 godina;

*Napomena: Antagonista opioidnih receptora u terapiju se uvodi nakon detoksikacije i urađene detekcije urina na opijate.*

#### **Doziranje:**

Uobičajena dnevna doza je 50mg, u slučajevima pojave neželjenih dejstava može se smanjiti na 25mg;

Optimalna dužina trajanja tretmana je od 6 meseci do 2 godine u zavisnosti od prisutne psihičke zavisnosti, uticaja sredine i drugih faktora rizika.

## DEPRESIVNI POREMEĆAJI

Depresivni poremećaji (depresije) smatraju se jednim od najvećih zdravstvenih problema od javnog značaja zbog više razloga: visoke prevalentnosti – depresija je najčešći mentalni poremećaj u opštoj populaciji; težine posledica – u najvećem broju slučajeva depresije su rekurentne i značajno narušavaju kvalitet života. Depresivni poremećaji neretko se javljaju udruženo sa drugim mentalnim poremećajima i telesnim bolestima i povećavaju ukupni morbiditet i mortalitet. Ishod depresije može biti povezan i sa suicidom.

Glavni simptomi u sklopu depresivnog sindroma su osećanje tuge, gubitak interesovanja, a pored toga su prisutni i zamor ili gubitak energije, samooptuživanje i osećanje krivice, poremećaji spavanja, slaba koncentracija, poremećaj apetita, agitacija ili usporena psihomotorna aktivnost, konačno - misli o smrti i/ili samoubistvu.

Depresivni poremećaji u (MKB-10), podeljeni su na: **depresivnu epizodu (F 32)**, različitog intenziteta i kvaliteta – sa „somatskim simptomima“, sa „psihotičnim simptomima“, **rekurentni depresivni poremećaj (F 33)**, koji podrazumeva najmanje dve depresivne epizode, koje razdvaja interval bez simptoma u trajanju od dva meseca i perzistentni depresivni poremećaj – **distimiju (F 34.1)**. Simptomi depresije se mogu pronaći i sklopu više kategorija mentalnih poremećaja npr:

F03.3 Drugi simptomi, pretežno depresivni nespecifikovane depresije,

F06.3 Organski depresivni poremećaj

F10.5 Psihotični poremećaj upotrebom alkohola

F20.4 Postshizofrena depresija

F25.1 Shizoafektivni poremećaj, depresivni tip

F31.3, F31.4 i F31.5 Bipolarni afektivni poremećaj, depresivne epizode

F32.0, F32.1, F32.2, F32.3, F32.8, F32.9 Depresivne epizode psihotičnog i nepsihotičnog nivoa F38.1

Rekurentni kratki depresivni poremećaj

F41.2 Mešoviti anksiozno depresivni poremećaj

F42 Opsesivno-kompulzivni poremećaj

F43.0, F43.1, F43.2 Reakcija na težak stres i reakcije prilagođavanja kao kratkotrajna ili produžena reakcija ili kao mešovita anksiozno-depresivna reakcija

F50.0 i F50.2 Poremećaji ishrane, gubitak apetita i proždrljivost

F92.0 Depresivni poremećaj ponašanja u detinjstvu i adolescenciji

### TERAPIJA

Lečenje depresivnih poremećaja se zasniva na primeni farmakoterapije i/ili psihoterapije. Kod teških depresija, rezistentnih na primenjenu psihofarmakoterapiju, depresije sa psihotičnim karakteristikama, bipolarnog poremećaja, depresije u toku trudnoće ako su simptomi depresije teški jedna od opcija je primena elektrokonvulzivne terapije. Primenu EKT treba razmotriti kod depresije u toku trudnoće ako su simptomi depresije teški. Poslednjih godina se nalaze komplementarne metode i alternative klasičnim terapijskim pristupima u lečenju depresije.

### PSIHOFAKOTERAPIJA DEPRESIJE

#### ANTIDEPRESIVI (AD)

Kao opšti stav je prihvaćeno da su antidepresivi efikasni u 60% slučajeva. Za ispoljavanje antidepresivnog efekta AD je nekad potrebno oko 6 nedelja. Nakon postizanja remisije potrebna je terapija održavanja od šest do osam meseci. Kod obolelih sa većim rizikom za relaps (anamneza o već dve ili više depresivnih epizoda, trajanje depresivnog poremećaja duže od dve godine) savetuje se terapija održavanja u trajanju od najmanje dve godine.

*OBUSTAVA ANTIDEPRESIVA (DISKONTINUACIONI SINDROM)*. Iako je opšta postavka da antidepresivi ne uzrokuju zavisnost tačna, ponekad (retko) se dešava da se prilikom naglog prekida terapije, pojave simptomi obustave. Po ponovnoj primeni datog antidepresiva simptomi se u roku od 24 časa povlače. Pojava ovih simptoma je uglavnom blaga i prolaznog karaktera.

**HIPONATREMIJA.** Retka ali potencijano ozbiljna neželjena posledica primene antidepresiva. U slučaju pojave letargije, konfuznosti, nauzeje, mišićnih grčeva i epi pražnjenja treba posumnjati na hiponatremiju. Ovo stanje iziskuje momentalnu obustavu antidepresiva i primenu odgovarajuće terapije.

#### **BENZODIAZEPINI**

Nisu indikovani kao monoterapija u depresiji. Lekovi iz grupe benzodiazepinskih anksiolitika (lorazepam, bromazepam, alprazolam, klonazepam), pre svih klonazepam, mogu da budu efikasni u tretmanu pacijenata sa depresijom, ako se radi o komorbidnoj anksioznosti.

#### **ANTIPSIHOTICI**

Primena antipsihotika i prve i druge generacija je apsolutno indikovana kod depresija sa psihotičnim karakteristikama (npr F 32.3 i F 33.3) u kombinaciji sa antidepresivnom terapijom. Primena antipsihotika može biti od koristi kada nema adekvatnog odgovora na primenjeni tretman antidepresivima i kod nepsihotičnih depresija. Kvetiapin i aripiprazol\*\*\* su npr. odobreni od strane FDA (Food. and Drug Administration, USA) kao dodatna terapija velikog depresivnog poremećaja (velike depresivne epizode). Fiksna kombinacija olanzapin i fluoksetin je takođe odobrena od strane FDA za tretman terapijski rezistentnih depresija.

#### **PSIHOSTABILIZATORI**

Nisu prva linija izbora u terapiji depresije Daju se radi pojačavanja antidepresivnih efekata. *Mere opreza.* Tokom primene antikonvulziva simultano sa AD, treba voditi računa o tome da pri kombinovanju TCA i karbamazepina može doći do pada koncentracija TCA u plazmi, a tokom primene valproata i TCA do skoka nivoa TCA. SSRI mogu dovesti do porasta koncentracija karbamazepina, a u manjem stepenu i valproata. Priložena tabela 1. ukazuje na prednosti i nedostatke antidepresiva.

**Tabela 1. Prednosti i nedostaci antidepresiva**

| Psihofarmak                                                                  | Prednosti                                                                                                                                                        | Nedostaci                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Specifični inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokazana efikasnost</li> <li>• Bez zavisnosti</li> <li>• Relativno sigurni pri predoziranju</li> </ul>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicijalna uznemirenost</li> <li>• Mučnina i nagon za povraćanjem</li> <li>• Seksualne disfunkcije</li> </ul>                                               |
| Triciklični antidepresivi (amitriptilin, klomipramin, doksepin*, maprotilin) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez zavisnosti</li> <li>• Dokazana efikasnost</li> </ul>                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odloženi početak dejstva</li> <li>• Antiholinergični efekti</li> <li>• Povećanje telesne težine</li> <li>• Potencijalno letalni pri predoziranju</li> </ul> |
| Reverzibilni inhibitori MAO (moklobemid)                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez zavisnosti</li> <li>• Benigni neželjeni efekti</li> </ul>                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efikasnost</li> <li>• Odloženi početak dejstva</li> </ul>                                                                                                   |
| Specifični inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (venlafaksin)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez zavisnosti</li> <li>• Povoljan odgovor kod bolnih sindroma</li> <li>• Relativno sigurni pri predoziranju</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porast krvnog pritiska</li> <li>• Mučnina i nagon za povraćanjem</li> </ul>                                                                                 |
| Specifični inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina (reboksetin*)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez zavisnosti</li> <li>• Benigni neželjeni efekti</li> </ul>                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedovoljno potvrđena efikasnost</li> <li>• Odloženi početak dejstva</li> </ul>                                                                              |
| Specifični serotonergički i noradrenergički agonisti (mirtazapin)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bez zavisnosti</li> <li>• Benigni neželjeni efekti</li> <li>• Relativno siguran pri predoziranju</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Povećanje apetita i telesne težine</li> </ul>                                                                                                               |

Pri ordiniranju određenog leka kod pacijenata sa depresivnim poremećajima, potrebno je voditi računa o terapijskoj dozi i načinu ordiniranja leka. U tabeli br. 2 je prikazan je uporedni pregled preporučenih doza.

**Tabela 2. Uporedni pregled preporučenih doza antidepresiva**

| <b>Generičko ime</b> | <b>Dnevne doze</b> |
|----------------------|--------------------|
| Amitriptilin         | 50 - 200 mg        |
| Bupropion            | 100 - 450 mg       |
| Citalopram           | 20 - 80 mg         |
| Doxepin*             | 50-300 mg          |
| Duloksetin***        | 20 – 60 mg         |
| Escitalopram         | 10-20 mg           |
| Fluoksetin           | 20- 60 mg          |
| Fluvoksamin*         | 100 - 300 mg       |
| Hlorimipramin*       | 75 - 150 mg        |
| Imipramin*           | 75 - 350 mg        |
| Maprotilin           | 50-150 mg          |
| Mianserin            | 30-90 mg           |
| Mirtazapin           | 15- 45mg           |
| Moklobemid           | 300 - 600 mg       |
| Paroksetin           | 10 - 50 mg         |
| Reboksetin*          | 4 - 10 mg          |
| Sertralin            | 50 - 200 mg        |
| Tianeptin            | 37,5 mg            |
| Trazodon             | 50 - 300 mg        |
| Venlafaksin          | 75 - 375 mg        |

**\*Nije registrovan u Srbiji**

**\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova**

#### REZIME FARMAKOLOŠKOG TRETMANA.

Savremeni farmakološki tretman depresije se zasniva na primeni antidepresiva. Zbog najboljeg odnosa efikasnosti i neželjenih efekata terapija bi trebala da počne nekim lekom iz grupe specifičnih inhibitora preuzimanja serotonina (citalopram, escitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin) ili primenom venlafaksina u odgovarajućim terapijskim dozama. Da bi se ublažili ili izbegli neželjeni efekti na početku tretmana, doziranje svih navedenih lekova treba da bude postepeno (polovina doze 6 do 10 dana) do pune terapijske doze. Najčešći neželjeni efekti su inicijalna uznemirenost, mučnina i nagon za povraćanjem, seksualne disfunkcije a obavezno je upozoriti pacijente na moguću pojavu sporednih efekata. Tokom početka tretmana (4-6 nedelja) uporedo sa antidepresivima se mogu davati benzodiazepinski anksiolitici radi postizanja brže redukcije simptoma. Evaluacija uspešnosti tretmana vrši se nakon 4 do 6 nedelja. Slučajeve koji ne odgovaraju na terapiju, ili je prisutan parcijalni odgovor potrebno je uputiti na psihijatrijsku evaluaciju.

## ZBRINJAVANJE URGENTNIH PSIHIJATRIJSKIH STANJA U RAZVOJNOM DOBU U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

Primena lekova u psihijatriji razvojnog doba obuhvata niz koraka koji uključuju odabir, primenu i praćenje efekata lekova za odgovarajući poremećaj, a koji u Srbiji propisuju specijalisti dečije psihijatrije, psihijatri ili neuropsihijatri. Glavne kategorije poremećaja koje se javljaju u dečijem i adolescentnom dobu, a mogu se lečiti uz primenu lekova su dati u Tabeli 1.

**Tabela 1. Glavne kategorije poremećaja koje se javljaju u dečijem i adolescentnom dobu**

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Neurorazvojni poremećaji - šifre                                                                            |
| a. Mentalna retardacija                                                                                        |
| b. Pervazivni razvojni poremećaji                                                                              |
| 2. Poremećaji ponašanja, aktivnosti, impulsivnosti i pažnje                                                    |
| a. Poremećaj ponašanja – poremećaj vladanja, poremećaj prkosa i ponosa, mešoviti poremećaj ponašanja i emocija |
| b. Hiperkinetski poremećaj (ADHD)                                                                              |
| 3. Anksiozni, fobični poremećaji i reakcije na stres                                                           |
| a. Panični poremećaj                                                                                           |
| b. Socijalna fobija                                                                                            |
| c. Školska fobija                                                                                              |
| d. Opsesivno-kompulsivni poremećaj                                                                             |
| e. Akutna reakcije na stres                                                                                    |
| f. Postraumatski stresni poremećaj                                                                             |
| 4. Afektivni poremećaji                                                                                        |
| a. Depresivni poremećaj                                                                                        |
| b. Manični poremećaj                                                                                           |
| c. Bipolarni afektivni poremećaj                                                                               |
| 5. Psihотиčni poremećaji                                                                                       |
| a. Shizofrenija                                                                                                |
| b. Afektivni poremećaj sa psihozom                                                                             |
| 6. Drugi specifični poremećaji emocija i ponašanja nastali u detinjstvu                                        |
| a. Tikovi                                                                                                      |
| b. Enureza i enkompreza                                                                                        |
| c. Poremećaji ishrane (anoreksija nervoza i bulimija)                                                          |
| d. Poremećaji spavanja                                                                                         |

Lekovi koji se najčešće koriste za lečenje psihijatrijskih poremećaja razvojnog doba, a propisuje ih specijalisti dečije psihijatrije, psihijatri ili neuropsihijatri, dati su u Tabeli 2. Lekovi registrovani u Srbiji za pojedine psihijatrijske poremećaje razvojnog doba su dati u Tabeli 3.

**Tabela 2. Lekovi koji se najčešće koriste za lečenje psihijatrijskih poremećaja razvojnog doba**

| Indikacija                             | Antidepresivi                           | Psihostabilizatori                                    | Benzodiazepini            | Stimulansi   | Antipsihotici                                                                                           | Ostalo    |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Hiperkinetski poremećaj                | Ne                                      | Valproati ili Karbamazepin kod impulsivnog ponašanja  | Ne                        | Metilfenidat | Haloperidol<br>Risperidon                                                                               | Klonidin* |
| Anksiozni poremećaji                   | Fluoksetin (Ostali SSRI)<br>Klomipramin | Ne                                                    | Alprazolam,<br>Bromazepam | Ne           | Haloperidol<br>Risperidon (male doze)                                                                   |           |
| Depresija                              | Fluoksetin (Ostali SSRI)<br>Klomipramin |                                                       | Da                        | Ne           | U depresiji sa psihotičnim odlikama Haloperidol<br>Flufenazin, Risperidon,<br>Olanzapin, Kvetiapin      |           |
| Manija i bipolarni afektivni poremećaj |                                         | Litijum* preko 12 godina<br>Valproati<br>Karbamazepin |                           |              | Sa psihotičnom slikom<br>Hlorpromazin, Haloperidol,<br>Flufenazin, Risperidon,<br>Olanzapin, Kvetiapin  |           |
| Shizofrenija                           |                                         | Kod rezistentnih oblika<br>Valproati<br>Karbamazepin  | Da                        |              | Hlorpromazin, Haloperidol,<br>Flufenazin, Risperidon,<br>Olanzapin, Klotiapin<br>Sulpirid***, Kvetiapin |           |
| Poremećaj ponašanja i agresija         |                                         | Valproati<br>Karbamazepin                             |                           |              | Hlorpromazin, Haloperidol,<br>Risperidon                                                                |           |
| Tikovi                                 |                                         |                                                       |                           |              | Haloperidol, Flufenazin,<br>Risperidon                                                                  | Klonidin* |
| Pervazivni razvojni poremećaj          |                                         |                                                       |                           |              | Haloperidol, Flufenazin,<br>Risperidon                                                                  |           |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

**Tabela 3. Lekovi registrovani u Srbiji za pojedine psihijatrijske poremećaje razvojnog doba**

| Indikacija                                         | Antidepresivi | Psihostabilizatori       | Stimulansi   | Antipsihotici                             |
|----------------------------------------------------|---------------|--------------------------|--------------|-------------------------------------------|
| Psihomotorna agitacija, bihevioralna dezinhibicija |               |                          |              | Haloperidol<br>Hlorpromazin<br>Risperidon |
| ADHD                                               |               |                          | Metilfenidat |                                           |
| Depresija                                          | Fluoksetin    |                          |              |                                           |
| Manija i bipolarni poremećaj                       |               | Litijum* preko 12 godina |              | Haloperidol<br>Hlorpromazin<br>Risperidon |
| Psihотиčni poremećaji                              |               |                          |              | Haloperidol<br>Hlorpromazin<br>Risperidon |
| Tikovi                                             |               |                          |              | Haloperidol                               |

**Psihomotorna agitacija** predstavlja naglo nastale izmene u ponašanju u vidu naglašene motorne aktivnosti, verbalne i neverbalne agresije prema sebi, drugima i stvarima, a koje mogu ugroziti samo dete ili okolinu. Psihomotorna agitacija se može javiti kod osoba sa sledećim psihijatrijskim poremećajima: mentalnom retardacijom, pervazivnim razvojnim poremećajem, poremećajem ponašanja, mešovitim poremećajem ponašanja i emocija i psihotičnim poremećajima.

Primarni cilj u zbrinavanju deteta sa psihomotornom agitacijom je obezbediti bezbednost samom detetu i drugima sa kojima je u kontaktu, što uglavnom zahteva primenu lekova. Farmakološke intervencije su date u Tabeli 4.

**Tabela 4. Lekovi (registrovani u Republici Srbiji) koji se primenjuju kod psihomotorne agitacije dece i adolescenata**

| Lek<br>Doza                                               | Deca do 12<br>godine                                              | Adolescenti<br>12 godina i<br>više                                | Farmakokinetika                                                                                                                           | Neželjena<br>dejstva                                                             | Napomena                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lorazepam<br><br>0.05 mg/kg                               | 0,5-2 mg<br>PO/IM                                                 | 1-2mg<br>PO/IM                                                    | Početak dejstva:<br>PO 20-30 min<br>IM 15 min<br>Može se ponoviti PO/IM<br>doza nakon 30 min do<br>sedacije<br>Trajanje oko 6-8 h         | Sedacija,<br>bihevioralna<br>dezinhicija<br>(paradoksalna<br>reakcija)           | Oprez kod alkoholne<br>intoksikacije i<br>respiratornih oboljenja                                                                    |
| Hlorpromazin<br><br>0.5-1 mg/kg PO<br>0.25-0.5mg/kg<br>IM | 25 mg PO<br>12.5 mg IM<br><br>Maksimalna<br>doza 75-100<br>mg/24h | 50 mg PO<br>25 mg IM<br><br>Maksimalna<br>doza 100-<br>200 mg/24h | Početak dejstva:<br>PO 30-45 min<br>IM 20-30 min<br>Može se ponoviti PO doza<br>na 30-45 min, IM doza na<br>20-30 min<br>Trajanje oko 6 h | Sedacija,<br>hipotenzija (kod<br>IM više),<br>zamućen vid,<br>urinarna retencija | Oprez kod<br>nekontrolisane<br>epilepsije, jer snižava<br>konvulzivni prag<br>Kardiološki problemi<br>(Q-T interval<br>prolongacija) |
| Haloperidol<br>0.025-<br>0.075mg/kg                       | 0.5-2 mg<br>PO/IM                                                 | 2-5 mg<br>PO/IM                                                   | Početak dejstva:<br>PO 60 min<br>IM 20-30 min<br>Može se ponoviti PO/IM<br>doza do sedacije<br>Trajanje oko 4 h                           | Akutni distonični<br>pokreti                                                     |                                                                                                                                      |
| Risperidon<br>0.025-0.05<br>mg/kg                         | 0.25-0.5 mg<br>PO                                                 | 0.5-1 mg PO                                                       | Početak dejstva:<br>PO 30 min<br>IM 15 min<br>Može se ponoviti PO doza<br>nakon 60 min do sedacije<br>Trajanje nepoznato                  | Sedacija, akutni<br>distonični pokreti<br>(ukoliko se javi<br>dati....)          | Oprez kod dijabetes<br>melitusa insulin zavisnog<br>jer može dati<br>hiperglikemiju                                                  |
| Kombinacije                                               | Haloperidol + lorazepam<br>Risperidon + lorazepam                 |                                                                   |                                                                                                                                           |                                                                                  |                                                                                                                                      |
| PO – per os primena, IM – intramuskularna primena         |                                                                   |                                                                   |                                                                                                                                           |                                                                                  |                                                                                                                                      |



**Panični napadi** predstavljaju iznenadno nastalo stanje „preplavljujućeg“ straha praćenog različitim psihološkim (panika, osećaj da se dete promenilo ili okolina, osećaj da će umreti, poludeti i slično) i somatskim manifestacijama (lupanjem srca, ubrzanim disanjem, napetost u stomaku, mučnina, i slično), koji relativno kratko traju i mogu se ponavljati. Panični napadi se javljaju u sklopu različitih poremećaja kao što su panični poremećaj, socijalna fobija, školska fobija, opsesivno-kompulsivni poremećaj, reakcija na stres i slično. Farmakoterapijski pristup obuhvata primena benzodiazepina kratkotrajno. Kod dece i adolescenata se najčešće primenjuju lorazepam, diazepam, klonazepam, alprazolam (Tabela 5).

Tabela 5. Najčešće primenjivani benzodiazepinski preparati kod dece i adolescenata

| Lek               | Početna doza       | Optimalna doza                                  |
|-------------------|--------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Alprazolam</b> | 0,25-1,5 mg x 3    | 4-10 mg/dan<br>Uveče veće doze                  |
| <b>Diazepam</b>   | 0,1-0,9 mg/kg/dan  | Mala deca: 1-2,5 mg x 3<br>A: 2-10 mg x 3-4     |
| <b>Lorazepam</b>  | 0,5-3 mg x 2-3     | 0,05 mg/kg/doza                                 |
| <b>Klonazepam</b> | 0,25 mg-0,5 mg x 2 | 0,1-0,2 mg/kg u dve/tri<br>doze max 4 mg na dan |

#### Praćenje neželjenih dejstava lekova ( Tabela 6.)

Tabela 6. Lekovi koji se najčešće koriste za lečenje psihijatrijskih poremećaja u razvojnom dobu i njihova neželjena dejstva

| Lek (Grupe)                                             | Najčešća neželjena dejstva                                                                                                                   | Napomena za praćenje                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fluoksetin (Ostali SSRI)                                |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                      |
| Klomipramin                                             |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                      |
| Benzodiazepini                                          |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                      |
| Litijum*                                                | Mučnina, povraćanje, glavobolja, dijareja, osećaj slabosti, fini tremor, poliurija, polidipsija, povišenje težine, pojava edema, leukocitoza |                                                                                                                                                                                      |
| Valproati                                               |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                      |
| Karbamazepin                                            |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                      |
| Metilfenidat                                            | Glavobolja, mučnina, bolovi u stomaku, gubitak apetita, napetost, nesanica, usporen rast i razvoj, emotivna labilnost                        | Kontrola visine, telesne težine svakih 6 meseci<br>Kontrola pritisaka svakih 3-6 meseci<br>Ukoliko postoji kardiološki poremećaj kontrola pritiska češće i EKG uraditi na 3-6 meseci |
| Hlorpromazin<br>Haloperidol<br>Flufenazin<br>Risperidon | ekstrapiramidni sindrom, hiperprolaktinemija, povišen apetit ,akatizija , hipotenzija, hipotermija                                           | Antiparkinsonici-<br>Antiholinergici (biperiden) – per os ili i.m.                                                                                                                   |
| Olanzapin<br>Klozapin<br>Sulpirid***<br>Kvetiapin       | metabolički sindrom                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                      |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## SHIZOFRENIJA F20-F29

Shizofrenija najčešće počinje postepeno. Javljanju psihotičnih simptoma često prethodi prodromalni period, koji se odlikuje poremećajima u ličnom i socijalnom funkcionisanju (smetnje s koncentracijom i pamćenjem, socijalno povlačenje, neuobičajeno ponašanje, gubitak interesovanja za svakodnevna zbivanja, zapuštanje lične higijene, smanjena efikasnost na poslu/u školi, napetost, razdražljivost, nesanica, nova, za osobu dotada neuobičajena interesovanja) i traje između 2 i 5 godina.

**Akutna faza poremećaja** odlikuje se prisustvom pozitivnih simptoma, sumanutih ideja i halucinacija, kao i dezorganizovanim ponašanjem. Procenjuje se da od pojave simptoma akutne faze do početka lečenja protekne između 1 i 2 godine.

Za vreme **faze stabilizacije** (tokom narednih 6 meseci, uz terapiju) dolazi do postepenog povlačenja floridnih psihotičnih simptoma. Kod dela pacijenata mogu i dalje biti prisutni negativni simptomi, slični onima koji su postojali tokom prodromalnog perioda.

Tokom **stabilne faze bolesti** kod dela pacijenata (20-30%) nema prominentnog ispoljavanja simptoma akutne faze, dok su kod značajnog broja bolesnika prisutni negativni i rezidualni pozitivni simptomi, koji ne variraju značajno u pogledu intenziteta. Za vreme ove faze bolesti mogu se javiti akutne egzacerbacije koje zahtevaju terapijske intervencije.

Shizofrenija se u (MKB-10), klasifikuje u okviru grupe shizofrenija, shizotipski poremećaji i sumanuti poremećaji (F 20-F 29) pod šifrom F 20 - Shizofrenija:

**F 20.0** Paranoidna shizofrenija - *Schizophrenia paranoides*

**F 20.1** Hebefrena shizofrenija - *Schizophrenia hebephrenica*

**F 20.2** Katatona shizofrenija - *Schizophrenia catatonica*

**F 20.3** Nediferencirana shizofrenija - *Schizophrenia non differentialis*

**F 20.4** Postshizofrena depresija - *Depressio postschizophrenica*

**F 20.5** Rezidualna shizofrenija - *Schizophrenia residualis*

**F 20.6** Obična shizofrenija - *Schizophrenia simplex*

**F 20.8** Druge shizofrenije - *Schizophreniae aliae*

**F 20.9** Shizofrenija neoznačena - *Schizophrenia non specificata*

### Farmakoterapija shizofrenije odraslih

Svi antipsihotici I i II generacije, izuzev klopazina, mogu se koristiti kao lekovi prvog izbora u terapiji shizofrenije. Preko 100 randomizovanih, duplo-slepih studija potvrđuju efikasnost antipsihotika: kod 50-80% osoba sa dijagnozom shizofrenije primena antipsihotika dovodi do značajnog poboljšanja u odnosu na 5-45% pacijenata tretiranih placebom (nivo dokaza A, tabela 1). Važno je istaći da bolesnici s prvom epizodom shizofrenije mogu biti veoma senzitivni na efekat antipsihotika.

**Tabela 1. Smernice za lečenje akutne epizode**

| Stepen preporuke | Shizofrenija, akutna epizoda | Antipsihotici                                                                                                                                                       |                                     |
|------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| A                | Lek prvog izbora#            | Antipsihotici II generacije, izuzev klopazina: risperidon, olanzapin, paliperidon***, ziprasidon (na listi B), sertindol*, kvetiapin, aripiprazol***, amisulprid*** | Oprez: neželjeni efekti, bezbednost |
| A                | Lek drugog izbora            | Antipsihotici I generacije: flufenazin, haloperidol, hlompromazin, cuklopentiksol (na listi B)                                                                      | Oprez: neželjeni efekti, bezbednost |
| A                | Lek trećeg izbora            | Klopazin                                                                                                                                                            | Oprez: neželjeni efekti, bezbednost |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

# Napomena: Usled izostanka odgovora na tri leka iz grupe savetuje se lek drugog izbora.

### **Antipsihotici prve generacije (klasični antipsihotici):**

Hlorpromazin, flufenazin, haloperidol, levomepromazin\*, sulpirid\*\*\* i cuklopentiksol (lista B).

Antipsihotici prve generacije podjednako su efikasni u tretmanu shizofrenije (prilikom primene ekvivalentnih doza). Međusobno se razlikuju po potentnosti i profilu neželjenih efekata. Pripadnici ove generacije antipsihotika imaju visok afinitet prema D2 dopaminskim receptorima, posledično svi dovode do ekstrapiramidalne simptomatologije i imaju značajan rizik za nastanak tardivne diskinezije. Svi oni dovode do povišenja koncentracije prolaktina pri uobičajenim, kliničkim dozama. Uglavnom su efikasni u tretmanu pozitivnih psihotičnih simptoma (halucinacija, sumanutih ideja, čudnog i upadljivog ponašanja), dok je njihova efikasnost u tretmanu negativnih simptoma (apatija, zaravnjenost afekta, alogija, abulija), znatno skromnija.

### **Antipsihotici druge generacije (atipični antipsihotici)**

Smatra se da je globalna efikasnost ostalih atipičnih antipsihotika uporediva sa efikasnošću haloperidola. I dok njihov D2/5-HT2 antagonizam donosi određene prednosti u odnosu na klasične D2 antagoniste, ovi lekovi imaju i jasne mane, kao što su, na primer, cena i pristupačnost. Problem prilikom primene nekih od ovih lekova su novi neželjeni efekti, u prvom redu metabolički efekti: povećanje telesne težine, hiperglikemija, dijabetes i dislipidemija (tzv. metabolički sindrom). Ipak, dugotrajne studije pokazale su prednost antipsihotika druge generacije u fazi održavanja u odnosu na klasične antipsihotike (mereno smanjenom stopom relapsa, poboljšanom socijalnom reintegracijom i smanjenom učestalošću tardivne diskinezije).

Dozni ekvivalenti za 100mg po danu hlorpromazina iznose 2mg/dan risperidona, 5mg/dan olanzapina, 75mg/dan kvetiapina, 60mg/dan ziprasidona i 7.5mg/dan aripiprazola\*\*\*. Aktuelno u Srbiji su registrovani sledeći antipsihotici druge generacije: klopazin, risperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon, amisulprid\*\*\* i paliperidon\*\*\*.

### **Trajanje tretmana**

Prva faza u tretmanu shizofrenije, tzv. akutna faza traje do 16 nedelja. Ukoliko primena odgovarajućeg terapijskog protokola ne dovede do remisije, predlaže se nastavak lečenja primenom antipsihotika iste grupe tokom narednih 12 meseci (produžena faza lečenja). Preвременa redukcija doze ili obustava antipsihotika, povećava rizik od egzacerbacije u sklopu osnovnog oboljenja. Ukoliko je remisija uspostavljena i ako se radi o prvoj psihotičnoj epizodi, može se oprezno i postepeno pristupiti isključivanju medikamenata (24-36 meseci posle uspostavljanja remisije). Ako se radi o ponovnoj epizodi indikovana je faza održavanja.

Nagli prekid uzimanja antipsihotika značajno povećava rizik od relapsa, mada treba imati u vidu da i postepeno ukidanje ovih lekova dovodi do relapsa u toku narednih šest meseci. Otuda je preporuka da terapija održavanja traje minimum pet godina ukoliko je remisija stabilna, dok se u suprotnom predlaže doživotna primena antipsihotika.

### **Dugodelujuće i depo forme**

*Flufenazin dekanat* je dobro poznat, jeftin dugodelujući antipsihotik sa značajnom interindividualnom varijabilnošću u stepenu apsorpcije i postignutih maksimalnih koncentracija u plazmi uz relativno kratko trajanje aktivnosti. Primena svakih sedam dana ponekad je potrebna u cilju izbegavanja fluktuacija u plazmi ili povratka simptoma. Preporučuje se primena niskih, do početnih doza (npr 1,2 do 1,6 veća doza od ukupne oralne doze ili 12,5 do 25mg inicijalne intramuskularne doze). Često je potreban inicijalni period istovremene primene sa oralnim flufenazinom.

*Haloperidol dekanat* depo oblik je, takođe, dobro poznat dugodelujući antipsihotik. Za većinu pacijenata primena na svakih 28 dana je adekvatan metod. Moguće je primeniti udarnu početnu dozu tako da inicijalno preklapanje sa oralnim oblikom nije potrebno (npr. inicijalna doza koja je 15 do 20 puta veća od ukupne oralne doze a potom nakon 28 dana primena druge doze koja je za 10 puta veća od prethodne ukupne oralne doze). U svakom slučaju prva doza haloperidol dekanata ne treba da bude veća od 100 mg.

*Cuklopentiksol acetat* primenjuje se u kratkotrajnom tretmanu akutnih psihoza, manije ili egzacerbacije hronične psihoze. Preparat je kontraindikovao kod pacijenata sa porfirijom. U slučaju intramuskularne primene preporučena prosečna doza je 50-150mg u jednoj injekciji. U slučaju potrebe, injekcija se može ponoviti nakon 2 ili 3 dana. Maksimalna doza je 400mg po ciklusu, broj primenjenih injekcija ne treba da pređe 4, a tretman ne treba da traje duže od 2 nedelje. Posle toga pacijenta treba prevesti na oralni antipsihotik koji treba uvesti 2-3 dana nakon poslednje injekcije *cuklopentiksol acetata*.

*Risperidon* je prvi antipsihotik druge generacije za koji je razvijen dugodelujući oblik. Veliki broj studija potvrdile su efikasnost, sigurnost i dobru podnošljivost dugodeljućeg injekcionog risperidona. Za razliku od prethodnih depo preparata koji predstavljaju suspenzije na bazi ulja, vodeni oblik dugodeljućeg injekcionog risperidona povezan je sa minimalnim bolom, induracijom i inflamacijom na injekcionom mestu. Dugodeljući risperidon primenjuje se u dozama od 25, 37.5 ili 50mg svake dve nedelje u deltoidni ili glutealni mišić. Tokom prve tri nedelje tretmana, usled farmakokinetičkih parametara, neophodno je nastaviti primenu oralnog risperidona u nepromenjenoj dozi.

U Srbiji odobrene indikacije na listi lekova RFZO za dugodeljući oblik risperidona su mlađi pacijenti, koji odbijaju ili teško prihvataju terapiju (do 35 godina starosti), pacijenti do 65 godina starosti, koji odbijaju ili teško prihvataju terapiju i koji imaju neželjene efekte na depo preparate klasičnih antipsihotika a koje ne mogu tolerisati, kao i pacijenti do 65 godina starosti koji su rezistentni na klasične depo preparate.

Posebno značajno je postojanje dugodeljućeg oblika paliperidona - *paliperidon palmitata*. Za razliku od dugodeljućeg oblika risperidona paliperidon palmitat primenjuje se jednom mesečno, baš kao i klasični depo preparati. Paliperidon palmitat i dugoaktivni oblik risperidona imaju sličnu efikasnost i sličan profil neželjenih efekata. Paliperidon palmitat može biti sigurnija opcija u tretmanu pacijenata sa oboljenjem jetre budući da se ne metaboliše u većoj količini u jetri. Preporučena početna doza leka je 150mg prvog dana terapije i 100mg nedelju dana kasnije (8. dan), pri čemu se obe daju u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije. Preporučena mesečna doza za održavanje je 75mg; neki pacijenti mogu imati koristi od manjih ili većih doza u preporučenom rasponu od 25 do 150mg na osnovu individualnog podnošenja i/ili efikasnosti. Nakon druge injekcije paliperidon palmitat se primenjuje jednom mesečno a injekcija se može primeniti bilo u deltoidni bilo u glutealni mišić. Zvanično odobrena indikacija za dugodeljući oblik paliperidona su odrasli pacijenti sa shizofrenijom koji su prethodno odgovorili na terapiju oralnog paliperidona ili risperidona, ili pacijenti koji prethodno nisu stabilizovani ovim lekovima ako su psihotični simptomi blagi do umereni, i ako je potrebna terapija dugodeljućim injekcionim preparatom.

## **Doziranje**

U slučaju prve epizode lečenje se započinje nižim dozama leka (npr. 1-2mg risperidona, 5mg olanzapina, 25mg kvetiapina). Uobičajena početna doza postepeno se povećava uz pažljivo praćenje efikasnosti i podnošljivosti dostizanja optimalne dnevne doze. Pri primeni antipsihotika prve generacije preporučuju se doze u opsegu od 5-20mg haloperidola ili 300 do 1000mg hlorpromazina ili njima ekvivalentne doze drugih antipsihotika prve generacije. Studije pokazuju da je efikasna doza antipsihotika druge generacije obrnuto proporcionalna afinitetu za dopaminske D<sub>2</sub> receptore. U Tabeli 2 prikazane su početne i uobičajene doze AP koje su efikasne u tretmanu shizofrenije.

**Tabela 2. Početne i dnevne doze antipsihotika**

| Generički naziv             | Početna<br>(mg/dan) | doza | Dnevna<br>(mg/dan) | doza |
|-----------------------------|---------------------|------|--------------------|------|
| Antipsihotici I generacije  |                     |      |                    |      |
| Sulpirid***                 | 100-200             |      | 400-800            |      |
| Haloperidol                 | 1,5-3               |      | 5-30               |      |
| Levomepromazin*             | 12,5-25             |      | 150-1000           |      |
| Flufenazin                  | 2,5-5               |      | 6-15               |      |
| Hlorpromazin                | 25-50               |      | 300-1000           |      |
| Cuklopentiksol (lista B)    | 20-50               |      | 75-150             |      |
| Antipsihotici II generacije |                     |      |                    |      |
| Amisulprid***               | 50-100              |      | 400-1200           |      |
| Klozapin                    | 12,5-25             |      | 150-900            |      |
| Kvetiapin                   | 25-50               |      | 300-750            |      |
| Kvetiapin XR                | 50-300              |      | 400-800            |      |
| Olanzapin                   | 2,5-5               |      | 10-20              |      |
| Paliperidon***              | 1,5-3               |      | 3-12               |      |
| Risperidon                  | 2                   |      | 2-6                |      |
| Ziprasidon (list B)         | 40                  |      | 80-160             |      |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## **PULMOLOGIJA**

## AKUTNI I HRONIČNI BRONHITIS J20, J40 i J42

Kašalj je najčešći simptom zbog koga se pacijenti obraćaju lekaru primarne zdravstvene zaštite lekara, a često nastaje usled akutnog bronhitisa.

**Akutni bronhitis** je bolest koja se godišnje javlja kod oko 5% odraslih, odlikuje se akutnim zapaljenjem disajnih puteva, a ispoljava kašljem kao primarnim simptomom. U preko 90% slučajeva je uzrokovan virusima. Prisustvo sputuma žute ili zelene boje nije pouzdan znak bakterijske infekcije donjih disajnih puteva.

Akutni bronhitis treba razlikovati od akutizacije **hroničnog bronhitisa**.

Na hronični bronhitis ukazuje iskašljavanje od po ukupno tri meseca, u dve uzastopne godine, ako su isključeni ostali razlozi za to, npr. bronhiektazije, tuberkuloza i dr. Kako bi se isključila druga oboljenja koja su praćena hroničnim iskašljavanjem, neophodno je da se urade snimak pluća, kao i druga dodatna ispitivanja. Najčešće je posledica pušenja duvana, ređe aerizacija, i jedan je od vidova ispoljavanja hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), tako da je kod ovih bolesnika potrebno uraditi spirometriju. Dijagnoza hronični bronhitis se koristi za one kod kojih spirometrija nije ukazala na bronhoopstrukciju i potvrdila HOBP. Iskašljavanje može da bude serozno (*bronchitis chronica simplex*) ili mukopurulentno (*bronchitis chronica mucopurulenta*). U daljem toku bolesti očekuje se razvoj pune slike HOBP, tako da su potrebne godišnje kontrolne spirometrije kod onih koji nastave da puše.

### Dijagnostikovanje akutnog bronhitisa

Osim kašlja, koji je najčešće produktivan, mogu se javiti sledeći simptomi: povišena temperatura (obično traje do 3 dana), malaksalost, grebanje u grlu, sekrecija iz nosa, dispnoja, mučnina, glavobolja, ekstremna malaksalost. Kašalj obično traje do tri nedelje, retko i duže.

Fizikalni nalaz na plućima je najčešće normalan, ali se mogu čuti niskotonski zvižduci i insprijumsko-ekspirijumski pukoti.

**Tabela 1. Najčešći uzročnici akutnog bronhitisa**

| Virusi                          | Bakterije                    |
|---------------------------------|------------------------------|
| Adenovirus                      | <i>Bordetella pertussis</i>  |
| Koronavirus                     | <i>Chlamydia pneumoniae</i>  |
| Virus influenza A i B           | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| Metapneumovirus                 |                              |
| Virus parainfluenze             |                              |
| Respiratorni sincicijalni virus |                              |
| Rinovirus                       |                              |

Mikrobiološka ispitivanja nisu korisna za otkrivanje uzročnika akutnog bronhitisa i ne treba ih rutinski izvoditi. Uzročni patogeni su u kliničkim studijama dokazani u manje od 30% slučajeva. Na tabeli 1 su prikazani najčešći uzročnici akutnog bronhitisa.

Snimak grudnog koša je indikovano samo ako se sumnja na neko drugo oboljenje, pre svega na pneumoniju. Ubrzan rad srca (> 100/minutu), ubrzano disanje (>24/minut) i visoka temperatura (>38° C) takođe su razlog za upućivanje na rendgenološku dijagnostiku.

Standardne laboratorijske analize krvi (SE, KS, transaminaze, CRP...) mogu da pomognu u otkrivanju drugih bolesti.

Prilikom postavljanja dijagnoze važno je razlikovati akutni bronhitis od drugih bolesti koje takođe izazivaju kašalj. Kod *prehlade* su uvek prisutni i kašalj i nazalna kongestija i rinoreja; kašalj obično traje samo sedam do 10 dana. Kod bolesnika sa *pneumonijom* su, osim kašlja, izraženi i febrilnost, tahipneja, tahikardija, često i lokalizovan fizikalni nalaz na plućima. Kod starijih ljudi ispoljavanje pneumonije često liči na akutni bronhitis tako da je kod ove populacije češće potrebno snimanje pluća. Na *pertussis* treba posumnjati kod pacijenata sa tipičnim napadima kašlja koji traje duže od tri nedelje, posebno ako nisu vakcinisani i bili u kontaktu sa obolelima od velikog kašlja.

## Lečenje akutnog bronhitisa

Lečenje se zasniva na ublažavanju simptoma. Preporučuje se poštediti od fizičkog napora, izbegavanje aerozagađenja (primarno duvanskog dima), konzumiranje toplih napitaka i hrane bogate vitaminima. Većina pacijenata sa akutnim bronhitisom je lečena neodgovarajućom ili neefikasnom terapijom. Lekari navode da su očekivanja pacijenata najčešći razlog za neopravdano veliko propisivanje antibiotika. Istraživanje je pokazalo da 55 % pacijenata veruje da su antibiotici efikasni za lečenje virusnih infekcija respiratornog trakta. Preventivno propisivanje antibiotika, da bi se sprečila pojava bakterijske infekcije, pre svega pneumonije, na terenu akutnog bronhitisa ima smisla samo kod postojanja ozbiljnih komorbiditeta i starijih bolesnika.

### Simptomatska terapija

*Antitusici*, mogu ublažiti kašalj, ali ne utiču na trajanje bolesti. Dekstrometorfan\* je efikasan nesesedativni opioid, ali je neefikasan za suzbijanje kašlja kod male dece, a može biti praćen i ozbiljnim neželjenim efektima. Folkodin je efikasan opioidni antitusik, ali ima nepovoljan profil neželjenih dejstava.

*Sedativni antihistaminici*, antagonisti H1 receptora, efikasno suzbijaju kašalj, ali prouzrokuju i sedaciju, pa se preporučuju za noćne napade kašlja.

*Ekspektoransi* nisu efikasni u lečenju akutnog bronhitisa te se ne preporučuju za rutinsku upotrebu.

*Inhalacioni  $\beta_2$ -agonisti* deluju samo kod pacijentima sa bronhoopstrukcijom tako da ih ne treba propisivati za akutni bronhitis, pošto nemaju efekta.

*Nesteroidni antiinflamatorni lekovi* i *neopioidni analgetici* (paracetamol) i *antipiretici* (Acetilsalicilna kiselina) se mogu propisati za smanjenje bola u grudima.

Primena inhalacionih i oralnih kortikosteroida nije opravdana.

Primenom *alternativne terapije* (npr. ehinacea, geranijum, tamni med, limun) mogu se smanjiti simptomi akutnog kašlja.

### Antimikrobna terapija

Rutinsko propisivanje antibiotika za lečenje akutnog bronhitisa, veoma često u praksi, nije opravdano jer je bolest najčešća virusna, a može biti štetno zbog razvoja antibiotske rezistencije ili infekcije sa *Clostridium difficile*.

Ipak, antibiotici se mogu propisati u određenim situacijama, i to tokom pet dana:

- kod bolesnika starijih od 65 godina koji imaju komorbidna stanja (šećernu bolest, kongestivnu srčanu insuficijenciju) ili primaju sistemske kortikosteroide ili su bili hospitalizovani prethodnih godinu dana.
- kod *pertussisa* (preporučuje se makrolidni antibiotik u cilju smanjenja prenosa infekcije iako ne smanjuje trajanje simptoma).

Makrolidni antibiotici su lek izbora i u slučaju infekcije mikoplazmom i klamidijom pneumonije. Kliničke studije upućuju da povišen nivo prokalcitonina u serumu može ukazati na pacijente kod kojih postoji bakterijska infekcija i tako pomoći lekaru da izabere pacijenta kome će propisati antibiotik.

Antivirusni lekovi se propisuju za grip kod visokorizičnih pacijenata koji imaju simptome manje od 36 sati.

### Smanjenje nepotrebnog propisivanja

Obzirom da mnogi pacijenti sa akutnim bronhitisom očekuju da dobiju antibiotike, lekari su suočeni sa teškim zadatkom da ih ubede da ti lekovi nisu efikasni za njihovu bolest. Pokazalo se da pažljiv izbor reči i veštine komunikacije mogu pomoći da se smanji propisivanje antibiotika. Na tabeli 2 su navedene metode koje mogu da olakšaju lekarima diskusiju u ovim situacijama.

**Tabela 2. Metode koje se predlaži za uveravanje pacijenata da je simptomatska terapija najvažnija u akutnom bronhitisu**

- |                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>– Definišite bolest kao „prehladu grudi” ili „virusnu infekciju disajnih puteva”, a ne kao akutni bronhitis.</li></ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



- Dajte pacijentu pisani materijal u kome se objašnjava da su virusi najčešći uzročnici akutnog kašlja.
- Objasnite pacijentu da simptomi mogu trajati tri do četiri nedelje.
- Objasnite pacijentu da antibiotici ne smanjuju značajno trajanje simptoma, a da mogu izazvati neželjene efekte i dovesti do razvoja rezistencije na antibiotike.
- Predložite pacijentu da uzme recept, a da lek počne da uzima tek ako se simptomi ne smanje u određenom vremenskom roku ili ako budu veoma izraženi.
- Razmislite da propišete lekove za ublažavanje kašlja kod odraslih.
- Predložite pacijentu da dođe na kontrolni pregled na kome ćete ponovo proceniti potrebu za uvođenjem antibiotika.

### **Upućivanje na specijalistički pregled obolelih od akutnog bronhitisa**

Izabrani lekar najčešće leči bolesnika sa akutnim bronhitisom, ali treba da konsultuje pulmologa kada:

- simptomi bolesti postaju sve intenzivniji,
- kašalj traje duže od tri nedelje
- akutni bronhitis su učestali (više od 3 za godinu dana).

### **Lečenje hroničnog bronhitisa**

Kako je je hronični bronhitis HOBP kod koje se još nije razvila bronhopneumonija, primenjuju se principi zbrinjavanja HOBP. Poželjno je bolesnike s akutizacijom hroničnog bronhitisa uputiti na pulmološki pregled pošto se tada često i otkrije HOBP.

U stabilnoj fazi bolesti savetuje se samo otklanjanje faktora rizika, odnosno prestanak pušenja. Potrebna je vakcinacija protiv gripa, a poželjna i protiv pneumokoka kod starijih od 65 godina.

Antibiotska terapija je indicirana kod akutizacija hroničnog bronhitisa pošto su tu bakterije češći uzrok nego kod akutnog bronhitisa. Pre uvođenja antibiotika u terapiju, potrebno je laboratorijski i klinički potvrditi prisustvo infekcije (CRP, prokalcitonin, leukociti i dr. ). Najčešći bakterijski uzročnici su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Meta-analiza je pokazala da nema klinički značajne razlike u primeni amoksicilin+klavulanska kiselina, makrolida i hinolona. U akutizacijama hroničnog bronhitisa ima smisla i davanje ekspektoransa.

## PNEUMONIJA J15, J18

### Definicija

Pneumonija je zapaljenski proces disajnih puteva distalno od terminalnih bronhiola, sa ili bez zahvatanja plućnog intersticijuma.

Pneumonije se dele prema etiologiji, radiološkom nalazu, uslovima u kojim je nastala, imunom sistemu pacijenta itd. Najčešće korišćena i najpraktičnija podela je prema mestu nastanka, na vanbolnički stečene i bolnički stečene pneumonije.

Ovaj tekst se odnosi na pneumonije kod odraslih imunokompetentnih osoba stečene u vanbolničkim uslovima. Bolnički stečena pneumonija, pneumonija kod bolesnika se nekim od imunodeficijentnih stanja i pneumonija kod dece neće biti razmatrane u ovim preporukama.

**Vanbolnički stečena pneumonija** se definiše kao “Akutna infekcija plućnog parenhima, sa

simptomima akutne infekcije i pojavom akutne infiltracije u plućnom parenhimu viđenom na rendgenogramu pluća ili auskultatornim nalazom suspektim na pneumoniju (izmenjen disajni zvuk i/ili lokalizovani pukoti) kod bolesnika koji nisu bili u u bolnici ili u kolektivu (domu) najmanje 14 dana pre pojave simptoma”.

Poseban odeljak bi mogao biti posvećen pneumonijama kod osoba pod zdravstvenim nadzorom

(negom) nazvane HCAP (Health Care Associated Pneumonia). To su pneumonije nastale kod obolelih:

- koji borave u kolektivu (domu),
- kod kojih se primenjuju mere dugotrajne zdravstvenu nege i koje zbog toga koriste različite uređaje (oksigenoterapiju, dijalizu, sonde i dr),
- koji su boravili u bolnici u poslednja 3 meseca,
- koji su primali antibiotsku terapiju, hemioterapiju ili bili zbrinuti zbog povrede u prethodnih 30 dana
- koji imaju nekog od članova porodice sa infekcijom multirezistentnim patogenom.

Ove pneumonije, prema uzročnicima, kliničkom toku i ishodu lečenja imaju karakteristike bolnički stečenih pneumonija i zahtevaju lečenje u hospitalnim uslovima.

### Dijagnostika

Na pneumoniju ukazuju opšti simptomi, febrilnost, simptomi akutne respiratorne infekcije i fizički nalaz. Objektivno mogu da se nađu znaci plućne kondenzacije, kasno inspirijumski pukoti, inspirijumski i ekspirijumski zvižduci, ali nalaz može da bude i bez patoloških znakova. Kod sumnje na pneumoniju, neophodna je standardna radiografija grudnog koša (postero-anteriorni snimak, često i profilni snimak). Kod blagog oblika bolesti ovo zaokružuje dijagnostiku i dovoljno je za započinjanje empirijske terapije.

Standardne laboratorijske analize krvi u dijagnostici pneumonija radimo prilikom procene težine bolesti ili kad se radi o težim oblicima bolesti. Od laboratorijskih analiza najbolji parametar za dijagnostiku i praćenje toka bolesti je koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu. Vrednost CRP >100 mg/mL sa velikom verovatnoćom ukazuje na pneumoniju, dok vrednost CRP < 20 mg/ml ukazuje da je pneumonija malo verovatna. Ovaj parametar je u korelaciji sa težinom infekcije, a koristi se i u toku lečenja za procenu odgovora na terapiju.

### Procena težine bolesti

Za procenu težine bolesti, mesta lečenja (ambulantno lečenje, bolničko ili lečenje u jedinici intenzivne nege) i prognozu bolesti primenjuju se različiti scoring sistemi. Najčešće korišćeni scoring sistemi su : PSI (Pneumonia severity index), CURB indeks, CURB-65, CRB-65, SCAP. Indeks težine pneumonije (PSI) pouzdano ukazuje na težinu bolesti i pomaže u proceni mesta lečenja ali je komplikovan za ispitivanje u ambulantnim uslovima. Sastoji se od 20 varijabli, od kojih neke

zahtevaju dobro organizovanu laboratorijsku službu (hematološki i biohemijski parametri, analiza respiratornih gasova u arterijskoj krvi).

Najjednostavniji scoring sistem za rad u ambulantnim uslovima je CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, > 65 years) odnosno CRB-65 (bez uremije). Scoring sistem CRB-65 za procenu težine bolesti koristi samo kliničke parametre. Loši pokazatelji su

- izmenjeno stanje svesti (konfuznost),
- respiratorna frekvencija  $\geq 30/\text{min}$ ,
- značajno izmenjena visina krvnog pritiska - sistolni  $< 90 \text{ mmHg}$ , dijastolni  $< 60 \text{ mmHg}$ ,
- životno doba  $> 65$  godina.

Za svaku od ovih varijabli dobija se po 1 bod. Skor se može upotpuniti nalazom uremije (CURB-65) čije vrednosti  $> 7 \text{ mmol/L}$  takođe nosi 1 bod. Rezultat 0-1 boda znači da se pacijent može lečiti ambulantno. Ambulanto lečenje je moguće i kada je skor 2, ali je tada neophodan pojačani nadzor vanbolničkog zbrinjavanja. Skor  $> 2$  ukazuje da je potrebno lečenje u hospitalnim uslovima.

Osim procene putem scoring sistema, hospitalizacija je indicirana i kod bolesnika kod kojih se na snimku pluća vidi da pneumonija zahvata više od jednog režnja pluća, da postoji veći pleuralni izliv i/ili ekskavacija.

Hospitalizacija je neophodna i za bolesnike sa posebnim faktorima rizika za potencijalno nepovoljan tok ili ishod lečenja:

- postojanje komorbiditeta,
- potencijalna rezistencija na antibiotike,
- HCAP,
- značajna leukocitoza ( $30 \times 10^6/\text{L}$ ) ili leukopenija ( $< 4 \times 10^6/\text{L}$ ),
- procena da je potrebna opservacija i
- opravdana sumnja da se lečenje u kućnim uslovima ne može sprovesti (socijalni razlozi).

#### Terapija pneumonija

Principi lečenja vanbolničkih pneumonija bazirani su na empirijskom započinjanju terapije, a na osnovu prethodnih saznanja o najverovatnijem etiološkom uzročniku infekcije u određenoj kategoriji bolesnika, uslovima pod kojima je infekcija nastala i težini kliničke slike pneumonije.

Pri odluci o primeni inicijalne terapije, koja se sprovodi odmah po postavljanju dijagnoze i proceni težine bolesti (empirijska terapija) treba poći od sledećih činjenica:

- Većina pneumonija (60-80%) je izazvana bakterijama. Na virusnu pneumoniju treba misliti i lečiti je antivirusnim lekovima samo u sezoni gripa i kada klinički nalaz na to ukazuje.
- Najčešći uzročnik pneumonije je *Streptococcus pneumoniae*. Prema tome, inicijalna, empirijska terapija podrazumeva primenu antibiotika koji deluje na pneumokok, a kod sumnje da je pneumoniju izazvala *Mycoplasma pneumoniae* dati antibiotik koji deluje na oba uzročnika.

**Preporučeni antibiotici** kod blagih pneumonija (ambulantno lečenje) prema savremenim preporukama su:

- Makrolidni antibiotici (azitromicin, klaritromicin, roksitromicin; ređe eritromicin zbog sve veće rezistencije uzročnika pneumonije) ili doksiciklin. Makrolidi su posebno indicirani kod sumnje na infekciju mikoplazmom i kod alergije na penicilinske preparate. Pri primeni azitromicina, treba imati u vidu da je ovaj lek proaritmogen i da može da dovede do produženja QT intervala, pa ga ne treba primenjivati sa drugim lekovima koji mogu da dovedu do istog neželjenog dejstva.
- Lek prve linije može biti i penicilinska grupa antibiotika (npr. amoksicilin  $3 \times 1,0 \text{ gr}$ ).

**Kod obolelih** koji se leče ambulantno, a imaju posebne faktore rizika za teži tok bolesti preporučuju se:

- Respiratorni fluorohinoloni (moksifloksacin, levofloksacin) ili

- Kombinacija antibiotika beta laktamske grupe (amoksisilin 3 x 1,0 gr, amoksisilin/klavulanat 2 x 2,0 gr,) sa makrolidnim antibioticima, a alternativni lekovi su tetraciklini.
- Uobzir dolaze i cefalosporini I, II ili III generacije u zavisnosti od težine bolesti i prethodne terapije.

Kod bolesnika s posebnim faktorima rizika smatraju se oni s kardiovaskularnim oboljenjem, s hroničnim plućnim oboljenjem, oboljenjem jetre, alkoholičari, bolesnici s malignim bolestima, splenektomisani ili oni koji su primali hemioterapiju i antibiotike prethodna 3 meseca, kao i bolesnici kod kojih je moguće da su u pitanju patogeni rezistentni na standardne lekove.

Ukoliko se sumnja na, ili se tokom hospitalizacije izoluje *Pseudomonas aeruginosa*, tada lečenje započinje antipseudomonasnim beta-laktamskim antibiotikom (npr. piperacilin+tazobaktam, ceftazidim, cefepim, imipenem, meropenem) u kombinaciji sa antipseudomonasnim fluorohinolonom (npr. ciprofloksacin) ili sa aminoglikozidima i makrolidima.

Pneumonija izazvana MRSA se leči vankomicinom ili linezolidom.

#### *Put primene*

Lekovi se u principu daju peroralnim putem. Parenteralna primena antibiotika se sprovodi samo u bolničkim uslovima i to kod teške pneumonije ili kod pacijenata kod kojih se ne može sprovoditi peroralna terapija. Posle uspostavljanja stabilnog poboljšanja bolesti, prelazi se sa parenteralne na peroralnu terapiju.

#### *Dodatne terapijske mere*

Pored empirijske antibiotske terapije neophodno su dodatne mere: unos tečnosti u većoj količini, antipiretici-analgetici (paracetamolom za pleuralnu bol), nutritivna potpora i ponekad antitusici.

#### *Odgovor na terapiju*

Procena učinka terapije se vrši se za 72 sata, po potrebi ranije. Na povoljan tok bolesti ukazuje pad febrilnosti, smanjenje broja leukocita i/ili pad koncentracije CRP (ako ga je moguće određivati). Kod nepovoljnog toka bolesti neophodna je dodatna dijagnostika i ponovno razmatranje potrebe za bolničkim lečenjem.

Kod povoljnog toka bolesti radiografiju grudnog koša treba ponoviti tek posle 6-8 nedelja od početka bolesti, a u slučaju sumnje na pogoršanje pneumonije ili pojavu neke od komplikacija odmah.

Terapiju treba modifikovati samo ako je izolovani uzročnik rezistentan na primenjene antibiotike ili ako odgovor na lekove nije adekvatan.

#### *Dužina primene terapije*

Antibiotska terapije se standardno primenjuje oko 10 dana. Duža primena se sprovodi kod sumnje na »atipične patogene« (mikoplazma, klamidija, legionela) kada terapija traje do 14 dana. Teži oblici bolesti, pneumonije kod osoba sa pridruženim bolestima, pneumonije sa komplikacijama ili pneumonije izazvane posebnim uzročnicima leče se duže (nekada i više nedelja) obično u bolničkim uslovima. Tako se pneumonija izazvana legionelom leči 14-21 dana.

## HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA J44

### *Principi terapije hronične opstruktivne bolesti*

- Uticati da bolesnici prestanu da puše.
- Sve bolesnike vakcinisati protiv gripa. Antipneumokoknu vakcinu dati starijim od 65 godina i onima sa značajnim komorbiditetima (poželjno je svima).
- Svim bolesnicima savetovati programe rehabilitacije prilagođene stepenu težine bolesti. Obavezni su kod bolesnika koji imaju disajne smetnje pri hodu po ravnom.
- Za brzo olakšanje disanja kod svih obolelih koristiti inhalacijske kratkodelujuće bronhodilatatore.
- Bolesnicima sa najmanje umerenim stepenom bolesti koji imaju stalne disajne smetnje dati dugodelujuće inhalacijske bronhodilatatore, najbolje one koji se uzimaju jednom dnevno. Po potrebi kombinovati više dugodelujućih bronhodilatatora. Sporooslobađajući teofilin može da bude korisna dopuna dugodelujućem inhalacijskom bronhodilatatoru.
- Kod obolelih s poslebronhodilatorskim  $FEV_1 < 60\%$  mogu se dodati inhalacijski kortikosteroidi (ICS) uz dugodelujuće bronhodilatatore, ako su preležali najmanje dve egzacerbacije bolesti koje su zahtevale primenu antibiotika i/ili kortikosteroida *per os* ili parenteralno. Prednost dati srednjim dozama i onim ICS koji daju manje neželjenih efekata.
- Obolelima s poslebronhodilatorskim  $FEV_1 < 50\%$ , koji su preležali najmanje dve egzacerbacije i stalno iskašljavaju može se dodati inhibitor fosfodiesteraze-4 uz dugodelujuće inhalacijske bronhodilatatore.
- Oksigenoterapija od najmanje 15 sati tokom jednog dana ordinira se pomoću koncentratora kiseonika obolelima kojima je najmanje 2 puta u tri nedelje izmerena vrednost parcijalnog pritiska kiseonika manja od 7,3 kPa ili saturacija hemoglobina manja od 88% sa ili bez hiperkapnije ili ako je  $Pa_{O_2}$  7,3 – 8 kPa uz plućnu hipertenziju, zastoju srčanu insuficijenciju ili hematokrit preko 55%.
- Bolesnicima kod kojih je primenjenom terapijom postignuta dobra kontrola bolesti dovoljne su kontrole specijaliste jednom godišnje.
- U slučaju egzacerbacije bolesnika uputiti pneumoftiziologu/pulmologu.

### *Terapija stabilne bolesti*

Ne postoje lekovi koji mogu trajno da modifikuju tok hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), tako da je lečenje pre svega usmereno na smanjenje tegoba, olakšavanje podnošenja fizičkog naprezanja i poboljšanje kvaliteta života vezanog za zdravlje. Bitni aspekti lečenja su i prevencija progresije bolesti, prevencija i lečenje egzacerbacija i smanjenje mortaliteta.

Terapija se ordinira individualno u skladu sa ispoljenim tegobama, stepenom težine bolesti, rizikom od egzacerbacija i dostupnosti lekova. Mora da bude praćena edukacijom obolelog o bolesti i koristima od primene preduzetih mera. Procena težine bolesti i potreba za terapijom se procenjuje u stabilnoj fazi bolesti, a ne tokom egzacerbacija. Step en oštećenja disajne funkcije se meri u prisustvu bronhodilatatora.

## SMANJIVANJE FAKTORA RIZIKA

### **Odvikavanje od pušenja**

Prestanak pušenja duvana je jedina mera koja može suštinski da utiče na tok bolesti u svim stadijumima bolesti. Ordinirajući lekar treba da savetuje prestanak pušenja i da uputi obolelog u neko od savetovališta za odvikavanje od pušenja. Dokazano je da kratkotrajan, obrazložen savet lekara primarne zdravstvene zaštite može značajno da doprinese odluci obolelog da prestane da puši. Na kontrolnim pregledima treba da proverava status pušenja u cilju daljeg podsticanja pušača da prestanu da puše ili da ohrabruje obolele koji su prestali da istraju u tome.

Farmakoterapija može znatno da olakša proces prestanka pušenja i da ga učini uspješnijim. Na raspolaganju su zamene za nikotin (žvakaće gume, kožni flasteri i sublingvalne tablete) ili preparati koji sadrže čist nikotin. Ovi preparati se mogu dobiti bez recepta, ali ih treba uzimati samo uz konsultaciju sa lekarom, jer mogu biti opasni za osobe sa kardiovaskularnim oboljenjima. Mogu izazvati anginozni napad, kao i poremećaj spavanja. Citizin je prirodni alkaloid po hemijskoj strukturi sličan nikotinu, a koristi se kao adjuvans pri odvikavanju od pušenja. Varenikilin je selektivni parcijalni agonista za N receptore, ali se njegova primena se ne preporučuje zbog brojnih neželjenih dejstava (depresija, suicidalne ideje, kardiovaskularne tegobe i dr.). Oba leka su registrovana u Republici Srbiji. Nenikotinski preparat, antidepresiv bupropion, smanjuje želju za pušenjem. Registrovan je u Republici Srbiji. Svi ovi preparati mogu da imaju znatna neželjena dejstva tako da ih uvek treba uzimati pod nadzorom lekara.

### **Vakcinisanje**

Sve obolele treba redovno vakcinisati protiv gripa. Poželjna je i antipneumokokna vakcinacija, pre svega onih koji su stariji od 65 godina i onih sa značajnim komorbiditetima.

### **Rehabilitacija**

Rehabilitacija bolesnika obuhvata mere fizikalne medicine (fizičko vežbanje, jačanje disajnih mišića, vežbe disanja i dr.), edukaciju i psiho-socijalno prilagođavanje.

Mere fizikalne medicine, počevši od onih koje upražnjava sam, obučeni bolesnik pa do intenzivnih programa fizikalne medicine, prilagođene stepenu težine bolesti, neizostavni su deo zbrinjavanja svih obolelih i imaju isti, ako ne i veći značaj od primene medikamenata. Bitno pomaže bolesniku i smanjuje troškove vezane za lečenje ove bolesti. Koristi i u blagim oblicima bolesti, pošto je dokazano da i ti bolesnici znatno smanjuju svakodnevne fizičke aktivnosti, a da toga nisu ni svesni. Korisna je i bezbedna i kod najtežih bolesnika koji su skloni da se pasivno prepuste svojoj sudbini, tako da ih treba stalno motivisati da ne odustaju od vežbanja. Organizovano vežbanje je posebno važno i obavezno za bolesnike koji gube dah pri hodu sopstvenim ritmom po ravnom. Već svakodnevni hod od najmanje 20 minuta značajno poboljšava stanje i teško obolelih.

## **FARMAKOTERAPIJA**

### **Bronhodilatatori**

Bronhodilatatori su osnovna terapija za zbrinjavanje HOBP. Daju se po potrebi ili stalno. Prednost imaju inhalacijski oblici lekova, dati pomoću sprejeva s doziranim odavanjem („pumpica“) i inhalatora za udisanje suvog praha.

Veliki broj bolesnika nepravilno koristi uređaje za inhaliranje lekova, tako da je pri propisivanju neophodno objasniti bolesnicima kako da ih koriste, a na kontrolnim pregledima treba redovno proveravati kako oni to rade. Nebulizatori su rezervisani za obolele koji ne mogu da koriste ručne uređaje zbog lošeg načina primene ili teškog stadijuma bolesti, a ponekad i iz psiholoških razloga.

### **Kratkodelujući bronhodilatatori**

Za brzo olakšavanje teškog disanja u svim stadijumima bolesti koriste se kratkodelujući inahalacijski bronhodilatatori,  $\beta_2$ -agonisti i antiholinergici. Kratkodelujući  $\beta_2$ -agonisti ispoljavaju dejstvo za manje od 5 minuta i ono se održava do 4 sata. Antiholinergicima je potrebno 15 minuta da deluju, ali se zato dejstvo održava 6 sati kada se daju pomoću „pumpica“ i do 8 sati kada se daju pomoću nebulizatora. Kombinovanje  $\beta_2$ -agonista i antiholinergika ima aditivni efekat, tako da se davanjem kombinovanih preparata u istom uređaju postiže veća efikasnost manjim dozama lekova i uz manje neželjenih efekata.

Kod nas su u upotrebi  $\beta_2$ -agonist salbutamol i kombinovani preparat  $\beta_2$ -agonista i antiholinergika fenoterol/ipratropium bromid (tabela 1). Ne preporučuje se primena oralnih oblika salbutamola za brzo olakšanje disanja u HOBP.

Bolesnici su skloni preteranoj upotrebi ovih lekova tako da im treba objasniti šta se dobija njihovom primenom i kada da ih uzmu. Primera radi, bolesnici često zastanu i uzmu lek kada tokom hoda oseće teško disanje. Ako se tegobe primire za minut-dva, odnosno pre vremena za koje je lek mogao da deluje, to znaci da im je bilo dovoljno da se samo malo odmire i da su lek nepotrebno uzeli. Valja im i skrenuti pažnju da se kod uređaja bez fluorokarbona uzima jedna doza leka, a da se druga dodaje, ako prva nije bila dovoljna. Bolesnici su skloni da odmah uzmu dva udaha i ovih lekova pošto je to uobičajena doza kod uređaja starije generacije. Kratkodelujuće bronhodilatatore ne treba propisivati za stalno održavanje bronhodilatacije, 4 x 1 udah i sl.

Od neželjenih dejstava  $\beta_2$ -agonisti mogu da daju tahikardiju, tremor i grčenje skeletnih mišića, palpitacije, produženje QT intervala, nesanicu, hipokalijemiju i povećanje glikoze u serumu. Tokom dugotrajne primene može da se pojavi fiziološka tolerancija i umanjena efektivnost  $\beta_2$ -agonista. Savetuje se oprezna primena ovih lekova kod obolelih od kardiovaskulnih bolesti.

Antiholinergici obično izazivaju samo suvoću usta kao neželjno dejstvo, ali ih treba oprezno davati obolelima od glaukoma, hipertrofije prostate ili opstrukcije vrata bešike.

### **Dugodelujući bronhodilatatori**

Obolelima sa stalno ispoljenim teškim disanjem, posebno ako se ono oseća i pri hodu po ravnom, i onima sa značajnom bronhoopstrukcijom uvodi se redovna terapija dugodelujućim, prevashodno inhalacijskim bronhodilatatorima, antiholinergicima i  $\beta_2$ -agonistima. Predviđeni su za obolele od umerene, teške i vrlo teške HOBP. Sporooslobađujući teofilin može da bude nezaobilazan kod nekih bolesnika.

### **$\beta_2$ -agonisti**

U širokoj upotrebi su dva dugodelujuća  $\beta_2$ -agonista salmeterol i formoterol (Tabela 2). Oba leka održavaju bronhodilataciju do 12 sati. Razlikuju se po tome što formoterol započinje delovanje brzo kao i kratkodelujući  $\beta_2$ -agonisti, dok je salmeterolu za to potrebno i 20 minuta. Pojavili su se i lekovi čija aktivnost traje i 24 sata. Od lekova nove generacije u Republici Srbiji je registrovan indakaterol koji delovanje započinje za manje od 5 minuta i tokom 24 sata omogućuje znatno smanjenje dispnoje obolelih. Uobičajena doza je inhalisanje 150 mcg jednom dnevno, dok dupliranje ove doze može da olakša disanje i kod najtežih bolesnika.

Neželjena dejstva dugodelujućih  $\beta_2$ -agonista odgovaraju onima koja se viđaju kod kratkodelujućih  $\beta_2$ -agonista. U astmi je pokazano da dugodelujući  $\beta_2$ -agonisti mogu da budu povezani s letalnim ishodom bolesti, ali to nije pokazano u HOBP.

### **Antiholinergici**

Tiotropium je jedini dugodelujući antiholinergik koji je za sada u upotrebi kod nas. Jednokratno davanje 18 mcg pomoću *Handihalera* ili 5 mcg pomoću *Respimata* održava klinički značajnu bronhodilataciju sledeća 24 sata. Pokazano je da značajno popravlja kvalitet života i smanjuje egzacerbacije i hospitalizacije. Dokazano je da je tiotropium naročito efikasan ako se koristi istovremeno s fizičkim vežbanjem. Neželjena dejstva tiotropiuma su slična onima kod ipratropiuma.

### **Teofilinski preparati (ksantini)**

Retard tablete teofilina mogu da se koriste kao dugodelujući bronhodilatatori, posebno kada su nedostupni inhalacijski bronhodilatatori ili posle neuspeha terapije  $\beta_2$  agonistima, kratkog i dugog dejstva. Blagi su bronhodilatatori, ali pozitivno deluju i na snagu dijafragme, olakšavaju rad disajnih mišića, popravljaju mukocilijarni klirens i redukuju egzacerbacije. Ima mišljenja da su lek izbora za obolele od HOBP kod kojih dominira emfizemska komponenta bolesti (emfizemski fenotip).

Najveći problem kod teofilinskih preparata je uzak terapijski indeks, tako da se savetuje praćenje nivoa teofilina u plazmi, koji bi trebalo da bude u rasponu od 5-12 mcg/mL. Veće doze od navedenih mogu da budu praćene mučninom, nervozom i glavoboljom. Dalje povećanje doze uzrokuje povraćanje, hipokalijemiju, hiperglikemiju, tahikardiju, aritmije srca, tremor, neuromuskularnu

iritabilnost i epileptične napade. Treba voditi računa da je metabolizam teofilina usporen kod starijih osoba i osoba s hroničnim oboljenjem jetre i srčanom insuficijencijom, tako da tada pre može doći do neželjenih efekata. Pažljivim doziranjem znatno se smanjuje opasnost od neželjenih efekata. Doze teofilina treba smanjiti ako se u vreme egzacerbacije daju makrolidni antibiotici ili fluorohinoloni koji inhibiraju metabolizam teofilina.

Od teofilinskih preparata sa produženim oslobađanje kod nas su u upotrebi tablete teofilina od 125 i 250 mg i aminofilin retard tablete od 350 mg. Aminofilin je rastvor teofilina u etilendiaminu. Uobičajeno se doziraju 2 x 1 posle jela, s tim da dnevna doza teofilina kod bolesnika iznad 60 godina ne bi trebalo da pređe 400 mg.

### **Kombinovanje bronhodilatatora**

Izbor između  $\beta_2$ -agonista, antiholinergika, retard tableta teofilina ili kombinacije zavisi od dostupnosti lekova i individualnog odgovora u smanjenju simptoma i neželjenih efekata.

Pokazano je da su podjednaki i efektivniji lekovi koji se daju jednokratno, u odnosu one koji se daju dva puta na dan, najverovatnije zato što se na taj način postiže stabilnija bronhodilatacija. Tiotropium i indakaterol su ispoljili superiorniju efikasnost od salmeterola u pogledu poboljšanja disajne funkcije, dispnoje i kvaliteta života, a tiotropium i u sprečavanju egzacerbacija. S druge strane studije su pokazale sličnu efikasnost tiotropiuma i indakaterola.

Kao i kod kratkododelujućih, kombinovanje različitih bronhodilatatora povećava efikasnost terapije i smanjuje neželjene efekte. Retard tablete teofilin može da bude korisna i jeftina dopuna skupljim dugodelujućim bronhodilatatorima. Za sada se koriste pojedinačni lekovi, a uskoro se očekuje i primena više vrsta preparata s fiksnim kombinacijama  $\beta_2$ -agonista i antiholinergika.

### **Kortikosteroidi**

U lečenju stabilne HOBP koriste se inhalacijski kortikosteroidi (ICS). Primena oralnih i parenteralnih kortikosteroida namenjenjena je zbrinjavanju egzacerbacija.

Za razliku od astme gde su ICS osnovna terapija, još uvek su vezane brojne kontroverze za njihov efekat na inflamaciju u HOBP i njihova upotreba u zbrinjavanju HOBP je ograničena na specifične indikacije. Nepoznat je odnos doza-odgovor i bezbednost ICS u HOBP i nepoznato je da li ima razlike u efikasnosti između pojedinih ICS. Kod većine neželjenih efekata postoji dozna zavisnost, tako da je bezbednije izbegavati velike doze ICS, posebno što nema dokaza da su efikasnije. Činjenica da po prestanku dugotrajnog davanja ICS obolelima od HOBP dolazi do pogoršanja simptoma i učestalijih egzacerbacija, potencira neophodnost da se veoma pažljivo razmotri potreba za njima kod svakog bolesnika. Oko 20% obolelih od HOBP ima pridruženu astmu i tada se na osnovu toga indikuje primena ICS.

Pokazano je da dugotrajno davanje ICS popravlja simptome, plućnu funkciju i kvalitet života vezan za zdravlje kod obolelih kod kojih je forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV1) manji od 60%. Ne utiču na mortalitet. Smatra se da im je najvažnija uloga da smanje učestalost egzacerbacija, tako da je to osnovna indikacija za njihovo propisivanje simptomatska terapija pacijenata sa teškom HOBP (FEV1 < 50% predviđene normale) i istorijom ponavljanih egzacerbacija, koji imaju značajne simptome uprkos redovnoj terapiji bronhodilatatorima dugog dejstva. Savetuje se da se ordiniraju bolesnicima koji su preživeli dve egzacerbacije HOBP, pošto je to granica posle koje egzacerbacije postaju sve učestalije.

Oralna kandidijaza i promuklost su najčešći lokalni neželjeni efekti koji su manje ispoljeni kod kortikosteroida koji se aktiviraju tek pri dolasku u pluća. Sistemska neželjena dejstva su modrice na koži, katarakta i osteoporoza. Najozbiljnije neželjeno dejstvo su učestale pneumonije koje se opisane pri primeni flutikazon propionata, ali ne i kada je davan budezonid. Učestalije pneumonije zabeležene su i na svim dozama flutikazon furoata.

Za lečenje HOBP je kod nas registrovan samo beklometazon dipropionat, a i on se ne nalazi na listama RFZO. Smatra se da ICS treba davati samo u obliku kombinovanih preparata (Tabela 2).



### **Kombinovani preparati**

Brojne studije su pokazale da fiksne kombinacije inhalacijskih kortikosteroida i dugodeljujući  $\beta_2$ -agonista efikasnije nego individualne komponente popravljaju disajnu funkciju i zdravstveni status i redukuju broj egzacerbacija od umerene do vrlo teške HOBP, ali bez uticaja na mortalitet.

Dodavanje kombinovanih preparata ICS i dugodeljujućih  $\beta_2$ -agonista tiotropiumu (trojna terapija), pokazalo je korisne efekte u pogledu poboljšanja disajne funkcije, kvaliteta života vezanog za zdravlje i redukcije broja egzacerbacija. Ima studija koje to nisu potvrdile i nije dokazana ekonomska isplativost ovog pristupa, tako da su neophodna dodatna istraživanja da bi se doneo pravi zaključak o trojnoj terapiji.

### **Inhibitori fosfodiesteraze-4**

Kod nas je registrovan i nalazi se na listi A1 RFZO jedini inhibitor fosfodiesteraze-4 roflumilast. Ispoljava antiinflamatorno dejstvo i namenjen je smanjenju broja egzacerbacija kod obolelih od teških oblika HOBP (poslebronhodilatatorini  $FEV_1 < 50\%$ ) kod kojih dominira bronhitična komponenta HOBP, odnosno onim bolesnicima koji iskašljavaju. Nema bronhodilatacijsko dejstvo. Daje se jednom dnevno 500 mg, pre ili posle jela.

Mršavljenje, mučnina, dijareja i psihički problemi (nesanice, depresije, suicidalnosti) su najvažnija neželjena dejstva. Ne ordinira se obolelima sa znatnijim oštećenjem jetre, niti uz teofilin.

### **Ekspektoransi**

Ne preporučuje se stalna i široka primena ekspektoranasa u HOBP. Neke studije su pokazale da karbocistein i N-acetilcistein mogu da smanje učestalost egzacerbacija, ali je dokazano da to nije vodilo boljem kvalitetu života obolelih.

Ne preporučuje se ni primena antitusika.

## **ANTIBIOTICI**

Decenijski pokušaji da se pogoršanja bolesti spreče dugotrajnim i preventivnim davanjem antibiotika nisu doveli do čvrstih zaključaka, tada je primena antibiotika u HOBP ograničena na zbrinjavanje egzacerbacija bolesnika gde postoji opravdana sumnja da se radi o bakterijskoj infekciji.

## **OKSIGENOTERAPIJA**

Dugotrajna oksigenoterapija od najmanje 15 sati tokom jednog dana produžava život obolelima kojima je HOBP dovela do teške respiracijske insuficijencije. Ordinira se obolelima kojima je najmanje 2 puta u tri nedelje izmerena vrednost parcijalnog pritiska kiseonika manja od 7,3 kPa ili saturacija hemoglobina manja od 88% sa ili bez hiperkapnije. U slučaju da postoji plućna hipertenzija, zastoja srčana insuficijencija ili hematokrit preko 55%, dugotrajna oksigenoterapija se savetuje i ako je  $Pa_{O_2}$  7,3 – 8 kPa. Kiseonik se ordinira pomoću koncentratora kiseonika, obično u dozi od 1-2 L/min. Veće doze su opasne pošto mogu da dovedu do hiperkapnije. Iz istog razloga je bitno da bolesnici budu kontinuirano na kiseoniku.

## **ZBRINJAVANJE KOMORBIDITETA**

HOBP često prate druge bolesti, koje često imaju u osnovi i isti faktor rizika. Najznačajni komorbiditeti su kardiovaskularne bolesti, osteoporoza, anksioznost i depresija, karcinom pluća, metabolički sindrom i dijabetes. Prateće bolesti bitno ugrožavaju obolele od HOBP i neophno ih je dijagnostikovati i lečiti. Osnovni princip je da se komorbiditeti leče kao da nema HOBP, a HOBP se leči kao da nema komorbiditeta.

**Tabela 1. Lekovi za brzo olakšavanje disanja koji se nalaze u prometu u RS. Propisiju se samo za uzimanje po potrebi.**

| INN                           | Oblik                                  | Osnovna doza             |
|-------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|
| Salbutamol                    | rastvor za raspršivanje                | 2,5 – 5 mg (0,5-1 mL)    |
| Salbutamol                    | suspencija za inhalaciju pod pritiskom | 100-200 mcg (1-2 udah)   |
| Fenoterol/ipratropijum bromid | rastvor za inhalaciju pod pritiskom    | 50 mcg + 21 mcg (1 udah) |
| Fenoterol/ipratropijum bromid | rastvor za raspršivanje                | 0,5mg+0,25mg (1 mL)      |

**Tabela 2. Lekovi za stalnu terapiju HOBP kod nas**

| INN                    | oblik                                              | Osnovna dnevna doza       |
|------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
| Teofilin               | kapsula retard, 125 i 250 mg                       | 2 x 1 od 250 mg           |
| aminofilin             | tableta 350 mg sa produženim oslobađanjem          | 2 x 1 od 350 mg           |
| aminofilin             | tableta 350 mg sa produženim oslobađanjem          | 2 x 1 od 350 mg           |
| salmeterol             | suspencija za inhalaciju pod pritiskom, 25 mcg     | 2 x 2 od 25 mcg           |
| formoterol             | prašak za inhalaciju, 9 mcg                        | 2 x 1 od 9 mcg            |
| formoterol             | rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 12 mcg        | 2 x 1 od 12 mcg           |
| Indakaterol***         | prašak za inhalaciju, tvrda kapsula, 150 i 300 mcg | 1 x 1 od 150 mcg          |
| tiotropium             | prašak za inhalaciju, tvrda kapsula, 18 mcg        | 1 x 1 od 18 mcg           |
| tiotropium             | rastvor za inhalaciju, 2,5 mcg                     | 1 x 2 od 2,5 mcg          |
| flutikazon, salmeterol | prašak za inhalaciju, podeljen, 500 mcg + 50 mcg   | 2 x 1 od 500 mcg + 50 mcg |
| budesonid, formoterol  | prašak za inhalaciju, 320 mcg + 9 mcg              | 2 x 1 od 320 mcg + 9 mcg  |
| roflumilast            | film tablet, 500 mcg                               | 1 x 1                     |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## BRONHIJALNA ASTMA (J45)

### Principi terapije astme

Astma se ne može izlečiti, ali pravilna edukacija, izbegavanje faktora rizika i pridržavanje preporučene terapije, može dovesti do dobre kontrole bolesti. Pod dobro kontrolisanom bolešću se podrazumeva:

- život bez ograničenja aktivnosti,
- neometano spavanje,
- normalna disajna funkcija i
- potreba za lekovima za brzo olakšanje disanja najviše do 2 puta nedeljno i to samo danju.

Sve bolesnike obučiti da izbegavaju faktore rizika, da korektno uzimaju terapiju, da razlikuju stalnu terapiju od lekova za brzo olakšanje disanja, da prepoznaju pogoršanje i da se na vreme obrate lekaru.

Najčešći faktori rizika za pogoršanje bolesti koje treba izbegavati su:

- Duvanski dim ( aktivno i pasivno pušenje)
- Virusne infekcije
- Alergeni otvorenog i zatvorenog prostora
- Alergeni radnog mesta
- Lekovi ( acetil-salicilne kiselina, NSAIL)
- gojaznost

Savetuje se vakcinacija protiv gripa umereno teških i teških bolesnika.

Upotreba kratkododelujućih bronhodilatatora po potrebi savetuje se svim bolesnicima za brzo olakšanje disanja. Može biti dovoljna terapija za obolele sa retkim, blagim i prolaznim simptomima.

Obolelima s češtim ili stalnim simptomima ordinira se stalna preventivna terapija prilagođena stepenu težine bolesti. Lakšim bolesnicima je dovoljan prvi stepen terapije, dok je kod težih potrebno znatno više lekova da se postigne kontrola bolesti (viši stepen terapije). Stepene terapije su:

1. Niske doze inhalacijskih kortikosteroida (ICS). Alternativna su modifikatori leukotriena.
2. Niske doze ICS sa dugodelujućim  $\beta_2$ -agonistom. Alternativno mogu da se primene umerene ili visoke doze ICS ili niske doze ICS sa modifikatorom leukotriena ili retardnim teofilinom.
3. Umerene ili visoke doze ICS sa dugodelujućim  $\beta_2$ -agonistom sa ili bez modifikatora leukotriena i/ili retardnog teofilina.
4. Na terapiju 3. stepena se dodaju najniže moguće doze oralnih kortikosteroida ili anti-IgE lekovi.

Pri propisivanju terapije treba imati u vidu da se inhalacijskim kortikosterodima s malim česticama postiže se bolja kontrola bolesti nego klasičnim preparatima. Kad je potrebna udružena primena ICS i dugodelujućih  $\beta_2$ -agonista treba koristiti kombinovane preparate. Kombinovani preparati ICS i formoterola, uz redovno uzimanje mogu da se koriste i po potrebi umesto kratkododelujućih bronhodilatatora pošto ispoljavaju i brzo dejstvo (lečenje jednim inhalatorom). Na taj način se postiže bolja kontrola bolesti i bolje sprečavanje akutizacija.

Obolelima kojima primenjenom terapijom nije postignuta adekvatno poboljšanje, prelazi se na viši stepen terapije. Kod obolelih kod kojih se najmanje tri meseca održava dobra kontrola astme u obzir dolazi postupno smanjivanje terapije.

Kod neadekvantnog rezultata farmakološkog lečenja proveriti i po mogućnosti otkloniti neki od česti razloga za to: nepridržavanje propisane terapije, loše korišćenje uređaja za inhaliranje, nekontrolisana komorbidna stanja i/ ili stalna izloženost faktorima rizika. Nije retka ni pogrešna dijagnoza astme.

### Lekovi za astmu

#### Uređaji za inhalaciju

Inhalacija je poželjan način primene većine lekova za bronhijalnu astmu.

Merno-dozni inhalatori (MDI) obično zahtevaju koordinaciju inhalacije sa pritiskom na uređaj („pumpicu“). Ređe se koriste, znatno skuplji MDI koji se aktiviraju udahnom. Komore sa valvulom ili

spejseri mogu da olakšaju korišćenje klasičnih MDI. Oni zadržavaju velike čestice, koje se inače deponuju na sluznici orofarinksa i omogućuju bolje prodiranje i depoziciju leka u plućima. Komore za udisanje nisu potrebne i treba ih izbegavati pri primeni novih generacija MDI koji fino i sporo raspršuju lekove.

Sve više se koriste inhalatori sa suvim prahom ( DPI ) koji se aktiviraju udahom.

Upotreba inhalacijske terapije za astmu preko nebulizatora (aparata za inhalaciju sa maskom) nije zavisna od koordinacije pacijenta ali zahteva više vremena i primenu većih doza lekova.

### **Kratkodelujući bronhodilatatori**

Za brzo olakšavanje teškog disanja u svim stadijumima bolesti koriste se kratkodelujući inhalacijski bronhodilatatori, pre svega  $\beta_2$ -agonisti. Ređe se koriste kratkodelujući antiholinergici, koji se kod nas nalaze samo kao kombinovani preparat  $\beta_2$ -agonista i antiholinergika fenoterol/ipratropium bromid (tabela 1).

Inhalacijski kratkodelujući  $\beta_2$ -agonisti deluju brzo. Njihov početak delovanja je brz i javlja se u roku od 5 minuta; maksimalni efekat se postiže nakon 30-60 minuta a trajanje dejstva je od 4-6 sati. Preporučuje se njihova upotreba po potrebi za brzo otklanjanje simptoma ili za sprečavanje bronhokonstrikcije izazvane naporom ili pre neizbežnog izlaganja nekom drugom provocirajućem faktoru.

Antiholinergici deluju sporije, za 15 minuta, ali i duže nego  $\beta_2$ -agonisti, i do 8 sati kada se daju pomoću nebulizatora.

Kombinovanje  $\beta_2$ -agonista i antiholinergika ima aditivni efekat, tako da se davanjem kombinovanih preparata u istom uređaju postiže veća efikasnost manjim dozama lekova i uz manje neželjenih efekata.

#### *Neželjeni efekti*

Kratkodelujući  $\beta_2$ -agonisti mogu da izazovu tahikardiju, produženje QT intervala, tremor, anksioznost, hiperglikemiju, hipokalemiju, posebno ako se koriste u visokim dozama. Tolerancija (gubitak efektivnosti) se može javiti u slučaju česte upotrebe.

Kod primene antiholinergika obično može da dođe samo do suvoće usta, ali ih treba oprezno davati obolelima od glaukoma, hipertrofije prostate ili opstrukcije vrata bešike.

### **Kortikosteroidi**

**Inhalacijski kortikosteroidi** (ICS) predstavljaju najefikasniju dugotrajnu antiinflamacijsku terapiju (tabela 2). Koriste se svakodnevno, a dejstvo im prestaje po obustavljanju terapije.

Većina korisnih efekata ICS se postiže relativno niskim dozama. Idealna doza za datog pacijenta je najniža doza koja uspešno održava kontrolu astme.

ICS u obliku malih čestica su pokazali korisna svojstva na osnovu svoje osobine da dospevaju do malih disajnih puteva, tako da deluju na inflamaciju u svim delovima pluća. Za razliku od njihovih klasičnih ICS deluju samo u većim disajnim putevima. Pokazano je da se malim česticama postiže dobra kontrola bolesti i kod bolesnika koji su uz klasične ICS morali da dobijaju i oralne kortikosteroide.

*Lokalni neželjeni efekti* ICS su: oralna kandidijaza, disfonija, i refleksni kašalj i bronhospazam. Njihova učestalost može biti smanjena upotrebom spejsera ili ispiranjem usta vodom posle inhalacije. Inhalacijski kortikosteroidi koji se aktiviraju tek po dolasku u pluća ne dovode do kandidijaze i ne zahtevaju ispiranje grla posle upotrebe.

*Sistemske neželjene efekte* su dozno-zavisni. Klinički značajni štetni efekti na hipotalamus-hipofiza-nadbubrež osovinu se ne javljaju u slučaju korišćenja niskih ili srednjih doza ICS. Nove generacije ICS su znatno bezbednije u pogledu uticaja na hormonsku osovinu. Pacijente koji zahtevaju visoke doze ICS

treba redovno kontrolisati u smislu pojave katarakte, glaukoma, promena u gustini kostiju. ICS ne povećavaju rizik od pneumonije kod pacijenata sa astmom.

**Sistemi kortikosteroidi** se koriste u težim pogoršanjima astme. Čak i kada pacijenti u akutnim pogoršanjima reaguju na bronhodilatatore, kratkotrajno dodavanje oralnih kortikosteroida može smanjiti simptome i sprečiti recidiv. Za akutna pogoršanja astme, sistemski kortikosteroidi su uglavnom potrebni samo 3-10 dana.

Oralni kortikosteroidi se retko koriste za dugotrajnu terapiju obolelih od astme i to samo u slučaju teške i nekontrolisane astme. U ovoj situaciji, oralni kortikosteroidi se primenjuju u najnižim efektivnim dozama.

Neželjeni efekti nastaju kod dugotrajnije primene sistemskih kortikosteroida. Mogu se javiti osteoporoza, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, gojaznost, katarakta, glaukom, slabost mišića i modrice.

### **Dugodelujući $\beta_2$ -agonisti (LABA) i sami i u fiksnoj kombinaciji sa ICS**

Kod obolelih od astme, monoterapija inhalacijskim dugodelujućim  $\beta_2$ -agonistima se ne preporučuje. Ako postoji potreba za uvođenjem dugodelujućih  $\beta_2$ -agonista, onda se oni koriste u kombinaciji sa ICS, poželjno u istom uređaju (fiksna kombinacija). Fiksna kombinacija (ICS/LABA) se koristi kad astma nije dobro kontrolisana na ICS (tabela 2). Dodavanje LABA poboljšava funkciju pluća, smanjuje simptome i pogoršanja, kao i upotrebu kratkodelujućih  $\beta_2$ -agonista po potrebi.

U cilju sprečavanja razvoja akutizacije astme, bilo da se radi o učestalim ili retkim, ali teškim akutizacijama, savetuje se primena fiksnih kombinacija ICS s formoterolom, kako za postizanje kontrole tako i za brzo otklanjanje simptoma (lečenje jednim inhalatorom), zato što formoterol deluje brzo kao i kratkodelujući  $\beta_2$ -agonisti. Dokazano je da ovako primenjena fiksna kombinacija budesonid/formoterol (SMART) smanjuje rizik od teških egzacerbacija i omogućuje bolju kontrolu bolesti manjim dozama ICS i uz manje troškove zbrinjavanja. Od skoro se na ovaj način primenjuje i fiksna kombinacija beklometazon/formoterol. Kombinacije ICS sa salmeterolom ne treba uzimati u slučaju akutizacije.

*Neželjeni efekti* LABA su slični onim kod kratkodelujućih  $\beta_2$ -agonista. Zabeleženi su i retki letalni ishodi.

### **Inhibitori leukotriena**

Inhibitori leukotriena predstavljaju alternativu ili dodatak niskim dozama ICS (tabela 2). Postoje dokazi da inhibitori leukotriena mogu biti efikasni kod nekih slučajeva astme izazvane Acetilsalicilna kiselinom i naporom. Kao dodatna terapija mogu smanjiti dozu ICS u slučajevima umerene do teške astme. Kod nas je registrovan montelukast i nalazi se na A listi RFZO-a.

*Neželjeni efekti* su retki i kod dugotajne primene. Retko može doći do Churg-Strauss-ovog sindroma.

### **Dugodelujući antiholinergici**

Tiotropium bromid je dugodelujući antiholinergik, je za sada kod nas odobren samo za lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). Studije su pokazale da kod pacijenata sa loše kontrolisanom astmom na terapiji ICS, dodavanje tiotropijuma može popraviti plućnu funkciju i smanjiti simptome. Slični rezultati su dobijeni i u studijama u kojima je pacijentima sa loše kontrolisanom astmom na terapiji fiksnom kombinacijom ICS/LABA, dodavanje tiotropijuma značajno poboljšalo plućnu funkciju.

*Neželjeni efekti* su suva usta, iritacija ždrela, povećanje intraokularnog pritiska i retencija urina. Treba ih koristiti sa oprezom kod pacijenata sa glaukomom i hipertrofijom prostate.

### **Teofilin**

Teofilin, uzet kao monoterapija ili dodat inhalacionim kortikosteroidima, se ne preporučuje kao incijalna terapija bronhijalne astme, s obzirom na to da ima slab antiinflamatorni, a značajne neželjene efekte. Može se dodati i terapiji srednjim ili visokim dozama ICS, uz LABA.

Preporučuje se praćenje koncentracije teofilina u serumu, sa ciljem da se postigne i održi terapijski opseg od 10-15 mcg/mL.

*Neželjeni efekti* teofilina su: mučnina, povraćanje, nervoza, glavobolja i nesanica. Pri visokim serumskim koncentracijama teofilina: hipokalemija, hiperglikemija, tahikardija, srčane aritmije, tremor, smrt. Mnogi lekovi, ukoliko se koriste u isto vreme sa teofilinom, mogu povećati ili smanjiti njegov metabolizam i serumsku koncentraciju i na taj način smanjiti efikasnost teofilina ili postići njegovu toksičnost.

### **Anti - IgE antitela**

Omalizumab\* je rekombinovano humano monoklonsko antitelo koje sprečava vezivanje imunoglobulina E (IgE) za mast ćelije i bazofile, čime se sprečava oslobađanje inflamatornih medijatora nakon izlaganja alergenima. Odobreno je za upotrebu kod selektovanih pacijenata sa umerenom i teškom perzistentnom astmom, koja nije kontrolisana primenom ICS a koji imaju dobro dokumentovanu specifičnu senzibilizaciju na perenialne alergene kao što su buđ ili dlaka životinja. Dokazano je da tada može da dovede do smanjenja egzacerbacije i korišćenja kortikosteroida.

Primenjuje se u obliku supkutanih injekcija svake 2 do 4 nedelje.

*Neželjeni efekti* su bol na mestu injekcije, modrice.

### **Astma u trudnoći**

Astma u trudnoći povećava rizik od komplikacija, kao što su preeklampsija, perinatalni mortalitet, prevremeni porođaj ili niska težina novorođenčeta.

ICS su lekovi koji se primenjuju u svrhu dugotrajne preventivne terapije. Ovi lekovi ne prolaze kroz placentu te ne mogu izazvati negativne efekte na rast i razvoj ploda. U trudnoći je najviše ispitivan budezonid i jedini ima potvrdu da nema smetnji za njegovu primenu.

Smatra se da teofilin,  $\beta_2$ -agonisti i montelukast nisu udruženi sa povećanom incidencom fetalnih anomalija.

### **Astma i alerigijski rinitis**

Većina obolelih od astme boluje i od alergijskog rinitisa, koji se mora istovremeno lečiti. Kod bolesnika s blažim oblicima astme lečenje rinitisa može da smiri i tegobe astme.

**Tabela 1. Lekovi za brzo olakšavanje disanja kod nas**

| INN                           | Oblik                                  | Osnovna doza             |
|-------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|
| Salbutamol                    | rastvor za raspršivanje                | 2,5 – 5 mg (0,5-1 mL)    |
| Salbutamol                    | suspencija za inhalaciju pod pritiskom | 100-200 mcg (1-2 udaha)  |
| Fenoterol/ipratropijum bromid | rastvor za inhalaciju pod pritiskom    | 50 mcg + 21 mcg (1 udah) |
| Fenoterol/ipratropijum bromid | rastvor za raspršivanje                | 0,5mg+0,25mg (1 mL)      |

**Tabela 2. Lekovi za stalnu terapiju astme kod nas**

| INN                      | Oblik                                                                                    | uobičajena dnevna doza                                          |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Teofilin                 | kapsula retard, 125 i 250 mg                                                             | 2 x 1                                                           |
| Aminofilin               | tableta 350 mg sa produženim oslobađanjem                                                | 2 x 1                                                           |
| Salmeterol               | suspencija za inhalaciju pod pritiskom, 25 mcg/doza                                      | 2 x 2 a 25 mcg                                                  |
| Formoterol               | prašak za inhalaciju, 4,5 i 9 mcg/doza i rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 12mcg/doza | 2 x 1                                                           |
| Ciklesonid               | rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 80 i 160 mcg/doza                                   | 1 x 1                                                           |
| beklometazon             | rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 250 mcg/doza                                        | 2 x 1                                                           |
| flutikazon propionate    | suspencija za inhalaciju pod pritiskom, 50, 100, 250 mcg/doza                            | 2 x 1 a 100 mcg                                                 |
| Budesonid                | prašak za inhalaciju, 200 i 400 mcg/doza                                                 | 2 (1) x 1 a 200 mcg                                             |
| flutikazon, salmeterol   | prašak za inhalaciju, podeljen, 100, 250 i 500 mcg + 50 mcg/doza                         | 2 x 1 a 250 + 50 mcg                                            |
| budesonid, formoterol    | prašak za inhalaciju, 80 i 160 mcg + 4,5 mc/doza, 320 mcg +9 mcg/doza                    | 2 (1) x 1 a 160 + 4,5 mcg (opcija: i po potrebi po 1 do 12/dan) |
| beklometazon, formoterol | rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 100 mcg + 6 mcg/doza                                | 2 x 1 (opcija: i po potrebi po 1, do 8/dan)                     |
| montelukast              | tablete, 10 mg i film tablete, 10 mg                                                     | 1 x 1                                                           |

## REUMATOLOGIJA



## LEČENJE CERVICALNOG I LUMBALNOG SINDROMA

### NAJČEŠĆE DIJAGNOZE KOJE SE SREĆU U PZZ A ODOSE SE NA OVA DVA SINDROMA

M47 Spondylosis

*Okoštavanje zglobova pršljena*

M47.2 Spondylosis cum radiculopathia, alia

*Drugo okoštavanje zglobova pršljena sa oboljenjem korena živca*

M47.8 Spondylosis alia (cervicalis, thoracalis, lumbosacralis)

*Drugo okoštavanje zglobova pršljena*

M47.9 Spondylosis, non specificata

*Okoštavanje zglobova pršljena, neoznačeno*

M48.1 Hyperostosis ankylosis (Forestier)

*Forestierovi izrastaji na kosti sa ukočenjem*

M50 Morbi discorum intervertebralis cervicalium

*Bolesti međupršljenskih jastuka (diskusa) vrata*

M50.1 Prolapsus disci intervertebralis cervicalis cum radiculopathia

*Ispadanje slabinskog i dr. međupršljenskih diskusa sa oboljenjem korena živca*

M50.3 Degenerationes discorum cerviciorum intervertebralis aliae

*Druga degenerativna oboljenja diskusa vrata*

M51 Morbi discorum intervertebralis alii

*Druge bolesti međupršljenskog diskusa*

M51.1 Prolapsus disci intervertebralis lumbalis et discorum intervertebralis aliorum cum radiculopathia

*Ispadanje slabinskog i drugih međupršljenskih diskusa sa oboljenjem korena živca*

M51.2 Dislocatio disci intervertebralis alia, specificata (Lumbago discogen)

*Drugo označeno pomeranje međupršljenskog diskusa*

M51.3 Degeneratio disci intervertebralis alia, specificata

*Druga degenerativna označena promena međupršljenskog diskusa*

M51.8 Morbi discorum

intervertebralis alii, specificati

*Druge označene bolesti međupršljenskih diskusa*

M51.9 Morbus disci intervertebralis, non specificatus

*Bolest međupršljenskog diskusa*

M53 Dorsopathiae aliae

*Druga oboljenja kičme*

M53.0 Syndroma cervicocranialis

*Vratno lobanjski sindrom*

M53.1 Syndroma cervicobrachialis

*Vratno ručni sindrom*

M54 Dorsalgiae

*Bol u leđima*

M54.1 Radiculopathia

*Oboljenja korena živca*

M54.2 Cervicalgia

*Bol u vratu*

M54.3 Ischialgia

*Bol u sedalnom živcu*

M54.4 Lumboischialgia

*Bol u slabinskom delu kičme i sedalnom živcu*

M54.5 Dolor sacralis

*Bol u krstima*

M54.9 Dorsalgia, non specificata

*Bol u leđima, neoznačen*

**Dijagnoza** cervikalnog i lumbalnog sindroma se postavlja na osnovu anamneznih podataka i fizikalnog pregleda:

*Anamnezni podaci:*

- da li se prvi put javlja bol u vratu/krstima,
- sadašnja bolest-početak, priroda bola, jačina bola, vreme javljanja i lokalizacija, prisustvo parestezija, podaci o radu sfinktera
- opšte stanje: febrilnost, gubitak u težini, kašalj, opšta slabost, malaksalost
- lična anamneza (trauma, malignitet, imunosupresija, HIV, narkomanija....)

*Fizikalni pregled*

- Inspekcija kičme: promene izgleda kičmenog stuba
- Palpacija kičme i okolnog mekog tkiva: promene boje, lokalne temperature kože, tonus miškulature, TU formacije
- Ispitivanje pokretljivosti kičmenog stuba: u svim ravnima do bola

***Bolesnik sacervikalnim sindromom se upućuje na konsultativni pregled specijalisti:***

**1.Ako postoje znaci moguće opasne situacije:**

- sumnja na cervikalnu mijelopatiju (bol zrači u gornje i donje ekstremitete udružen sa mišićnom slabošću i poremećajima senzibiliteta, inkontinencija, otežan hod)-urgentno uputiti neurologu/neurohirurgu
- sumnja na infekciju (povišena telesna temperatura, imunokompromitovani bolesnici, intravenski narkomani, HIV) sa laboratorijskim nalazima- uputiti infektologu
- sumnja na frakturu (trauma, hronična upotreba kortikosteroida, osteoporoza) sa rtg snimcima uputiti ortopedu
- sumnja na malignitet-metastaze (pozitivna anamneza o malignitetu, gubitak u telesnoj težini, noćni bolovi,palpabilne cervikalne i paracervikalne mase)- uputiti onkologu
- sumnja na zapaljenski reumatizam ( bol trajanja dužeg od 3 meseca, smanjenje bola sa fizičkom aktivnošću, a bez poboljšanja pri mirovanju, noćni bol koji se smanji ustajanjem i kretanjem) sa laboratorijskim i rtg nalazima- uputiti reumatologu
- neurološki deficit (poremećaj senzibiliteta, pojava mišićne slabosti, sniženi ili pojačani tetivni refleksi)- uputiti neurologu
- prvi cervikalni bol pre 20. i posle 65. godine života, uraditi laboratorijske analize i rtg snimke i uputiti odgovarajućem specijalisti

**2-Ako se na kontrolnom pregledu (u proseku na oko dve nedelje) uoče znaci moguće opasne situacije**

**3-Ukoliko nije došlo do poboljšanja u toku 6 nedelja lečenja, potrebna je ponovna procena stanja, dalja dijagnostika (laboratorijske analize i rtg snimci) i upućivanje specijalisti.**

***Bolesnik salumbalnim sindromom se upućuje na konsultativni pregled specijalisti:***

**1-Ako postoje znaci moguće opasne situacije:**

- sindrom cauda equina (poremećaj kontrole sfinktera i/ili perinealna parestezija)-urgentno uputiti neurohirurgu
- sumnja na infekciju (povišena telesna temperatura, imunokompromitovani bolesnici, intravenski narkomani, HIV) sa urađenim laboratorijskim nalazima- uputiti infektologu
- sumnja na frakturu (trauma, hronična upotreba kortikosteroida, osteoporoza) sa urađenim rtg snimcima i laboratorijskim nalazima- uputiti ortopedu
- sumnja na malignitet-metastaze (pozitivna anamneza o malignitetu, gubitak u telesnoj težini, noćni bolovi)- uputiti nadležnom onkologu

–sumnja na zapaljenski reumatizam (bol trajanja dužeg od 3 meseca, smanjenje bola sa fizičkom aktivnošću, a bez poboljšanja pri mirovanju, noćni bol koji se smanji ustajanjem i kretanjem) sa urađenim rtg snimcima i laboratorijskim nalazima uputiti reumatologu

–neurološki deficit (poremećaj senzibiliteta, pojava mišićne slabosti, sniženi ili pojačani tetivni refleksi)- uputiti neurologu

–prvi lumbalni bol pre 20. i posle 50. godine života, sa rtg snimcima i laboratorijskim nalazima odgovarajućem specijalisti

**2-Ako se na kontrolnom pregledu (u proseku na oko dve nedelje) uoče znaci moguće opasne situacije.**

**3-Ukoliko nije došlo do poboljšanja u toku 6 nedelja lečenja, potrebna je ponovna procena stanja, dalja dijagnostika (laboratorijske analize i rtg snimci) i upućivanje specijalisti.**

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji cervikalnog i lumbalnog sindroma**

| MKB 10 šifra | Generički naziv leka                                                              | Farmaceutski oblik                                                                                                            | Dnevna doza                                              | Trajanje terapije                                      |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| M47-M54.9    | <b>NSAIL</b> -Pogledaj tabelu na kraju teksta o reumatskim bolestima <sup>a</sup> |                                                                                                                               |                                                          |                                                        |
|              | <b>Paracetamol</b> ***                                                            | Tableta, 500 mg.<br>Film tableta, 500 mg.<br>Šumeća tableta, 500 mg.<br>Prašak za oralni rastvor, 500 mg.<br>Granule, 500 mg. | 500-1000 mg 3 do 4 puta dnevno (maksimalno 4g/dan).      | U skladu sa kliničkim potrebama.                       |
|              | <b>Tramadol</b>                                                                   | Kapsula, tvrda, 50 mg.                                                                                                        | Početna doza 100 mg/ dan, maksimalna doza do 400 mg/dan. | U skladu sa kliničkim potrebama, ne duže od 3 nedelje. |
|              |                                                                                   | Tableta sa produženim oslobađanjem, 100, 150 i 200 mg.                                                                        |                                                          |                                                        |
|              |                                                                                   | Oralna disperzibilna tableta, 50 mg.                                                                                          |                                                          |                                                        |
|              | <b>Tetrazepam</b>                                                                 | Tableta, 50 mg                                                                                                                | 50 do 100 mg dnevno                                      | U skladu sa kliničkim potrebama.                       |
|              | <b>Amitriptilin</b> <sup>s</sup>                                                  | Film tableta od 10 i 25 mg                                                                                                    | Uobičajna dnevna doza od 10 do 75 mg.                    | U skladu sa kliničkim potrebama.                       |
|              | <b>Lansoprazol</b>                                                                | Gastrorezistentna kapsula tvrda, 15 mg.                                                                                       | 1 kapsula dnevno.                                        | Tokom davanja NSAIL.                                   |
|              | <b>Omeprazol</b>                                                                  | Gastrorezistentna kapsula tvrda, 20 mg.                                                                                       | 1 kapsula dnevno.                                        | Tokom davanja NSAIL.                                   |
|              | <b>Esomeprazol</b>                                                                | Gastrorezistentna tableta, 20 mg.<br>Gastrorezistentna kapsula, tvrda, 20 mg.                                                 | 1 tableta/kapsula dnevno.                                | Tokom davanja NSAIL.                                   |

<sup>a</sup>Tabela sa spiskom NSAIL se nalazi na kraju teksta o reumatskim bolestima.

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

<sup>s</sup>Primena van indikacije (off-label).

## LEČENJE OSTEOPOROZE M80, M81

### Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ:

- Lekar PZZ procenjuje da li postoje faktori rizika za osteoporozu (ženski pol, rana menopauza pre 45-te godine ili višegodišnja menopauza, starosna dob, nizak indeks telesne mase, prisustvo prethodnih preloma pri maloj traumi, pozitivna porodična anamneza za osteoporozu ili prelom kuka u ženskih srodnika, reumatoidni artritis, prisustvo drugih pre svega endokrinih bolesti ili sindroma malapsorpcije, za koje je poznato da izazivaju povećani koštani gubitak).
- Lekar PZZ je dužan da pri sumnji na osteoporozu pre upućivanja bolesnice na DXA (dvostruka apsorpciometrija X-zracima) snimanje da uradi osnovne laboratorijske analize (kalcijum i fosfor u krvi, alkalna fosfataza, eventualno SE i KKS) u cilju isključenja sekundarne osteoporoze.
- Kod osoba kod kojih postoji klinički ili radiografski verifikovan prelom pri maloj traumi (svaki prelom nastao pri padu iz stojećeg ili sedećeg položaja) ili spontani prelomi (najčešće kičmenih pršljenova) može se početi lečenje osteoporoze i bez DXA snimka.

### Lekar PZZ se odlučuje za slanje na viši nivo ZZ u slučaju:

- Osnovane sumnje na prisustvo osteoporoze, a na osnovu prisustva 2 ili više udruženih faktora rizika za osteoporozu. Lekar tercijarne zdravstvene ustanove će proceniti potrebu za merenjem Mineralne Koštane Gustine (MKG) DXA metodom na kičmi (L1-L4 region) i kuku. Ova metoda je „zlatni standard“ za postavljanje definitivne dijagnoze osteoporoze.
- Ukoliko su urađene „skrining“ metode merenja MKG (DXA ili UZ metode merenja na petnoj kosti, ručju, potkolenici i sl.) i ukoliko je dobijen rezultat osteoporoze. Ovakav nalaz se mora potvrditi, proveriti DXA merenjem MKG na L kičmi i kuku pre započinjanja lečenja. Na osnovu rezultata skrining merenja MKG se ne započinje terapija.
- Ponavljana DXA snimanja posle 1 godine neprekidnog lečenja (prvo kontrolno snimanje).
- Uputiti na drugo kontrolno merenje DXA metodom posle 2 godine od poslednjeg snimka (posle 3 godine neprekidnog lečenja).
- Lekar PZZ ne upućuje bolesnika na kontrolno DXA snimanje ukoliko bolesnik nije uzimao lekove za lečenje osteoporoze. DXA je dijagnostična metoda snimanja, te nema potrebe za potvrdom već postavljene dijagnoze. Kontrolni DXA posle 1 i 3 godine lečenja služi za procena uspeha lečenja.
- Osteoporoza je bolest pre svega žena, ali ne treba gubiti iz vida postojanje i osteoporoze kod muškaraca, naročito posle 75-te godine života (senilna osteoporoza). U slučaju faktora rizika uputiti i muškarce na dodatnu dijagnostiku.
- Predlaže se upućivanje na prvi kontrolni pregled lekaru specijalisti na 3-4 meseca, a potom jednom u 6 meseci.
- U slučaju ne podnošenja terapije ili pojave neželjenih reakcija bolesnika uputiti odmah na viši nivo PZZ.

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji osteoporoze**

| <b>MKB<br/>10<br/>Šifra</b> | <b>Generički naziv<br/>leka</b>                          | <b>Farmaceutski oblik</b>                                                | <b>Dnevna doza</b>                         | <b>Trajanje terapije</b>                                                                                                              |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M80<br>M81                  | Alendronska<br>kiselina <sup>a</sup>                     | Tableta, 70 mg.                                                          | 1x nedeljno.                               | Do 5 god. U slučaju pojave<br>novog preloma 5-10 god.                                                                                 |
|                             | Alendronska<br>kiselina +<br>holecalciferol              | Tableta,<br>70 mg + 5600 i.j.                                            | 1x nedeljno.                               | Do 5 god. U slučaju pojave<br>novog preloma od 5-10 god.                                                                              |
|                             | Ibandronska<br>kiselina                                  | Film tableta, 150 mg.                                                    | 1x mesečno.                                |                                                                                                                                       |
|                             |                                                          | Rastvor za injekciju, 3<br>mg/3 ml ***                                   | 1x3 mg na 3<br>meseca<br>i.v. injekcije    | do 5 god. u slučaju pojave<br>novog preloma 5-10 god.                                                                                 |
|                             | Zolendronska<br>kiselina                                 | Rastvor za infuziju, 100<br>ml (0,05 mg/ml).                             | 1x5 mg jednom<br>godišnje                  | Do 3 godine.                                                                                                                          |
|                             | Denosumab ***                                            | Rastvor za injekciju u<br>napunjenom<br>injekcionom špricu, 60<br>mg/ml. | 1x60 mg na 6<br>meseci.<br>s.c. injekcija. | do 5 god. U slučaju pojave<br>novog preloma 5-10 god.                                                                                 |
|                             | Stroncijum-<br>ranelat ***                               | Granule za oralnu<br>suspenciju, kesica 2 g                              | 1x dnevno.                                 |                                                                                                                                       |
|                             | Teriparatid                                              | Rastvor za injekciju,<br>pen sa uloškom,<br>20 mcg.                      | 1x dnevno 20<br>mcg s.c.<br>injekcija.     | Maksimalno dozvoljeno<br>trajanje lečenja je 2 god. (24<br>meseca).                                                                   |
|                             | Bazedoxifen ***                                          | Film tablete, 20 mg                                                      | 1x dnevno.                                 | Više godina.                                                                                                                          |
|                             | Holecalciferol<br>(vitamin D3)                           | Oralne kapi, rastvor<br>(20 000i.j./mL).<br>1 kap sadrži 500 i.j.        | 1-10 kapi<br>1x dnevno.                    | Više godina.                                                                                                                          |
|                             | Alfakalcidol (1- $\alpha$<br>hidroksiholekalcif<br>erol) | Kapsula, meka 0,25,<br>0,5 i 1 mcg.                                      | 0,25-1 mcg 1x<br>dnevno.                   | Više godina.                                                                                                                          |
|                             | Ergokalciferol<br>(vitamin D2,<br>kalcidiol) ***<br>*    | Rastvor za injekciju,<br>300 000 i.j., ampula.                           | 1 ampula, i.m..                            | U slučaju potrebe, druga<br>ampula posle 3 meseca.<br>Za normalizaciju vitamina D u<br>krvi pre započinjanja terapije<br>osteoporoze. |
|                             | Holecalciferol<br>(vitamin D3) ***<br>*                  | Rastvor za injekciju,<br>100 000 i.j., ampula.                           | 1 ampula<br>mesečno, i.m.                  | 1 ampula mesečno, do ukupno<br>3 ampule.<br>Za normalizaciju vitamina D u<br>krvi pre započinjanja terapije<br>osteoporoze.           |

Suplementacija kalcijumom u vidu tableta predlaže se samo kad oboleli ne mogu zadovoljiti dnevne potrebe u kalcijumu putem hrane. Predložena pojedinačna doza je 500 mg. kalcijuma, dnevna doza 1.000 mg. Visoke doze vitamina D primenjuju se za normalizaciju vitamina D u krvi pre uvođenja bilo koje antiosteoporotične terapije.

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## OSTEOARTRITIS (ARTROZA) ŠAKA, KOLENA (GONARTROZA) I KUKA (KOKSARTROZA) M15, M16, M17

### Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ

Artroze karakteriše osećaj ukočenosti u obolelom zglobu neposredno nakon buđenja, koji popušta posle najduže 30 minuta razgibavanja.

**Osteoartritis kolena (gonartroza):** Simptomi – bol u kolenu koji se javlja uglavnom pri pokretu, naročito pri penjanju uz i silaženju niz stepenice. Fizički nalaz-zglob deluje otečeno, ali se palpacijom zaključuje da se radi o koštanoj hipertrofiji zgloba. Postavivši dlan na prednju stranu kolena, oseća se trenje ili krekanje pri pokretu fleksije.

**Osteoartritis kuka (koksartroza):** Simptomi – bol lociran u preponi ili sedalnom delu pri hodanju, hramanje. Fizički nalaz-pokreti u kuku su bolni i ograničeni. Bolesnik locira bol u preponi ili sedalnom delu pri izvođenju pokreta.

**Osteoartritis šaka:** Simptomi - uvećenje zglobova prstiju šaka, bolovi u šakama pri manuelnom radu. Težak manuelni fizički rad i izlaganje šaka hladnoći uzrokuje bolove i u miru. Fizički nalaz-sitni zglobovi na prstima šaka deluju uvećano, a palpacijom se zaključuje da se radi o čvornatoj koštanoj hipertrofiji zgloba (Heberdenovi i Bouchardovi čvorići) .

**Dijagnostičke procedure-RTG zgloba**-radiološke karakteristike osteoartritisa su 1. neravnomerno suženje zglobnog prostora, 2. zgušnjavanje kosti ispod hrskavice (subhondralna skleroze) i 3. koštani izraštaji (osteofiti) na ivicama zglobnih površina.

### U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ

- ukoliko radiolog opiše erozivne promene na degenerativno izmenjenim zglobovima šaka (erozivni osteoartritis)
- ukoliko postoje simptomi i znaci sekundarne upale zgloba kolena ili zglobova šaka (bol u zglobu nezavisno od pokreta, mekotkivni otok, povišena temperatura kolena)
- ukoliko bolesnik nakon 12 meseci lečenja na nivou primarne zdravstvene zaštite i dalje ima izražene bolove i/ili ograničenje funkcijske sposobnosti

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji osteoartritisa (artroza) šaka, kolena (gonartroza) i kuka (koksartroza)**

| MKB 10 šifra | Generički naziv leka                                                               | Farmaceutski oblik                                                                                                                                 | Dnevna doza                                                                                                               | Trajanje terapije                                                          |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| M15 M16 M17  | <b>NSAIL</b> - Pogledaj tabelu na kraju teksta o reumatskim bolestima <sup>a</sup> |                                                                                                                                                    |                                                                                                                           |                                                                            |
|              | <b>Paracetamol***</b>                                                              | Tableta, 500 mg.<br>Film tableta, 500 mg.<br>Šumeća tableta, 500 mg.<br>Prašak za oralni rastvor, 500 mg.<br>Granule, 500 mg                       | Početna doza 500mg-1000 mg maksimalno do 3x dnevno tj. do 3000 mg                                                         | Hronična upotreba, ali terapiju bi trebalo ograničiti samo na period bola  |
| M15 M16 M17  | <b>Tramadol</b>                                                                    | Kapsula tvrda od 50 mg<br>Tableta sa produženim oslobađanjem od 100, 150 i 200 mg<br>Oralna disperzibilna tableta od 50 mg<br>Rastvor za injekciju | 25mg početna doza, potom 50mg-100mg (preporučena doza za terapiju osteoartritisa je do 100mg/dan) . Inače maksimalna doza | Hronična upotreba, ali terapiju bi trebalo ograničiti samo na period bola. |

|                    |                      |                                                                   |                                   |                                                                  |
|--------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                    |                      | od 50mg/ml i<br>100mg/2ml                                         | do 400 mg                         |                                                                  |
| <b>M15 M16 M17</b> | <b>glukozamin***</b> | Prašak za oralni<br>rastvor od 1500mg<br>Film tablete od<br>500mg | 1500 mg                           | Hronična<br>upotreba                                             |
| <b>M16<br/>M17</b> | <b>oksaceprol***</b> | Film tablete od<br>200mg                                          | 600 mg<br>(podeljeno u 3<br>doze) | Nije namenjen<br>za kontinuiranu<br>primenu duže od<br>3 nedelje |

<sup>a</sup>NSAIL – vidi tabelu na kraju teksta o reumatskim bolestima.

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## SEROPOZITIVNI REUMATOIDNI ARTRITIS M05

**Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ na osnovu kriterijuma za klasifikaciju.**

**Kriterijumi koji sada važe su objavljeni 2010. godine**

| Nivo dokaza                    | Kriterijumi za klasifikaciju (dijagnozu) reumatoidnog artritisa iz 2010. godine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Stepen preporuke |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------|----------------|---|-----------------------|---|-------------------|---|---------------------|---|--------------------|---|--|--------|------------|---|------------|---|--|--------|-----------------------------|---|--------------------------------|---|---|
| A                              | <p>Uputstvo za klasifikaciju:<br/>Klasifikacija se primenjuje na osobe koje imaju najmanje jedan klinički otečen zglob kada se artritis ne može pouzdano objasniti drugom bolešću<br/>Klasifikacioni kriterijumi za RA su formulisani u obliku algoritma zasnovanog na dodeljivanju bodova u 4 oblasti (domena) defisane kao:</p> <p>A-broj i veličina zahvaćenih zglobova (0 – 5 bodova)<br/>B-trajanje simptoma artritisa (0 – 1 bod)<br/>C-reaktanti akutne faze (0 – 1 bod)<br/>D – serologija (0 – 3 boda)<br/>Da bi se osoba svrstala u grupu obolelih od RA treba da ima najmanje 6 od 10 mogućih poena.</p> <p>A) Zahvaćenost zglobova<sup>a</sup></p> <table><thead><tr><th></th><th>Bodovi</th></tr></thead><tbody><tr><td>1 veliki zglob</td><td>0</td></tr><tr><td>2-10 velikih zglobova</td><td>1</td></tr><tr><td>1-3 mala zglobova</td><td>2</td></tr><tr><td>4-10 malih zglobova</td><td>3</td></tr><tr><td>&gt;10 malih zglobova</td><td>5</td></tr></tbody></table> <p>B) Trajanje artritisa</p> <table><thead><tr><th></th><th>Bodovi</th></tr></thead><tbody><tr><td>&lt;6 nedelja</td><td>0</td></tr><tr><td>≥6 nedelja</td><td>1</td></tr></tbody></table> <p>C) Reaktanti akutne faze</p> <table><thead><tr><th></th><th>Bodovi</th></tr></thead><tbody><tr><td>Normalne vrednosti CRP i SE</td><td>0</td></tr><tr><td>Patološke vrednosti CRP ili SE</td><td>1</td></tr></tbody></table> |                  | Bodovi | 1 veliki zglob | 0 | 2-10 velikih zglobova | 1 | 1-3 mala zglobova | 2 | 4-10 malih zglobova | 3 | >10 malih zglobova | 5 |  | Bodovi | <6 nedelja | 0 | ≥6 nedelja | 1 |  | Bodovi | Normalne vrednosti CRP i SE | 0 | Patološke vrednosti CRP ili SE | 1 | I |
|                                | Bodovi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
| 1 veliki zglob                 | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
| 2-10 velikih zglobova          | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
| 1-3 mala zglobova              | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
| 4-10 malih zglobova            | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
| >10 malih zglobova             | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
|                                | Bodovi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
| <6 nedelja                     | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
| ≥6 nedelja                     | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
|                                | Bodovi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
| Normalne vrednosti CRP i SE    | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |
| Patološke vrednosti CRP ili SE | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |        |                |   |                       |   |                   |   |                     |   |                    |   |  |        |            |   |            |   |  |        |                             |   |                                |   |   |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>D) Serološki nalazi</p> <p style="text-align: right;">Bodovi</p> <p>Negativan RF i negativna ACPA      0</p> <p>RF i/ili ACPA pozitivna u niskom<br/>titru: do 3 puta iznad gornje<br/>granice normalnih vrednosti      2</p> <p>RF i/ili ACPA pozitivna u visokom<br/>titru: više od 3 puta iznad gornje<br/>granice normalnih vrednosti      3</p> <p><sup>a</sup>Zahvaćenost zgloba znači otok i/ili bol na palpaciju (pritisak prstima)</p> |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

**KAKO DA LEKAR U PZZ POSUMNJA NA REUMATOIDNI ARTRITIS I KADA TREBA POSLATI OBOLELOG REUMATOLOGU RADI POTVRDE DIJAGNOZE?**

| Nivo dokaza | Kada posumnjati na reumatoidni artritis (RA) i uputiti obolelog reumatologu radi potvrde dijagnoze?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Stepen preporuke |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| B           | <p>Sumnju na RA pobuđuju sledeći klinički nalazi: dugotrajan noćni i jutarnji bol u zglobovima i jutarnja ukočenost zglobova koja traje duže od pola sata; osetljivost zgloba na dodir, klinički znaci upale i oštećenja zglobova (otok, povišena temperatura i ograničena pokretljivost zgloba); simetrično zahvatanje metakarpofalangealnih (MCP), proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova i ručja; smanjenje tegoba u toku primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL).</p> <p>Klinička dijagnoza upale zglobova (sinovitisa) je najvažniji pojedinačni dijagnostički test.</p> <p>Laboratorijski testovi (pre svega nalaz reumatoidnog faktora – RF i antitela na citrulinisane peptide-ACPA u krvi) i metode slikanja (pre svega nalaz erozija) mogu da pomognu, ali njihov nalaz samo potvrđuje dijagnozu, a ako ih nema, to ne isključuje postojanje bolesti</p> <p>pri sumnji na RA, neophodna je konsultacija reumatologa.</p> | I                |



**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji reumatoidnog artritisa**

| <b>MKB 10 Šifra</b>                                                | <b>Generički naziv leka</b>                               | <b>Farmaceutski oblik</b>                                                                                  | <b>Dnevna doza</b>                                                                                                           | <b>Trajanje terapije</b>        |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| M05.0;<br>M05.3;<br>M05.8;<br>M05.9;<br>M06.0;<br>M06.8;<br>M06.9. | Metotreksat                                               | Tablete, 2,5 mg ili 5 mg.                                                                                  | Jednom nedeljno u dozi od 15-25mg.                                                                                           | Više godina, često doživotno.   |
|                                                                    |                                                           | Rastvor za injekciju, napunjen injekcionim špricom 15 mg/1,5ml, 20 mg/2 ml, 25 mg/2,5 ml. Za s.c. primenu. | Jednom nedeljno u dozi 15-25 mg.                                                                                             | Više godina, često doživotno.   |
|                                                                    |                                                           | Rastvor za injekciju, 50 mg / 2 ml. Za i.m. primenu.                                                       | Jednom nedeljno u dozi 15-25 mg.                                                                                             | Više godina, često doživotno.   |
|                                                                    | Sulfasalazin                                              | Gastrorezistentna tableta, 500 mg.                                                                         | 1500-3000 mg dnevno, podeljeno u 3-4 doze.                                                                                   | Više godina, često doživotno.   |
|                                                                    | Leflunomid                                                | Tablete, 20 mg.                                                                                            | 20 mg dnevno.                                                                                                                | Više godina, često doživotno.   |
|                                                                    | Hidroksihlorohin                                          | Tablete, 200 mg.                                                                                           | 200-400 mg dnevno.                                                                                                           | Više godina, često doživotno.   |
|                                                                    | Hlorohin                                                  | Tablete, 250 mg                                                                                            | 250 mg dnevno.                                                                                                               | Više godina, često doživotno.   |
|                                                                    | <sup>s</sup> Folna kiselina                               | Tablete, 5 mg.                                                                                             | 5-10 mg jednom nedeljno.                                                                                                     | Više godina, često doživotno.   |
|                                                                    | Prednizon                                                 | Tablete, 20 mg.                                                                                            | Do maksimalne doze od 60 mg na dan, najčešće 5-10 mg dnevno.                                                                 | Nekoliko meseci do više godina. |
|                                                                    |                                                           | Tablete, 5 mg.                                                                                             | 5-10 mg dnevno.                                                                                                              | Nekoliko meseci do više godina. |
|                                                                    | Metilprednizolon                                          | *Tablete, 8 mg.                                                                                            | 4-8 mg dnevno.                                                                                                               | Nekoliko meseci do više godina. |
|                                                                    |                                                           | Suspencija za injekciju, 40 mg/ml, bočica; 10x1ml.                                                         | Lek se primenjuje jednokratno (ako se primenjuje intraartikularno, ne treba ga davati više od 3 puta godišnje u isti zglob). |                                 |
|                                                                    | betametazon                                               | Suspencija za injekciju, 7 mg/ml, Ampula, 5x1ml.                                                           | Lek se primenjuje jednokratno (ako se primenjuje intraartikularno ne treba ga davati više od 3 puta godišnje u isti zglob).  |                                 |
|                                                                    | <sup>a</sup> nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL). |                                                                                                            | Minimalna efikasna doza.                                                                                                     | Više godina, često doživotno.   |

|                  |                                                                                                                                                                                           |                                                                                    |                  |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Pantoprazol      | Gastrorezistentna tableta, 20 mg.                                                                                                                                                         | 20 mg/dan.                                                                         | Nekoliko meseci. |
| Omeprazol        | Gastrorezistentna kapsula, tvrda, 20mg.                                                                                                                                                   | 20 mg/dan.                                                                         | Nekoliko meseci. |
| Lansoprazol      | Gastrorezistentna kapsula, tvrda, 15 mg.                                                                                                                                                  | 15 mg/dan.                                                                         | Nekoliko meseci. |
| Esomeprazol      | Gastrorezistentna tableta, 20 mg.<br>Gastrorezistentna kapsula, tvrda, 20 mg.                                                                                                             | 20 mg/dan.                                                                         | Nekoliko meseci. |
| Etanercept       | Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju 25 mg/ml.<br>Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu 25 mg/0,5 ml i 50 mg/ml.<br>Rastvor za injekciju u penu sa uloškom 50 mg/ml. | 50 mg jednom nedeljno.                                                             | Više godina.     |
| Infliksimab-STAC | Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, bočica sa 100 mg.                                                                                                                            | 3-7,5 mg/kg na svakih 2-8 nedelja.                                                 | Više godina.     |
| Adalimumab       | Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 40 mg/0,8 ml.                                                                                                                       | 40 mg na svake 2 nedelje.                                                          | Više godina.     |
| Golimumab        | Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 50 mg/0,5 ml.                                                                                                                       | 50-100 mg jednom mesečno.                                                          | Više godina.     |
| Tocilizumab-STAC | Koncentrat za rastvor za infuziju 80, 200 i 400 mg.                                                                                                                                       | 8 mg/kg (najviše 800 mg) jednom u 4 nedelje.                                       | Više godina.     |
| Rituksimab-STAC  | Koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg/10 ml i 500 mg/50 ml.                                                                                                                           | 2 intravenske infuzije od 1000 mg u razmaku od 2 nedelje, najviše 2 puta godišnje. | Više godina.     |

<sup>a</sup> Vidi tabelu saNSAIL n kraju teksta o reumatskim bolestima.

\*Nije na listi RFZO

STAC – napomena prema Listi lekova

<sup>†</sup>Nije registrovan u Srbiji.

<sup>\$</sup>Primena van indikacije (off-label)

## ARTHRITIS URICA (GIHT) M10

**DEFINITIVNA DIJAGNOZA GIHTA** se postavlja na osnovu mikroskopskog nalaza kristala urata u punktu sinovijske tečnosti obolelog zgloba ili u aspiratu tofusa u tercijskoj zdravstvenoj ustanovi-nivo dokaza B stepen preporuke B-1

| Nivo dokaza | Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Stepen preporuke |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| B           | Kod muškarca sa recidivom artritisa I MTP zgloba i povišenom vrednošću mokraćne kiseline u serumu najverovatnije se radi o gihtu (senzitivnost i specifičnost ove tvrdnje je 95/96% i ne treba insistirati na nalazu kristala).                                                                                                                                                                                                            | I                |
| B           | Samo određivanje mokraćne kiseline u serumu ne može ni potvrditi niti opovrgnuti dijagnozu gihta. Najveći broj osoba sa hiperuricemijom (HU) nikada nije imao giht (tzv. asimptomatska hiperuricemija). Mali broj osoba sa gihtom nikada nije imao HU. Najveći broj obolelih sa gihtom u akutnom napadu ima normalne, pa čak i subnormalne vrednosti uricemije. Najbolje vreme za određivanje uricemije jeste 2 nedelje od početka napada. | II-b             |
| B           | Metode vizualizacije imaju malu dijagnostičku vrednost u akutnom artritisu. Radiografija nije opravdana.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | II-a             |
| B           | U diferencijalnoj dijagnozi hroničnog gihta RTG ima svoje mesto (subkortikalne ciste bez erozija, osteoporoza i suženje zglobnog prostora idu u prilog gihta) .                                                                                                                                                                                                                                                                            | II-a             |
| A           | Kod svih bolesnika sa gihtom potrebno je definisati komorbidna stanja (hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, gojaznost) . Tradicionalni faktori rizika ateroskleroze pojedinačno i u različitim kombinacijama se nalaze kod 60% obolelih                                                                                                                                                                                                 | I                |
| A           | Rizik od pojave dijabetesa tipa II se udvostručuje kad su vrednosti mokraćne kiseline veće od 360mikromol/l, a povećanje MK za 60mikromol/l povećava kardiovaskularni morbiditet za 20%                                                                                                                                                                                                                                                    | I                |

**KAKO DA LEKAR U PZZ POSUMNJA NA GIHT I KADA TREBA POSLATI OBOLELOG REUMATOLOGU RADI POTVRDE DIJAGNOZE?**

| Nivo dokaza                                              | Kada posumnjati na giht i uputiti obolelog reumatologu radi potvrde dijagnoze?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Stepen preporuke                                         |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <p><b>B</b></p> <p><b>C</b></p> <p><b>C</b></p> <p>✓</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sumnju na giht pobudjuje istovremeno prisustvo određenih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja</b></li> <li>• Najvažniji klinički pokazatelji su: muški pol, akutni početak bola i otoka <b>perifernog zgloba/ova</b> uz crvenilo kože iznad zahvaćenog zgloba, ranija epizoda sličnih tegoba, karakteristična lokalizacija artritisa na I MTP zglobu, nalaz potkožnih čvorića-suspektnih tofusa na tipičnim lokalizacijama; u ličnoj anamnezi: renalna kolika, hipertenzija ili druga kardiovaskularna bolest.</li> <li>• <b>Od laboratorijskih testova najveći pojedinačni značaj ima nalaz povišenih vrednosti mokraćne kiseline u serumu (iznad 360 mikromol/l).</b> Specifičnost ovog nalaza je 91%.</li> <li>• <b>Akutni napad gihta se leči NSAIL, kortikosteroidima ili njihovom kombinacijom.</b></li> <li>• <b>U akutnom napadu gihta, ranije započeta terapija hiperuratemije se ne prekida, doza leka se ne menja, niti se hipouratemijski lek <i>de novo</i> uvodi u toku napada.</b></li> <li>• <b>Pri sumnji na GIHT, neophodna je konsultacija reumatologa.</b></li> <li>• <b>Reumatolog treba da donese odluku o inicijaciji hronične hipouratemijske terapije, terapijski nadzor u skladu je sa preporukama reumatologa i uz periodične reumatološke kontrole sprovodi se u PZZ.</b></li> </ul> | <p><b>I</b></p> <p><b>I</b></p> <p><b>I</b></p> <p>✓</p> |

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji gihta**

| <b>MKB<br/>10<br/>Šifra</b> | <b>Generički naziv<br/>leka</b> | <b>Farmaceutski<br/>oblik</b>                                                                                                                                                                              | <b>Dnevna doza</b>                                                                               | <b>Trajanje terapije</b>                                                                                        |
|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M10                         | <b>*Indometacin<br/>***</b>     | Kapsula, 50 mg,<br><br>Tableta, 50 mg.                                                                                                                                                                     | 150 mg – 200 mg.                                                                                 | Prvih 48h= 50mg na svakih 6h, zatim naredna sedmica= 1+1+2, zatim do smirenja aktivnosti artritisa= 3x1 dnevno. |
|                             | <b>Etorikoksib***</b>           | Film tableta, 120 mg.                                                                                                                                                                                      | 120 mg.                                                                                          | 8 dana.                                                                                                         |
|                             | <b>Acemetacin***</b>            | Tableta, 60 mg.                                                                                                                                                                                            | 2+1+2 tablete nedelju dana;<br>zatim 3x1 do prolaska artritisa.                                  | U toku akutnog napada gihta.                                                                                    |
|                             | <b>Diklofenak</b>               | Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 75 mg i 100 mg.<br>Tableta sa produženim oslobađanjem, 100 mg.<br>Kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, 75 mg.<br>Obložena tableta, 50 mg.<br>Film tableta, 50 mg. | 50 mg na 6 sati u toku prvih 48h, zatim 150 mg/dan do prolaska artritisa.                        | U toku akutnog napada gihta.                                                                                    |
|                             | <b>Naproksen</b>                | Film tableta, 375 mg.                                                                                                                                                                                      | 2 tablete odmah (750mg) , zatim zatim 2x1 do prolaska artritisa.                                 | U toku akutnog napada gihta.                                                                                    |
|                             | <b>Prednizon</b>                | Tableta, 20 mg i 5 mg.                                                                                                                                                                                     | <i>Per os</i> 0,5 mg/kg do 10 dana sa postepenim smanjenjem doze i ukidanjem u narednih 10 dana. | U toku akutnog napada gihta, kod bolesnika sa težim oblicima bolesti, u kombinaciji sa NSAIL.                   |
|                             | <b>*Metilprednizolon</b>        | Tableta, 8 mg.                                                                                                                                                                                             | <i>Per os</i> 0,4 mg/kg do 10 dana sa postepenim smanjenjem doze i ukidanjem u narednih 10 dana. | U toku akutnog napada gihta, kod bolesnika sa težim oblicima bolesti, u kombinaciji sa NSAIL.                   |
|                             | <b>Alopurinol</b>               | Tableta, 100 mg                                                                                                                                                                                            | Početi sa 100 mg dnevno, postepeno                                                               | U sledećim indikacijama: tofusi, više od dva napada                                                             |

|  |                      |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                   |
|--|----------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                      |                                 | povećavati dok nivo acidum uricum ne padne ispod 360 $\mu\text{mol/l}$ . Do 300 mg/dan uzimati jednokratno. Više od 300 mg primeniti u podeljenim dozama. Maksimalna dnevna doza je 900 mg, pod uslovom da su bubrežna i jetrina funkcija normalne.  | godišnje, hronična uratna artropatija, hronična bubrežna insuficijencija, urolitijaza.<br>Terapija doživotna.                                                     |
|  | <b>Febuxostat***</b> | Tableta a 120 mg<br>tbl a 80 mg | Početi sa 80 mg dnevno; nakon 2 nedelje, dozu po potrebi povećati na 120 mg/d<br>Doza leka se ne mora prilagođavati bolesnicima u II i III stadijumu bubrežne slabosti<br>Kod bolesnika sa oštećenjem jetre doza ne treba da bude veća od 80 mg/dan. | U sledećim indikacijama: tofusi, više od dva napada godišnje, hronična uratna artropatija, hronična bubrežna insuficijencija, urolitijaza.<br>Terapija doživotna. |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

# NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI (NSAIL)

| MKB 10 šifra  | Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                                                                                                                                                                                                                            | Dnevna doza                                                        | Trajanje terapije            |
|---------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| M15, M16, M17 | Ibuprofen            | Film tableta, 400 i 600 mg.                                                                                                                                                                                                                   | 1200 do 1800 mg, najviše 2400 mg/dan.                              | Hronična upotreba.           |
| M47-M54.9     |                      | Film tableta od 400 i 600 mg.                                                                                                                                                                                                                 | Najmanja efiksana doza.                                            | Do 3 nedeje.                 |
| M10           | Diklofenak           | Film tableta, 50 mg.<br>Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 100 mg.<br>Tableta sa produženim oslobađanjem, 100 mg.                                                                                                                         | 50 mg na 6 sati u toku prvih 48h, zatim 3x1 do prolaska artritisa. | U toku akutnog napada gihta. |
| M15, M16, M17 |                      | Film tableta, 50 mg.<br>Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 100 mg.<br>Tableta sa produženim oslobađanjem, 100 mg.<br>Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 75mg.<br>Kapsule sa modifikovanim oslobađanjem, 75mg.<br>Supozitorije, 50 mg. | 75-150 mg.                                                         | Hronična upotreba.           |
|               |                      | Rastvor za injekciju, 75 mg/3 ml.                                                                                                                                                                                                             | 75-150 mg.                                                         | Do 2 dana                    |
| M47-M54.9     |                      | Film tableta, 50 mg.<br>Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 100 mg<br>Tableta sa produženim oslobađanjem, 100 mg. Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 75mg.<br>Kapsule sa modifikovanim oslobađanjem, 75mg.<br>Supozitorije, 50 mg.     | Njmanja efikasna doza.                                             | Do 3 nedelje.                |
| M10           | Naproksen            | Film tableta, 375 mg.                                                                                                                                                                                                                         | 2 tableta odmah (750mg) , zatim zatim 2x1 do prolaska artritisa.   | U toku akutnog napada gihta. |

|                  |                     |                                                                                                                                                                                |                            |                                              |
|------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|
| M15, M16,<br>M17 |                     |                                                                                                                                                                                | 375-750 mg.                | Hronična<br>upotreba.                        |
| M47-M54.9        |                     |                                                                                                                                                                                | Najmanja<br>efikasna doza. | Do 3 nedelje.                                |
| M15, M16,<br>M17 | Ketoprofen          | Film tableta, 100 mg.<br>.....<br>Rastvor za injekciju, 100<br>mg/2ml. Intramuskularna<br>injekcija, intravenska infuzija.<br>50 – 100 mg na 6-12 sati,<br>najviše 200 mg/24h. | 100-200 mg.                | Hronična<br>upotreba.<br>.....<br>Do 3 dana. |
| M47-M54.9        |                     | Film tableta, 100 mg.                                                                                                                                                          | Najmanja<br>efikasna doza. | Do 3 nedelje.                                |
| M15, M16,<br>M17 | Flurbiprofen*<br>** | Obložene tableta od 50 i 100<br>mg.                                                                                                                                            | 100-200 mg                 | Hronična<br>upotreba.                        |
| M47-M54.9        |                     | Obložene tableta od 50 i 100<br>mg.                                                                                                                                            | Najmanja<br>efikasna doza. | Do 3 nedelje.                                |
| M47-M54.9        | Ketorolak***        | Film tableta od 10 mg.<br>Jedna tableta na 4-6 sati.<br>Terapija traje do 5 dana uz<br>maksimalnu dnevnu dozu do<br>40 mg.                                                     | Najmanja<br>efikasna doza. | Do 3 nedelje.                                |

|                  |             |                                       |                            |                                      |
|------------------|-------------|---------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| M15, M16,<br>M17 | Aceklofenak |                                       | 200 mg dnevno.             | Hronična<br>upotreba.                |
| M47-M54.9        |             | Film tableta, 100 mg.                 | Najmanja<br>efikasna doza. | Do 3 nedelje.                        |
| M15, M16,<br>M17 | Meloksikam  | Rastvor za injekciju 15 mg/1,5<br>ml. | 15 mg dnevno.              | Samo 1dan, a<br>najviše 2-3<br>dana. |
| M47-M54.9        |             | Tableta, 7,5 mg i 15 mg.              | Najmanja<br>efikasna doza. | Do 3 nedelje.                        |



|                  |                             |                                       |                                                                                                              |                                                             |
|------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| M10              | Acemetacin<br>***           | Kapsula, tvrda 60 mg.                 | 2+1+2 tablete<br>nedelju dana;<br>zatim 3x1 do<br>prolaska artritisa<br>simptomi.<br>Izuzetno 600<br>mg/dan. | U toku akutnog<br>napada gihta.                             |
| M15, M16,<br>M17 |                             |                                       | 60-180 mg<br>dnevno                                                                                          | Hronična<br>upotreba.                                       |
|                  | Celekoksib<br>***           | Kapsula, tvrda, 100 i 200 mg.         | 1-2x200 mg/dan.                                                                                              | Hronična<br>upotreba.                                       |
|                  | Etodolak***                 | Film tableta, 400 mg.                 | 400-1000 mg<br>dnevno u 2<br>podeljene doze                                                                  | Hronična<br>upotreba.                                       |
|                  | Etorikoksib**<br>*          | Film tableta, 30, 60, 90 i 120<br>mg. | 30-60 mg<br>dnevno.<br>120 mg dnevno.                                                                        | Hronična<br>upotreba.<br>Akutni napad<br>gihta.             |
|                  | Lornoksikam*<br>**          | Film tableta, 8 mg.                   | 8-16 mg dnevno.                                                                                              | Terapiju treba<br>ograničiti na<br>period trajanja<br>bola. |
|                  | Tiaprofenska<br>kiselina*** | Tableta, 300 mg.                      | 600 mg dnevno.                                                                                               | Hronična<br>upotreba.                                       |
|                  | Etofenamat<br>***           | Gel 5%.                               | 3x dnevno,<br>spolja.                                                                                        | Do 7 dana.                                                  |

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## UROLOGIJA

## HIPERPLAZIJA PROSTATE (BPH) N40

**Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ –** Dijagnozu postavlja urolog

**U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ?** - Simptomi donjeg urinarnog trakta u vezi sa BPH karakterišu se postojanjem složene veze između simptoma i veličine prostate, subvezikalne obstrukcije i disfunkcije donjeg urinarnog trakta. Najveći broj pacijenata sa BPH, kojima je terapija potrebna, leči se medikamentozno. Samo mali deo pacijenata se operiše, i to prema jasno definisanim indikacijama za hirurško lečenje. U odnosu na stepen izraženosti simptoma donjeg urinarnog trakta i smetnji koje oni proizvode, kao i prisustvo ili odsustvo faktora rizika za progresiju bolesti, pacijenti se mogu stratifikovati u različite terapijske grupe. Poznavajući farmakoterapijski efekat lekova koji se koriste u lečenju BPH, nije teško opredeliti se i izabrati pravi lek u odnosu na cilj koji želimo da postignemo – da delujemo na simptome, da delujemo na faktore rizika za progresiju, tj. veličinu prostate ili oba cilja istovremeno.

Koji god terapijski cilj da smo odredili, dužina terapije je dugotrajna (višegodišnja) i uslovljena je direktno efektom koji smo postigli.

Započinjanje medikamentozne terapije BPH, kao i odluku o nastavku terapije predlaže urolog.

Pacijent se upućuje na pregled kod urologa ukoliko ima simptome donjeg urinarnog trakta i/ili ultrazvučno viđenu uvećanu prostatu.

Neodložno je upućivanje na pregled kod urologa ukoliko postoje: akutna retencija urina, hematurija, kalkuloza mokraćne bešike, značajan rezidualni urin određen ultrazvučno, hronična retencija urina sa bubrežnom insuficijencijom, izraženi simptomi donjeg urinarnog trakta.

Za pregled kod urologa potrebno je uraditi:

- ultrazvučni pregled abdomena i male karlice sa određivanjem rezidualnog urina posle mokrenja,
- kompletnu krvnu sliku,
- kompletne biohemijske analize,
- sediment urina i urinokulturu sa antibiogramom.

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u lečenju Benigne hiperplazije prostate (N40)**

| Generički naziv leka       | Farmaceutski oblik     | Dnevna doza                         | Trajanje terapije                                                      | Napomena                                                                                |
|----------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| alfuzosin*                 | tablete                | 3 x 2.5 mg<br>2 x 5 mg<br>1 x 10 mg | Dugotrajna (višegodišnja) i uslovljena je direktno postignutim efektom | Terapiju započinje urolog - nastavak terapije sa izveštajem urologa na svakih 6 meseci. |
| doksazosin                 | tablete                | 1 x 2-8 mg<br>1 x 4-8 mg            |                                                                        |                                                                                         |
| terazosin***               | tablete                | 1 x 2 mg<br>1 x 5 mg                |                                                                        |                                                                                         |
| tamsulosin                 | kapsule                | 1 x 0.4 mg                          |                                                                        |                                                                                         |
| tolterodin                 | tablete                | 2 x 1-2 mg<br>1 x 4 mg              |                                                                        |                                                                                         |
| tropijum***                | tablete                | 2 x 20 mg<br>1 x 60 mg              |                                                                        |                                                                                         |
| solifenacin                | tablete                | 1 x 5-10 mg                         |                                                                        |                                                                                         |
| finasterid                 | tablete                | 1 x 5 mg                            |                                                                        |                                                                                         |
| dutasterid                 | kapsule                | 1 x 0.5 mg                          |                                                                        |                                                                                         |
| dutasterid + tamsulosin*** | kapsule (0.5 + 0.4 mg) | 1 x 1 kapsula                       |                                                                        |                                                                                         |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## BUBREŽNA KOLIKA, NESPECIFIČNA N23

### Nephrolithiasis et ureterolithiasis N20

#### Calculus renis N20.0

#### Calculus ureteris N20.1

#### Calculus renis et calculus ureteris N20.2

**Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ** – Bubrežna kolika je jak bol u slabini koji dostiže vrhunac za nekoliko sati ili minuta (akutni slabinski bol). Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom dopunjenim analizom sedimenta urina, kompletnom krvnom slikom i ultrazvučnim pregledom abdomena i male karlice.

**U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ?** - U svim slučajevima kada se jasno postavi dijagnoza bubrežne kolike, bez odlaganja inicijalni tretman je potrebno sprovesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Farmakoterapija akutne bubrežne kolike je prikazana u Tabeli 1. U većini slučajeva, na primenjenu terapiju bol se smanjuje i tada je pacijentu potrebno savetovati da nastavi sa terapijom za sprečavanje nastanka rekurentne kolike i pospešivanje spontane eliminacije kamena (Tabela 2). Svim pacijentima treba predložiti pregled kod urologa u ambulantnim uslovima po smirivanju tegoba. U slučajevima izraženog bola ili pojave učestalih epizoda bubrežne kolike uprkos primenjenim merama lečenja, pacijenta je potrebno hitno uputiti kod urologa.

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji bubrežne kolike – akutna epizoda (N23)**

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik   | Dnevna doza                                                         | Trajanje terapije                                         |
|----------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| diklofenak           | rastvor za injekciju | 75 mg i.m.<br>Doza se može ponoviti posle 30 minuta (još 75mg i.m.) | do postizanja efekta - smanjenje bola (ne duže od 3 dana) |
| ketoprofen           | rastvor za injekciju | 100 mg u 200 ml 0.9% NaCl i.v. infuzija                             |                                                           |
| metamizol            | rastvor za injekciju | 1-2 g, spora i.v. injekcija; 0.5-1g i.v. ili 1-2.5g i.m., max 5g    |                                                           |
| metoklopramid        | rastvor za injekciju | 10 mg i.v.                                                          | po potrebi                                                |

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji bubrežne kolike – prevencija ponavljane kolike i pospešivanje spontane eliminacije kalkulusa (N20, N20.0, N20.1, N20.2)**

| Generički naziv leka                              | Farmaceutski oblik      | Dnevna doza                           | Trajanje terapije       |
|---------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| diklofenak                                        | tablete<br>supozitorije | 100 – 150 mg                          | 3-10 dana               |
| ibuprofen                                         | tablete                 | 400 – 600 - 800 mg p.o. svakih 8 sati | 3-5 dana                |
| tamsulosin                                        | tablete                 | 1 x 0.4 mg                            | 4 nedelje ili duže      |
| Kalijum – citrat <sup>a</sup>                     | kapsule                 | -                                     | više meseci             |
| Magnezijum – citrat <sup>a</sup>                  | kapsule                 | -                                     | više meseci             |
| Pinen, kamfen, cineol, fenhon, borneol, anetol*** | kapsule                 | 3 x 1-2                               | više nedelja ili meseci |

<sup>a</sup>dodatak hrani

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## ORHITIS I EPIDIDIMITIS N45

**Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ** - Epididimitis je zapaljenje pasemenika koje dovodi do bolnog uvećanja ovog organa, i po pravilu je jednostrano. Najčešće se manifestuje kao akutno stanje. U nekim slučajevima zapaljenskim procesom je zahvaćen i istostrani testis, kada se ovaj patološki entitet označava kao *orchiepididymitis*. Posledice nepravilno lečenog epididimitisa su obliteracija kanalića i atrofija testisa, što može biti uzrok infertiliteta. Zbog toga, terapija se započinje odmah po postavljanju dijagnoze kliničkim pregledom. Akutni epididimitis najčešće nastaje kod muškaraca između 15-30 godina, i starijih od 60 godina. Pre puberteta je retkost. Mikroorganizmi uključeni u etiologiju akutnog epididimitisa su: uropatogeni uzročnici urinarnе infekcije (enterobakterije) i mikroorganizmi uzročnici polno prenosivih bolesti (*Chlamydia trachomatis*). Inicijalno, izbor antibiotske terapije mora biti na empirijskoj bazi, uzimajući u obzir populaciju mladih polno aktivnih pacijenata kod kojih se pretpostavlja da je uzročnik *Chlamydia trachomatis*. Kod pacijenata starijeg životnog doba, sa verifikovanim simptomima donjeg urinarnog trakta indikovano je uključiti terapiju širokog spektra. Suportivna terapija podrazumeva striktno mirovanje u postelji, elevaciju testisa i primenu antiedematozne terapije. U slučajevima epididimitisa izazvanog *C. trachomatis* neophodno je istovremeno lečenje oba partnera.

**U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ?** - Urološka evaluacija je neophodna pre ili neposredno posle uključivanja terapije.

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog epididimitisa (N 45) – preporuke za empirijsku terapiju**

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                   | Dnevna doza                                | Trajanje terapije | Preporuka za terapiju                                                                                                                         |
|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ceftriakson-STAC**   | Prašak za rastvor za inj. (infuziju) | 1 g i.m.                                   | Jednokratno       | kombinovana terapija ako se sumnja na infekciju <i>C.trachomatis</i> (ceftriakson + doksiciklin)                                              |
| doksiciklin          | kapsule                              | 2 x 100 mg p.o.                            | 15-20 dana        |                                                                                                                                               |
| ciprofloksacin       | tablete                              | 2 x 500 mg p.o.                            |                   |                                                                                                                                               |
| ofloksacin           | tablete                              | 2 x 300 mg p.o.                            |                   |                                                                                                                                               |
| levofloksacin        | tablete                              | 1 x 500 mg p.o.                            |                   |                                                                                                                                               |
| gentamicin           | rastvor za inj.                      | 2x120 mg                                   | 3-5 dana          | kombinovana terapija ako se sumnja na infekciju enterobakterijama (aminoglikozid + hinolon ili ceftriakson + hinolon ili cefiksime + hinolon) |
| Amikacin--STAC       | rastvor za inj.                      | 2 x 500 mg i.m.                            |                   |                                                                                                                                               |
| Ceftriakson-STAC**   | prašak za rastvor za inj. (infuziju) | 2g i.m. ili i.v.                           |                   |                                                                                                                                               |
| cefiksime            | tablete                              | 1 x 400 mg p.o.                            | 5-7 dana          |                                                                                                                                               |
| Himotripsin*         | tablete 100 000 [IJ]                 | 3x2 jedan sat pre obroka na prazan želudac | 7-10 dana         |                                                                                                                                               |

\*Nije registrovan u Srbiji

STAC – napomena prema Listi lekova

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

SUPPORTIVNA TERAPIJA Ležanje u postelji, elevacija skrotuma, hladni oblozi lokalno na skrotum tri puta dnevno u trajanju od deset minuta.

## CISTITIS N30

Cystitis acuta N30.0

Cystitis chronica alia N30.2

Nephritis tubulointerstitialis acuta (Pyelonephritis acuta) N10

**Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ** - Akutna, nekomplikovana infekcija urinarnog trakta kod odraslih podrazumeva pojavu epizoda akutnog cistitisa i akutnog pijelonefritisa kod inače zdravih osoba koje nemaju strukturne ili funkcionalne poremećaje urinarnog trakta. **Akutni cistitis:** Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke prezentacije (dizurične smetnje, bol u predelu mokraćne bešike, nema febrilnosti, hematurija može, ali ne mora da postoji) i laboratorijskih nalaza (nema leukocitoze, postoji leukociturija u sedimentu urina). Terapija se započinje empirijski i traje 3-7 dana. U slučaju ponavljanih epizoda akutnog cistitisa potrebna je urološka evaluacija. **Akutni pijelonefritis:** Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke prezentacije (bol u slabini, postoji febrilnost ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), malaksalost, osetljivost u predelu kosto - vertebralnog ugla, dizurične smetnje mogu, ali ne moraju da postoje) i laboratorijskih nalaza (leukocitoza i leukociturija u sedimentu urina). Terapija se započinje empirijski, bez odlaganja. U lakšim oblicima peroralnom primenom antibiotika u trajanju od 10-14 dana. U težim oblicima, terapija se započinje primenom antibiotika parenteralno sve do postizanja kliničkog i laboratorijskog poboljšanja, a potom se nastavlja peroralnim antibioticima do ukupno 14 dana. Urološka evaluacija je potrebna ili pre, ili ubrzo posle započinjanja terapije.

**U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ?** - U slučaju ponavljanih epizoda akutnog cistitisa potrebna je urološka evaluacija. Urološka evaluacija je potrebna ili pre, ili ubrzo posle započinjanja terapije akutnog pijelonefritisa. Antimikrobnu profilaksu rekurentnih urinarnih infekcija kod žena predlaže urolog. Komplikovane infekcije urinarnog trakta se obavezno leče od strane urologa.

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji nekomplikovanog akutnog cistitisa (kod žena pre i posle menopauze) – preporuka za empirijsku terapiju (N30 Cystitis N30.0 Cystitis acuta)**

| Generički naziv leka          | Farmaceutski oblik        | Dnevna doza    | Trajanje terapije | Napomena            |
|-------------------------------|---------------------------|----------------|-------------------|---------------------|
|                               |                           |                |                   | Predlog za terapiju |
| fosfomicin – trometamol***    | granule za oralni rastvor | 3 grama per os | jednokratno       | prvi izbor          |
| nitrofurantoin*               | kapsule                   | 4 x 50 mg      | 7 dana            | prvi izbor          |
| ciprofloksacin                | tablete                   | 2 x 500mg      | 3 dana            | alternativa         |
| levofloksacin                 | tablete                   | 1 x 500 mg     | 3 dana            | alternativa         |
| norfloksacin                  | tablete                   | 2 x 400 mg     | 3 dana            | alternativa         |
| ofloksacin                    | tablete                   | 2 x 200 mg.    | 3 dana            | alternativa         |
| trimetoprim – sulfametaksazol | tablete                   | 2 x 800/160 mg | 3 dana            | alternativa         |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste za inicijalno empirijsko lečenje blažih oblika akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa [1] i za nastavak peroralne antimikrobne terapije posle inicijalne parenteralne terapije težih oblika akutnog pijelonefritisa [2] (N10 Nephritis tubulointerstitialis acuta)**

| Generički naziv leka                 | Farmaceutski oblik                  | Dnevna doza               | Trajanje terapije                                 | Napomena                                                |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                      |                                     |                           |                                                   | Predlog za terapiju                                     |
| ciprofloksacin                       | tablete                             | 2 x 500 mg                | 7-10 dana <sup>1</sup><br>10-14 dana <sup>2</sup> | prvi izbor                                              |
| levofloksacin                        | tablete                             | 1 x 500 mg                | 7-10 dana <sup>1</sup><br>10-14 dana <sup>2</sup> | prvi izbor                                              |
| ceftibuten                           | kapsule                             | 1 x 400 mg                | 10 dana <sup>1</sup>                              | alternativa                                             |
| trimetoprim – sulfametaksazol        | tablete<br>80/400 mg                | 2 x 160/800 mg            | 14 dana <sup>1,2</sup>                            | samo prema antibiogramu<br>(nije za empirijsko lečenje) |
| amoksisicilin + klavulanska kiselina | tablete<br>500+125 mg<br>875+125 mg | 3 x 625 mg<br>2 x 1000 mg | 14 dana <sup>1,2</sup>                            | samo prema antibiogramu<br>(nije za empirijsko lečenje) |

**Tabela 3. Lekovi koji se koriste za lečenje asimptomatske bakteriurije i cistitisa u trudnoći (N30 Cystitis)**

| Generički naziv leka                 | Farmaceutski oblik                  | Dnevna doza               | Trajanje terapije |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------|
| nitrofurantoin*                      |                                     | 100 mg na 12 sati         | 3-5 dana          |
| amoksisicilin + klavulanska kiselina | tablete<br>500+125 mg<br>875+125 mg | 3 x 625 mg<br>2 x 1000 mg | 3-5 dana          |
| cefaleksin                           | kapsule                             | 500 mg na 8 sati          | 3-5 dana          |
| fosfomicin trometamol***             | granule za oralni rastvor           | 3 g per os                | jednokratno       |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova



**Tabela 4. Lekovi koji se koriste parenteralno za inicijalno empirijsko lečenje težih oblika akutnog pijelonefritisa i komplikovanih infekcija urinarnog trakta (N10**

Nephritis tubulointerstitialis acuta)

| Generički naziv leka                      | Farmaceutski oblik                 | Dnevna doza       | Trajanje terapije                                 | Napomena                    |
|-------------------------------------------|------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                           |                                    |                   |                                                   | Predlog                     |
| ciprofloksacin                            | i.v. infuzija tokom 30-60 min      | 2 x 400 mg        | do postizanja afebrilnosti (ne duže od 7-10 dana) | samo u hospitalnim uslovima |
| cefotaksim-STAC                           | prašak za rastvor za inj./infuziju | 3 x 2 g           |                                                   | samo sa izveštajem urologa  |
| Ceftriakson-STAC**                        |                                    | 1 x 2 g           |                                                   |                             |
| Ceftazidim-STAC                           |                                    | 3 x 1-2 g         |                                                   | samo u hospitalnim uslovima |
| Cefepim-STAC                              |                                    | 2 x 1-2 g         |                                                   |                             |
| amoksisicilin + klavulanska kiselina-STAC |                                    | 3 x 1.5 g         |                                                   |                             |
| piperacilin/tazobaktam**                  |                                    | 3 x 2.5-4.5 g     |                                                   |                             |
| gentamicin                                | rastvor za inj.                    | 5 mg/kg 1x dnevno | Ne duže od 7 dana                                 | samo sa izveštajem urologa  |
| Amikacin-STAC                             | rastvor za inj.                    | 15mg/kg 1x dnevno |                                                   |                             |
| Ertapenem-STAC                            | prašak za rastvor za inj./infuziju | 1 x 1 g           | do postizanja afebrilnosti (ne duže od 7-10 dana) | samo u hospitalnim uslovima |
| imipenem/cilastatin**                     |                                    | 3 x 0.5/0.5 g     |                                                   |                             |
| Meropenem**                               |                                    | 3 x 1 g           |                                                   |                             |

\*\* Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

## NEUROMUSKULARNA DISFUNKCIJA MOKRAĆNE BEŠIKE N31

### Incontinentia stressogenes N39.3

### Incontinentia urinae alia, specificata N39.4

**Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ** – Inkontinencija urina je nevoljni gubitak mokraće kroz uretru u stepenu koji predstavlja higijenski i socijalni problem za tu osobu. Inkontinencija može biti prolazna ili hronična. Mnogo je češća kod žena nego kod muškaraca. Incidencija inkontinencije raste sa starosnom dobi. Prolazna inkontinencija može se javiti u sklopu infekcija urinarnog trakta ili nakon hirurških intervencija na urinarnom traktu. Hronična inkontinencija može biti “stress“ urinarna inkontinencija (SUI), urgentna inkontinencija, inkontinencija usled prepunjenosti bešike (inkontinencija prelivanja), neuropatska, kongenitalna i inkontinencija nakon hirurške trauma (jatrogena). “Stress“ urinarna inkontinencija (SUI) predstavlja curenje urina u trenucima povećanog abdominalnog pritiska, kao što su kašalj, smeh ili dizanje tereta. Nastaje zbog slabosti mišića karličnog dna i hiper mobilnosti vezikouretralnog segmenta. Količina izmokrenog urina zavisi od stvorenog abdominalnog pritiska, stepena anatomskog ili neurološkog oboljenja i količine urina prisutnog u bešici. Najčešća anatomska oštećenja udružena sa SUI su cistocela i kratka uretra. Urgentna inkontinencija je oblik nevoljnog gubitka mokraće kod koga prvi osećaj punoće bešike gotovo odmah biva praćen hitnim i neodložnim mokrenjem. Uzrokovana je neinhibiranim kontrakcijama detruzora bešike, što je razlikuje od stresne inkontinencije. Takođe, kod urgentne inkontinencije anatomija uretre i baze mokraćne bešike je uredna.

### Uzroci inkontinencije:

| VEZIKALNI (DETRUSOR)    | URETRALNI      | NE-URINARNI                 |
|-------------------------|----------------|-----------------------------|
| Hiperaktivnost          | Hipermobilnost | Ograničena pokretljivost    |
| Oštećena kontraktilnost | Trauma         | Poremećaj mentalnog statusa |
| Smanjena komplijansa    | Denervacija    | Neželjena dejstva lekova    |
| Nedovoljan kapacitet    | Zračenje       | Psihoze                     |
|                         | Divertikulum   |                             |

**U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ?** – Sa nalazima sedimenta urina, urinokulturom sa antibiogramom, kompletnom krvnom slikom i kompletnim biohemijskim analizama pacijentkinju sa simptomima nevoljnog gubitka urina uputiti na pregled kod urologa. Dijagnozu postavlja urolog i preporučuje terapiju.

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji inkontinencije urina** (N31 Dysfunctio vesicae urinariae neuromuscularis, N39.3 Incontinentia stressogenes, N39.4 Incontinentia urinae alia, specificata)

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik | Dnevna doza | Trajanje terapije | Napomena                   |
|----------------------|--------------------|-------------|-------------------|----------------------------|
|                      |                    |             |                   | Predlog za terapiju        |
| tolterodin           | tablete            | 2 x 2mg     | višemesečno       | samo sa izveštajem urologa |
| trospijum***         | tablete            | 3x5mg       |                   |                            |
| solifenacin          | tablete            | 1x5mg       |                   |                            |
| duloksetin***        | kapsule            | 30-60mg     |                   |                            |
| doksazosin           | tablete            | 2-4mg       |                   |                            |
| Prazosin*            | tablete            | 2-3mg       |                   |                            |
| Terazosin***         | tablete            | 2-3mg       |                   |                            |
| tamsulosin           | kapsule            | 0.4mg       |                   |                            |

\*Nije registrovan u Srbiji

\*\*\*Registrovan - nije na Listi lekova

## PROSTATITIS N41

Prostatitis acuta N41.0

Prostatitis chronica N41.1

**Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ** - Dijagnoza prostatitisa postavlja se na osnovu simptoma i dužine njihovog trajanja, mikroskopskog i mikrobiološkog pregleda urina i eksprimata prostatičnog sekreta.

**Tabela 1. Klasifikacija sindroma prostatitisa i osnovne kliničko-laboratorijske karakteristike za njihovo razlikovanje**

| Naziv                                                                                                           | Karakteristike                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I AKUTNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS</b>                                                                         | akutni početak; jasno klinički definisan (febrilnost, bol i poremećaj mokrenja, opšti simptomi); bakterijska infekcija se dokazuje kulturom;                                                       |
| <b>II HRONIČNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS</b>                                                                      | rekurentna infekcija urinarnog trakta; bakterijska infekcija se dokazuje kulturom;                                                                                                                 |
| <b>III HRONIČNI PELVIČNI BOLNI SINDROM</b><br><b>III a inflamatorni tip</b><br><b>III b ne-inflamatorni tip</b> | simptomi vrlo varijabilni; hroničan tok; bakterije se ne dokazuju<br>→ postoji inflamacija (> 10 Le) ali se bakterije ne dokazuju<br>→ ne postoji inflamacija (< 10 Le) i bakterije se ne dokazuju |
| <b>IV ASIMPTOMATSKI INFLAMATORNI PROSTATITIS</b>                                                                | nema subjektivnih simptoma; otkriva se incidentalno: nalaz inflamacije u materijalu biopsije, asimptomatska bakteriurija                                                                           |

**U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ? - Akutni bakterijski prostatitis :**

Lečenje akutnog zapaljenja prostate olakšano je usled postojanja edema i veće propustljivosti krvnih sudova, što omogućava bolju difuziju antibiotika u prostatu. Antibiotско lečenje je neodložno – započeti sa empirijskom terapijom do pristizanja nalaza urinokulture. Inicijalno započeti antibiotik parenteralno (cefalosporini 3. generacije). Nastaviti sa peroralnom primenom antibiotika (fluorohinoloni) kada se telesna temperatura normalizuje. Ukupno trajanje terapije je 21 – 28 dana. Suportivna terapija podrazumeva striktno mirovanje nedelju dana, hidrataciju, analgetsku terapiju. U slučaju da nema odgovora na antibiotsku terapiju ili postojanja faktora rizika za komplikovanu urinarnu infekciju (urinarni kateter, nedavna urološka operacija, poznata multipla rezistencija mikroorganizama, i slično) pacijenta uputiti hitno kod urologa. **Hronični bakterijski prostatitis** : Antimikrobnu terapiju predlaže urolog obzirom da veliki broj ovih pacijenata ima neke od faktora rizika za pojavu rekurentne urinarne infekcije, koja je često uzrokovana multirezistentnim bakterijama. Terapija se bazira na primeni antibiotika (fluorohinoloni) u trajanju od 4-6 nedelja.

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog i hroničnog bakterijskog prostatitisa (N41 Prostatitis, N41.0 Prostatitis acuta, N41.1 Prostatitis chronica)**

| Generički naziv leka          | Farmaceutski oblik                      | Dnevna doza      | Trajanje terapije                                                                                                         | Napomena                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|-----------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                         |                  |                                                                                                                           | Predlog za terapiju                                                                                                                                                                                                                  |
| ciprofloksacin                | tablete                                 | 2x500 mg         | 3-4 nedelje (akutni oblik)<br>4-6 nedelja (hronični oblik)                                                                | Fluorohinolone započeti istovremeno sa terapijom cefalosporinima ili aminoglikozidima i nastaviti nakon prestanka terapije cefalosporinima ili aminoglikozidima. Fluorohinoloni su prvi terapijski izbor kod hroničnog prostatitisa. |
| levofloksacin                 | tablete                                 | 1x500 mg         | 3-4 nedelje (akutni oblik)<br>4-6 nedelja (hronični oblik)                                                                |                                                                                                                                                                                                                                      |
| trimetoprim – sulfametaksazol | tablete 80/400 mg                       | 2 x 160/800 mg   | 4-6 nedelja (hronični oblik)                                                                                              | drugi izbor                                                                                                                                                                                                                          |
| Ceftriakson-STAC**            | prašak za rastvor za injekciju/infuziju | 2g i.m. ili i.v. | prvih 3-5 dana, tj. do postizanja afebrilnosti – potom nastaviti sa peroralnim antibiotikom (hinolon do ukupno 4 nedelje) | Fluorohinolone započeti istovremeno sa terapijom cefalosporinima ili aminoglikozidima i nastaviti nakon prestanka terapije cefalosporinima ili aminoglikozidima.                                                                     |
| gentamicin                    | rastvor za injekciju                    | 2x120 mg i.m.    |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Amikacin-STAC                 | rastvor za injekciju                    | 2x500 mg i.m.    |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                      |
| NSAIL                         |                                         |                  |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                      |
|                               |                                         |                  | po potrebi                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                      |

STAC – napomena prema Listi lekova

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

## URETRITIS I SINDROM URETRE N34

**Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ** – Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke prezentacije (dizurične smetnje i pojava mukoidnog, mukopurulentnog ili purulentnog sekreta iz uretre) i laboratorijskih analiza (leukociturija u sedimentu prvog mlaza urina i izolacija uzročnika u brisu uretre). Premda zapaljenje uretre može biti posledica iritacije ili traume, termin uretritis u savremenoj literaturi označava zapaljenski proces nastao kao posledica infekcije.

Mikroorganizmi uključeni u etiologiju uretritisa su *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* i *Trichomonas vaginalis*. *Mycoplasma hominis* verovatno ne uzrokuje uretritis, a *Ureaplasma urealyticum* je retko uzročnik uretritisa. U najvećem broju slučajeva, izolacija *Mycoplasma* ili *Ureaplasma* u brisu uretre predstavlja asimptomatsku kolonizaciju uretre.

Tradicionalno, izbor terapije se zasnivao na rezultatima dobijenim mikroskopskim pregledom sekreta uretre bojenog po Gramu. Preporuka je da lečenje uretritisa obavezno mora da pokrije i uzročnike gonoroičnog i ne-gonoroičnog uretritisa (stoga se Gram bojenje sekreta uretre može smatrati nepotrebnim).

Preporuka je da uvek treba uraditi briseve pre započinjanja lečenja. Terapija se može započeti bez prethodno urađenih briseva samo u slučajevima kada dijagnostički bakteriološki testovi nisu dostupni, ako se očekuje da bolesnik neće uraditi tražene analize i da se neće pojaviti na drugom pregledu, a postoji visok stepen sumnje da ima infekciju na osnovu simptoma i procenjenih faktora rizika za polno prenosivu bolest.

Obavezno je lečenje oba seksualna partnera.

**U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ?** – u slučaju perzistiranja simptoma posle završene terapije, potrebna je urološka evaluacija.

**Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog uretritisa – gonoroični uretritis**  
(N34

Urethritis et syndroma urethrae)

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik                      | Dnevna doza      | Trajanje terapije | Napomena   |
|----------------------|-----------------------------------------|------------------|-------------------|------------|
|                      |                                         |                  |                   | Predlog    |
| Ceftriakson-STAC**   | prašak za rastvor za injekciju/infuziju | 1g i.m. ili i.v. | jednokratno       | prvi izbor |

STAC\*\* – napomena prema Listi lekova

**Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog uretritisa – ne-gonoroični uretritis**  
(N34 Urethritis et syndroma urethrae)

| Generički naziv leka | Farmaceutski oblik | Dnevna doza | Trajanje terapije | Napomena Predlog                        |
|----------------------|--------------------|-------------|-------------------|-----------------------------------------|
| doksiciklin          | kapsule            | 2 x 100 mg  | 15-20 dana        | prvi izbor                              |
| azitromicin          | tablete            | 1 g         | jednokratno       |                                         |
| ofloksacin           | tablete            | 2 x 300 mg  | 15-20 dana        | drugi izbor                             |
| levofloksacin        | tablete            | 1 x 500 mg  | 15-20 dana        |                                         |
| eritromicin          | tablete            | 4 x 500mg   | 15 dana           |                                         |
| metronidazol         | tablete            | 2 g         | jednokratno       | za lečenje <i>Trichomonas vaginalis</i> |