

UDRUŽENJE DOKTORA PORODIČNE MEDICINE REPUBLIKE SRPSKE

**VERICA PETROVIĆ**  
**OLIVERA BATIĆ MUJANOVIĆ**  
**KOSANA STANETIĆ**  
**SUZANA SAVIĆ**  
**ZAIM JATIĆ**

# **AKTUELNOSTI U PORODIČNOJ MEDICINI**





UDRUŽENJE DOKTORA PORODIČNE MEDICINE REPUBLIKE SRPSKE  
**AKTUELNOSTI U PORODIČNOJ MEDICINI**



**VAŠ PARTNER**

**Izdavač**

UDRUŽENJE DOKTORA PORODIČNE MEDICINE REPUBLIKE SRPSKE

**Urednik**

Doc. dr Verica Petrović

**Autori**

Doc. dr Verica Petrović

Katedra porodične medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Prof. dr Olivera Batić Mujanović

Katedra porodične/obiteljske medicine, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli

Prof. dr Kosana Stanetić

Katedra porodične medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Doc. dr Suzana Savić

Katedra porodične medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Prof. dr Zaim Jahić

Katedra porodične/obiteljske medicine, Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

**Recenzenti**

Prof. dr Tamara Preradović Kovačević

Dr sc. med. Draško Kuprešak, specijalista porodične medicine

**Priprema za štampu i štampa**

BB Print

**Tiraž**

125

**Doc. dr Verica Petrović**  
**Prof. dr Olivera Batić Mujanović**  
**Prof. dr Kosana Stanetić**  
**Doc. dr Suzana Savić**  
**Prof. dr Zaim Jatić**

# **AKTUELNOSTI**

## **U PORODIČNOJ MEDICINI**



**Banja Luka, 2021.**



## Sadržaj

UVODNA RIJEČ.....	9
RECENZIJE.....	10
1. DISLIPOPROTEINEMIJE – VAŽAN FAKTOR RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI .....	12
1.1. Uvod.....	12
1.2. Procjena kardiovaskularnog rizika .....	12
1.3. Lipidi i lipoproteini .....	17
1.4. Klasifikacija lipoproteinemija.....	18
1.5. Dijagnoza lipoproteinemija.....	19
1.6. Tretman dislipoproteinemija .....	20
1.6.1. Ciljevi tretmana dislipoproteinemija .....	20
1.6.2. Ciljne vrijednosti .....	22
1.6.3. Promjene životnih navika za poboljšanje lipidnog profila .....	23
1.6.4. Lijekovi za tretman dislipidemija .....	23
1.6.5. Izbor lijeka u tretmanu dislipidemija .....	27
1.6.6. Tretman dislipidemija u različitim grupama pacijenata i različitim kliničkim stanjima .....	29
1.7. Skrining dislipidemija .....	30
1.8. Monitoring pacijenta sa hiperlipoproteinemijama .....	31
1.9. Umjesto zaključka – šta je novo u preporukama za tretman dislipidemija?.....	33
2. METABOLIČKI SINDROM .....	38
2.1. Uvod.....	38
2.2. Definicija metaboličkog sindroma .....	38
2.2.1. Definicija “Platinastog standarda” .....	40
2.2.2. Definicija metaboličkog sindroma kod djece.....	41
2.3. Epidemiologija metaboličkog sindroma .....	42
2.4. Etiologija metaboličkog sindroma .....	43
2.4.1. Inzulinska rezistencija .....	43
2.4.2. Centralna gojaznost .....	43
2.5. Patofiziologija metaboličkog sindroma .....	44
2.6. Klinička procjena pacijenata sa metaboličkim sindromom .....	45
2.6.1. Anamneza i fizikalni pregled .....	45
2.6.2. Dijagnostičke pretrage .....	46
2.7. Tretman metaboličkog sindroma .....	46
2.7.1. Tretman individualnih komponenti metaboličkog sindroma .....	47
2.7.1.1. Aterogena dislipidemija .....	47

2.7.1.2.	Povišen krvni pritisak .....	49
2.7.1.3.	Inzulinska rezistencija i hiperglikemija.....	50
2.7.2.	Tretman metaboličkog sindroma kod djece i adolescenata .....	50
2.8.	Zaključak .....	51
3.	UTICAJ COVID 19 NA KARDIOVASKULARNI SISTEM .....	53
3.1.	Uvod.....	53
3.2.	Uloga ACE2 receptora u COVID-19 .....	55
3.3.	Covid-19 i kardiovaskularne bolesti.....	57
3.4.	Akutni koronarni sindrom.....	60
3.5.	Miokarditis.....	61
3.6.	Aritmije .....	62
3.7.	Srčana insuficijencija.....	62
3.8.	Hiperkoagulabilno stanje.....	64
3.9.	Liječenje COVID-19 .....	65
3.10.	Uloga porodičnog doktora u pandemiji Covid-19 .....	66
4.	UPOTREBA ANTIBIOTIKA U COVID 19 INFEKCIJI .....	71
4.1.	Karakteristike SARS-CoV-2.....	71
4.2.	Način transmisije virusa.....	71
4.3.	Građa SARS-CoV-2 .....	72
4.4.	Mehanizam ulaska virusa SARS-CoV-2 u ćeliju i replikacioni ciklus.....	73
4.5.	Epidemiologija .....	74
4.6.	COVID-19.....	74
4.6.1.	Klinička slika.....	75
4.7.	Dijagnoza Covid-19.....	75
4.7.1.	Dijagnostika SARS-CoV-2 nukleinskom kiselinom.....	75
4.7.2.	Serološke analize.....	76
4.7.3.	Određivanje indikatora inflamatornog odgovora.....	76
4.7.4.	Radiološke karakteristike pluća kod oboljelih od COVID-19 infekcije.....	76
4.8.	Terapija COVID-19 infekcije.....	77
4.9.	Racionalna upotreba antibiotika u cilju sprječavanja infekcije.....	83
5.	NERACIONALNA UPOTREBA ANTIBIOTIKA.....	95
5.1.	Antibiotici.....	95
5.2.	Neracionalna upotreba antibiotika.....	97
5.2.1.	Razlozi za neracionalnu upotrebu antibiotika.....	98
5.3.	Bakterijska rezistencija na antibiotike .....	102
5.4.	Planovi za smanjenje neracionalne upotrebe antibiotika i bakterijske rezistencije.....	104
5.5.	Propisivanje antibiotika u porodičnoj medicini .....	105

## UVODNA RIJEČ

Pandemija izazvana SARS CoV 2 virusom dovela je do mnogobrojnih promjena u porodičnom i poslovnom životu ljudi širom svijeta. Predhodni period od dvije godine doveo je do posebnih izazova u radu zdravstvenih radnika. Porodična medicina je preusmjeravala svoje resurse, ljudske i prostorne, za rad sa pacijentima sa akutnim respiratornim infekcijama i potvrđenom Covid infekcijom. Susret sa novom, do sad nepoznatom infekcijom kod koje klinička slika varira od lake, srednje teške do teške sa rizikom od smrtnog ishoda, zahtijevao je kontinuirano praćenje najnovijih preporuka. Ovom publikacijom smo imali namjeru da doktorima porodične medicine približimo najnovija saznanja o Covid 19 infekciji, njenoj kliničkoj slici, dijagnostici i tretmanu. Posebno je naglašen uticaj infekcije na kardiovaskularni sistem, što su pokazala iskustva u radu sa oboljelim od Covid 19 infekcije u predhodnom periodu, kao i rezultati studija koje su rađene "u hodu", tokom trajanja pandemije. Od ranije je poznato da se antibiotici neracionalno koriste što dovodi do mnogobrojnih štetnih posljedica. Rezistencija bakterija na antibiotike je jedan od vodećih problema današnje medicine. Najznačajnija zloupotreba antibiotika je njihovo propisivanje u virusnim infekcijama. To se pokazalo i tokom Covid 19 pandemije, naročito u početku. Sada imamo jasne preporuke o uvođenju antibiotika kod pacijenata sa Covid 19 infekcijom koje su iznesene u ovoj publikaciji.

Poseban izazov u radu porodičnog ljekara, u vrijeme pandemije, je praćenje pacijenta sa hroničnim bolestima. Po zastupljenosti najviše je pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima. Porodični doktori su, u predhodnom periodu, bili teško dostupni tim pacijentima zbog njihovog angažovanja u ambulantama za respiratorne infekcije i za covid 19 pozitivne pacijente, a pored toga konsultanti nisu bili dostupni porodičnim doktorima, kao ni potrebne dijagnostičke procedure. Razlog malog broja kontrolnih pregleda pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima je i strah kod pacijenata od ulaska u zdravstveni sistem u vrijeme trajanja pandemije. Zaustavljen je i rad na prevenciji masovnih nezaraznih bolesti.

Šta nas čeka kada se potpuno vratimo u redovan proces rada sa pacijentima? Nakon ovog dugog perioda trajanja pandemije, kako će biti regulisane hipertenzije, lipidni statusi ili glikemije kod dijabetesnih pacijenata?

U ovoj publikaciji prezentovane su novine u preporukama za tretman dislipidemija, kao i podsjećanje na metabolički sindrom koji je skup najopasnijih kardiovaskularnih faktora rizika. Nadam se da će biti od koristi porodičnim doktorima da se adekvatno nose sa aktuelnim izazovima ovog vremena u zdravstvu.

UREDNIK

Doc. dr Verica Petrović

.

.....

.

.

## IZVODI IZ RECENZIJA

Monografija pod nazivom „Aktuelnosti u porodičnoj medicini“, grupe autora, na sistematičan način pristupa obradi najaktuelnijih tema u praksi porodičnog ljekara.

Prvo poglavlje ove monografije posvećeno je dislipidemijama, kao jednom od ključnih faktora rizika u centru i primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih događaja. Savremena terapija dislipidemija podrazumijeva upotrebu kombinovane terapije hipolipemicima, koja zahtijeva pomno praćenje nivoa LDL holesterola kako bi pacijenti bili u optimalnom rasponu željenih vrijednosti. Sprega između primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite je u tom smislu preduslov za uspješno praćenje ovih pacijenata. U poglavlju je naglašen značaj ranog otkrivanja familijarne hiperholesterolemije kao i najnovije preporuke za liječenje ove populacije pacijenata.

U monografiji se posebno ističe poglavlje posvećeno infekciji COVID 19 koja poslednje gotovo dvije godine predstavlja veliko opterećenje za zdravstveni sistem imajući u vidu broj oboljelih, ali i hronične komplikacije nastale nakon preležane COVID 19 infekcije koje značajno utiču na morbiditet i mortalitet cijele populacije. Među najtežim komplikacijama su svakako one vezane za kardiovaskularni sistem i to venski tromboembolizam i infarkt miokarda. Autori jasno ističu važnost praćenja pacijenata sa povišenim vrijednostima visoko senzitivnog srčanog troponina I jer upravo ti pacijenti imaju veći mortalitet u odnosu na pacijente bez povišenih vrijednosti. Takođe, istaknuta je važnost primjene prevencije venskog tromboembolizma kod oboljelih od COVID 19 infekcije gdje u slučajevima potrebe za produženom prevencijom, i nakon hospitalizacije, ključnu ulogu ima specijalista porodične medicine.

Grupa autora monografije „Aktuelnosti u porodičnoj medicini“ predstavlja kvalitetnu osnovu kako u naučnom smislu tako i u svakodnevnom radu porodičnog ljekara, baveći se savremenom tematikom posvećenoj širokoj populaciji pacijenata sa povišenim kardiovaskularnim rizikom, a u svjetlu

.....  
.  
.

pandemije COVID 19 koja zahtjeva brz protok naučnih informacija i sticanje najnovijih saznanja kako bismo pružili sveobuhvatnu zdravstvenu zaštitnu našem stanovništvu.

*Prof. dr Tamara Kovačević Preradović*

*11. oktobar 2021.*

\* \*

Praktikum „Aktuelnosti u porodičnoj medicini“ baziran je na najnovijim naučnim istraživanjima i dokazima proklamovanim od strane evropskih i svjetskih udruženja iz definisane oblasti. Obrađuje pet kliničkih problema: Dislipidemije, Metabolički sindrom, Uticaj Covid 19 na KVS i Neracionalnu upotrebu antibiotika. Na pragmatičan način upućuje doktore porodične medicine na klinički put od dijagnostike do terapije u cilju unapređenja kliničkih ishoda. Poseban apostrof je stavljen na prevencije KVB i postizanja ciljnih vrijednosti LDL u skladu preporukama iz 2019. sa savremenim terapijskim pristupom te obrađuje Covid 19 sa aspekta porodičnog doktora dajući mu instrumente za unapređenje evaluacije i liječenja.

Knjiga će obogatiti fundus publikacija za porodičnu medicinu i biće od velike koristi za svakog porodičnog ljekara jer će mu omogućiti da na racionalan i svrsishodan način kliničke probleme rješava u praksi. Publikacija je primjenjiva i za druge profile ljekara koji se bave ovom problematikom u radu.

*Prim. dr sc. med. Draško Kuprešak, spec. por. med.*

*07. oktobar 2021.*

.

.

.

.

..... 11

.

.

# 1. DISLIPOPROTEINEMIJE – VAŽAN FAKTOR RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI

*Doc. dr Verica Petrović*

## 1.1. Uvod

Hiperlipoproteinemije (HLP) predstavljaju poremećaj metabolizma koji dovodi do porasta jedne ili više frakcija lipida i lipoproteina u krvi. Dislipoproteinemije predstavljaju poremećaj u lipidnom profilu, iako ukupan sadržaj lipida može biti povećan, normalan ili smanjen.

Dislipoproteinemije mogu imati različite loše uticaje na zdravlje pojedinca. Glavna posljedica je rana ateroskleroza. Povećane vrijednosti ukupnog holesterola i LDL (lipoprotein male gustine) holesterola u krvi su vodeći faktor rizika za razvoj ateroskleroze i koronarne bolesti srca. Hipertrigliceridinemija i nizak nivo HDL (lipoprotein velike gustine) holesterola su nezavisni kardiovaskularni faktori rizika.

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) od kardiovaskularnih bolesti (KVB) godišnje umire u svijetu više od 17,9 milijuna ljudi, a procjenjuje se da će 2030. godine KVB biti uzrok 23 miliona smrti. Ishemijske bolesti srca prouzrokuju više od 4 miliona smrti godišnje u Evropi. Više umiru žene (2,2 miliona) nego muškarci (1,8 miliona), iako je smrtnost od KVB prije 65. godine života češća kod muškaraca nego kod žena. Podaci pokazuju da je trećina ishemijskih bolesti u svijetu prouzrokovana visokim vrijednostima holesterola. Procjenjuje se da prouzrokuje 2,6 miliona smrti godišnje u svijetu, što predstavlja 4,5% od ukupne smrtnosti. Pacijenti u većem procentu prežive prvi kardiovaskularni događaj, ali su u visokom riziku da se to ponovi.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti može smanjiti ovako visok rizik obolijevanja i smrtnosti, a ona podrazumijeva koordinirane aktivnosti na individualnom i javnom nivou sa ciljem eliminacije ili smanjenog uticaja faktora rizika na nastanak KVB. Sve najnovije smjernice za prevenciju aterosklerotske kardiovaskularne bolesti srca (ASKVB) u kliničkoj praksi preporučuju procjenu ukupnog kardiovaskularnog (KV) rizika.

## 1.2. Procjena kardiovaskularnog rizika

U Evropi su smjernice za sistematičnu procjenu koronarnog rizika (engl. *Systematic COronary Risc Evaluation – SCORE*) ustanovljene 2003. godine, a nakon toga su revidirane više puta. Putem SCORE sistema procjenjuje se desetogodišnji rizik od nastanka aterosklerotskog događaja, bilo da se radi o srčanom udaru, moždanom udaru, aneurizmi aorte ili drugim dešavanjima za koja se opravdano može pretpostaviti da se u njihovoj osnovi nalazi ateroskleroza.

.....

.....

.

.

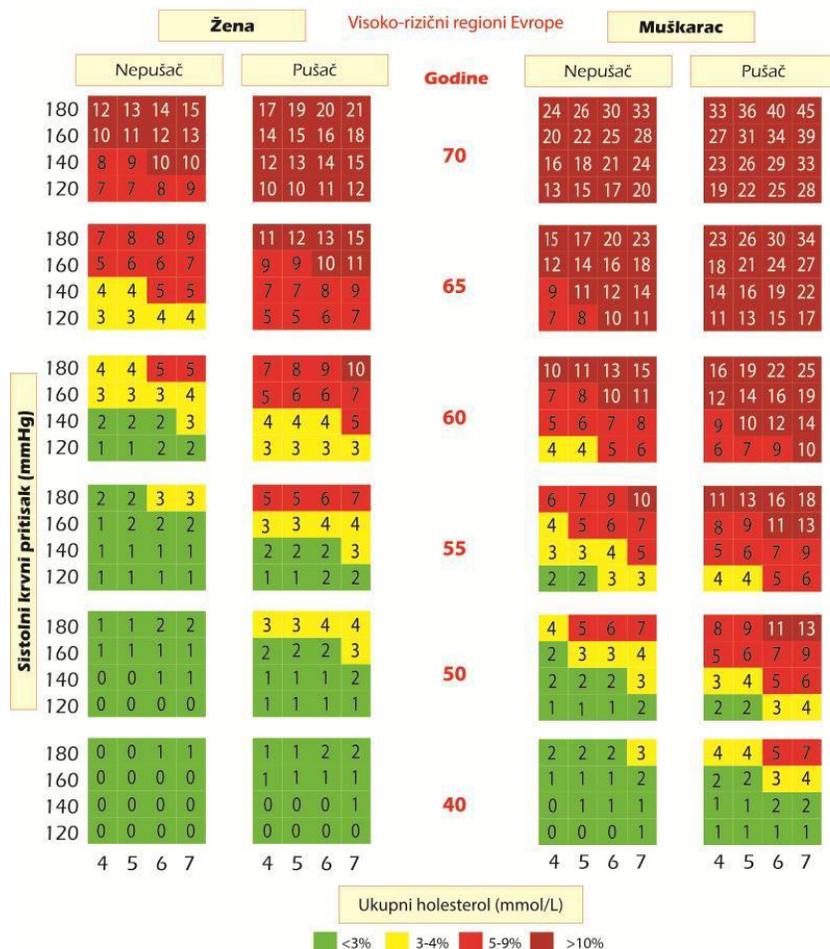
U procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika koristimo SCORE tablice. Evropske SCORE tablice razvijene su za zemlje niskog i zemlje visokog KV rizika (slika 1). Ta podjela je nastala proizvoljno. Prema podacima iz 2008, u zemlje niskog rizika spadaju one u kojima je smrtnost manja od 220 na 100000 osoba za muškarce, a 160 na 100000 za žene, za dob od 45 do 74 godine. U većem broju evropskih zemalja smrtnost od KVB je smanjena i zato veći broj zemalja spada u zemlje niskog rizika. Nakon navedenih vrijednosti mortaliteta, u tadašnjim statističkim podacima, nastupa čitav jaz do zemlje pod rednim brojem 22. Upravo to je poslužilo kao granica između nisko i visokorizičnih zemalja. Ovaj popis zemalja se temelji na članstvu u Evropskom kardiološkom udruženju, ali su uključene i evropske zemlje koje nemaju svoja udruženja ili su male i sve mediteranske zemlje. Neke evropske zemlje imaju nivo rizika sa više nego dvostrukom smrtnošću od KVB u odnosu na nivo koji se koristi za definisanje niskorizičnih zemalja. To su zemlje sa veoma visokim rizikom koje imaju smrtnost od KVB 500 / 100 000 kod muškaraca i 250 / 100 000 kod žena.

Po tom kriterijumu u zemlje niskog rizika svrstale su se: Austrija, Belgija, Kipar, Danska, Finska, Francuska, Njemačka, Grčka, Island, Irska, Izrael, Italija, Luksemburg, Holadija, Norveška, Malta, Portugal, Slovenija, Španija, Švedska, Švajcarska i Velika Britanija. Visokorizične države: Albanija, Alžir, Armenija, Bosna i Hercegovina, Hrvatska, Češka Republika, Estonija, Mađarska, Latvija, Libanon, Litvanija, Crna Gora, Maroko, Poljska, Rumunija, Srbija, Slovačka, Tunis i Turska. Države koje imaju veoma visok rizik (stopa kardiovaskularnog mortaliteta >350/100 000): Azerbejdžan, Belorusija, Bugarska, Egipat, Gruzija, Kazahstan, Kirgistan, Sjeverna Makedonija, Republika Moldavija, Ruska Federacija, Tadžikistan, Turkmenistan, Ukrajina i Uzbekistan.

SCORE tablica sadrži promjenjive i nepromjenjive faktore rizika. Ukupni kardiovaskularni rizik se očitava iz tablice koja se dijeli po polu, dobi, pušenju, vrijednosti sistolnog krvnog pritiska i vrijednosti ukupnog holesterola. Da bi se procijenio desetogodišnji kardiovaskularni rizik smrtnosti od KVB za neku osobu, na tablici treba pronaći njen pol, pušačke navike i dob. U tako određenom prostoru, na uspravnoj osovini treba pronaći vrijednosti sistolnog krvnog pritiska, a na horizontalnoj vrijednosti ukupnog holesterola. Gdje se ukrštaju te dvije linije očita se vrijednost kardiovaskularnog rizika.

Procjena ukupnog apsolutnog rizika SCORE tablicom preporučuje se svim muškarcima životne dobi >40 i ženama >50 godina (ili ranije ako su ušle u postmenopauzu prije te dobi). Preporučuje se da se procjena KV rizika ponavlja svakih 5 godina, pa čak i češće za pojedince koji imaju izrazito povećan rizik i koji zahtjevaju tretman. Niži rizik kod žena je objašnjen time da je razlika u riziku 10 godina. Rizik šezdesetogodišnje žene je sličan onom kod pedesetogodišnjeg muškarca, mada na kraju, više žena umire od KV incidentata od muškaraca. To znači da je kod žena rizik samo odgođen.

·  
·  
·  
.....  
·  
·



Slika 1. SCORE tablice za procjenu kardiovaskularnog rizika za visokorizične zemlje Evrope

### Relativni kardiovaskularni rizik

Procjena ukupnoga kardiovaskularnog rizika SCORE tablicom kod mlađih osoba (mlađih od 40 godina) može „podcijeniti“ prisustvo pojedinačnih faktora kardiovaskularnog rizika i pokazivati nizak apsolutni rizik. Za procjenu rizika kod mlađih osoba mogu se primijeniti posebne tablice relativnog rizika (slika 2). Relativni rizik neke osobe može da se odredi tako da se njen rizik uporedi sa rizikom osobe istog pola i dobi, koja nije pušač, ima sistolni krvni pritisak <140 mmHg i ukupni holesterol <5 mmol/l (190 mg/dl). Dakle, osoba u gornjem desnom polju ima relativni rizik 12 puta veći u odnosu na rizik osobe u donjem lijevom polju. Procjena relativnog rizika može se koristiti da bi se mladim osobama koje imaju nizak rizik pokazalo da, u poređenju sa drugima iz njihove dobne grupe, njihov rizik može biti mnogo viši nego što bi trebalo. Ovo može pomoći da bi se te osobe motivisale na donošenje odluke o prestanku pušenja, zdravoj ishrani i fizičkoj aktivnosti kako bi uz taj relativni rizik, smanjili i apsolutni rizik koji će porasti tokom života.

- .....
- .....
- .....
- .....
- .....

Systolic blood pressure (mmHg)	Non-smoker					Smoker				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

Cholesterol (mmol/L)

Slika 2. Tablice za procjenu relativnog kardiovaskularnog rizika

### Nivoi kardiovaskularnog rizika

Prema preporukama za procjenu kardiovaskularnog rizika, rizik može biti nizak, umjeren, visok i veoma visok (tabela 1). Score tablice se koriste kod osoba koje nemaju dokazanu kardiovaskularnu bolest, dijabetes, hroničnu bubrežnu bolest ili vrlo visok nivo pojedinačnih faktora rizika. Osobe koje imaju dijagnozu navedenih bolesti ionako imaju visok rizik i za njih je potrebno intenzivno savjetovanje za provođenje higijensko-dijetetskih mjera i medikamentno liječenje.

### Faktori koji modifikuju SCORE rizike

Osim KV faktora rizika uključenih u SCORE tablice, postoje i drugi faktori rizika koji utiču na ukupni rizik od KVB.

Rizik će biti viši od prikazanog u tablicama ako je prisutan neki od navedenih faktora rizika:

- nizak socioekonomski status,
- gojaznost i centralna gojaznost (indeks tjelesne mase i obim struka),
- fizička neaktivnost,
- psihosocijalni stres uključujući i vitalnu iscrpljenost,
- porodična istorija preuranjene KVB (muškarci <55 godina; žene <60 godina),
- hronični, imunoposredovani inflamatorni poremećaji,
- hipertrofija lijeve komore,
- hronična bubrežna bolest,
- psihijatrijski poremećaji,
- tretman za HIV infekciju i dr.

Rizik će biti niži od prikazanog u tablicama ako osoba ima

- visoke vrijednosti HDL-kolesterola i
- dokazanu dugovječnost u porodici.

**Tabela 1. Stepen kardiovaskularnog rizika**

<b>Veoma visok rizik</b>	<p>Osobe sa bilo čim od navedenog:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentovana aterosklerotska kardiovaskularna bolest (ASKVB), bilo klinički ili nedvosmislenim slikovnim metodama.</li> <li>• Dokumentovana ASKVB uključuje prethodni: akutni koronarni sindrom – AKS (infarkt miokarda – IM ili nestabilna angina), stabilnu anginu, koronarnu revaskularizaciju (PCI, CABG ili druge arterijske revaskularizacione procedure), ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski atak – TIA i perifernu arterijsku bolest. Nedvosmislena dokumentovana ASKVB uključuje nalaze koji su poznati kao prediktori za kliničke događaje, kao što je signifikantan plak na koronarnoj angiografiji ili CT sken (multiarterijska koronarna bolest sa dvije glavne epikardijalne arterije koje imaju &gt;50% stenoze) ili na karotidnom ultrazvuku.</li> <li>• Diabetes mellitus sa oštećenjem ciljnog organa ili sa najmanje 3 velika KV faktora rizika (pušenje, hipertenzija, dislipidemija), ili rani početak dijabetes melitus tip 1 (DMT1) dužeg trajanje (&gt; 20 godina).</li> <li>• Teška hronična bubrežna bolest (eGFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• Kalkulisan skor ≥ 10% za nastanak fatalnog KV događaja.</li> <li>• Familijarna hipelipoproteinemija (FH) sa ASKVB ili sa drugim velikim faktorom rizika.</li> </ul>
<b>Visok rizik</b>	<p>Osobe sa sljedećim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Markirana elevacija pojedinačnih faktora rizika, posebno TC &gt;8 mol/L (&gt;310 mg/dL), LDL-C &gt;4.9 mmol/L (190 mg/dL), ili krvni tlak ≥180/110 mm Hg.</li> <li>• Pacijenti sa FH bez drugih velikih faktora rizika.</li> <li>• Pacijenti sa diabetes mellitusom (DM) bez oštećenja ciljnih organa, sa DM trajanja ≥10 godina ili sa drugim dodatnim faktorom rizika.</li> <li>• Umjerena hronična bubrežna bolest (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Kalkulisan skor ≥ 5% i &lt; 10% za nastanak fatalnog KV događaja.</li> </ul>
<b>Umjeren rizik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mladi pacijenti (DM tip 1 &lt;35 godina; DM tip 2 &lt;50 godina) sa trajanjem DM &lt;10 godina i bez drugih faktora rizika.</li> <li>• Kalkulisan skor ≥ 1% i &lt; 5% za nastanak fatalnog KV događaja.</li> </ul>
<b>Nizak rizik</b>	Kalkulisan skor <1% za nastanak fatalnog KV događaja.

### 1.3. Lipidi i lipoproteini

Glavne frakcije lipida u krvi su holesterol (slobodni i esterifikovani), trigliceridi, fosfolipidi i masne kiseline. Holesterol se nalazi kao neophodni sastavni dio svih ćelija organizma. Oko dvije trećine holesterola nastaje endogenom sintezom, a trećina se unosi hranom. Holesterol se isključivo nalazi u namirnicama životinjskog porijekla. Masne kiseline nalaze se najvećim dijelom vezane u sastavu složenih lipida (estara holesterola, triglicerida i fosfolipida), a samo 5% je prisutno u nevezanom obliku u krvi, kao slobodne masne kiseline. Dijele se na: nezasićene i zasićene. Neke od masnih kiselina ljudski organizam nije u stanju da sintetizira pa se moraju unositi hranom (esencijalne masne kiseline).

Lipoproteini u plazmi transportuju lipide u tkiva radi iskorištavanja energije, taloženja lipida, produkcije steroidnih hormona i stvaranja žučnih kiselina. Lipoproteini se sastoje od esterifikovanog i neesterifikovanog holesterola, triglicerida, fosfolipida i proteinskih komponenti zvanih apolipoproteini koji djeluju kao strukturne komponente, liganda za vezivanje ćelijskog receptora i aktivatora enzima ili inhibitora. Postoji šest glavnih lipoproteina u krvi: hilomikroni, lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. *very low density lipoproteins* – VLDL), lipoprotein srednje gustoće (engl. *intermediate density lipoproteins* – IDL), lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoproteins* – LDL), lipoprotein (a) – Lp(a) i lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density lipoproteins* – HDL).

Glavna posljedica poremećaja nivoa lipida je rana ateroskleroza. Proces ateroskleroze karakteriše stvaranje fibrolipidnih lezija u zidu velikih i srednjih arterija. Inicijalni poremećaj za razvoj ateroskleroze je oštećenje endotelnih ćelija zida krvnog suda hemijskim (hronična hiperholesterolemija) ili mehaničkim putem (hipertenzija). Deponovani lipidi u zidu krvnog suda potiču iz lipoproteina krvi, pri čemu povišena koncentracija ukupnog holesterola, a posebno LDL holesterola, predstavlja glavni faktor rizika. Pri visokim koncentracijama LDL holesterola dešava se da ove čestice ulaze u ćelije i mimo receptora, nakupljaju se i prevazilaze kapacitet ćelije da ih ragnu. Usled toga dolazi do raspadanja samih ćelija pa nastaju tzv. masne tačke i pruge. Ove promjene su još uvijek reverzibilne i integritet zida krvnog suda se može ponovo uspostaviti. Međutim, ako koncentracija LDL holesterola i dalje visoka, dolazi do pojačane sinteze i nakupljanja kolagena i elastina i na mestu oštećenja se formira fibrolipidna tvorevina - aterosklerotska ploča (plak). Usled njenog formiranja zid krvnog suda zadeblja, smanjuje se protok krvi (ishemija) i dotok kiseonika do tkiva koje on snabdeva krvlju (hipoksija). Takođe, vremenom na mestima zadebljanja arterija može doći do formiranja krvnog ugruška (tromba).

Brojne studije, uz biološke i eksperimentalne dokaze, pružaju uvjerljive dokaze da je LDL holesterol uzročno povezan s rizikom za nastanak ASKVB, a smanjenje LDL holesterola redukuje rizik za ASKVB proporcionalno sve do apsolutno postignutog smanjenja LDL holesterola.

.

.....

.

.

## 1.4. Klasifikacija lipoproteinemija

Hiperlipoproteinemije dijelimo na primarne i sekundarne.

### Primarne hiperlipoproteinemije

Prema Frederickson-Levy klasifikaciji, u primarne hiperlipoproteinemije ubrajamo:

Tip I Familijarna hiperhilomikronemija (visoki trigliceridi, hipolipemici su neefikasni, potrebna je striktna dijeta siromašna mastima (< 10% masti), opasnost od pankreatitisa).

Tip IIa Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija (nasljeđuje se autozomno dominantno, povećani LDL sa visokim holesterol estrima, rana pojava ateroskleroze, karakteristični ksantomi (ahilova tetiva, koljeno; tetive ekstenzora prstiju).

Tip IIb Familijarna kombinovana hiperlipidemija (pojavljuje se u starijim godinama, pretjerana proizvodnja apoproteina B (glavni vezujući protein za holesterol i trigliceride), povećan LDL, LDL sa visokim estrima holesterola i trigliceridima, udružena sa ranim koronarnim i perifernim vaskularnim oboljenjima).

Tip III Disbetalipoproteinemija (RIJETKA; povećan LDL sa visokim estrima holesterola i triglicerida).

Tip IV Familijarna hipertrigliceridemija (nasljeđuje se autozomno dominantno, sreće se kod oko 1% populacije, povećan VLDL sa visokim trigliceridima).

Tip V Familijarna hiperhilomikronemija (povećani hilomikroni i VLDL sa visokim trigliceridima i estrima holesterola, opasnost od pankreatitisa).

### Sekundarne hiperlipoproteinemije

Najčešći uzroci sekundarnih hiperlipoproteinemija:

#### I Oboljenja, metabolički poremećaji i druga stanja:

- Bolesti bubrega: nefrotski sindrom, hronična bubrežna insuficijencija, stanja posle transplantacije bubrega,
- Bolesti jetre: opstruktivne bolesti jetre, hepatitis.
- Endokrine bolesti: hipopituitarizam, akromegalija, hipotireoidizam, Cushingov sindrom.
- Poremećaji metabolizma: dijabetes, gojaznost, glikogenoze, giht, akutna intermitentna porfirija, anoreksija nervoza.
- Imunološke bolesti: sistemski eritemski lupus, monoklonske gamopatije.
- Ostali uzroci: graviditet, menopauza, anoreksija nervoza, bulimija, navike (neadekvatna ishrana, alkohol, pušenje, kafa), prolazne (indikovane stresom).

.....

.

.

.

### II Lijekovi

Lijekovi za koje je poznato da doprinose nastanku dislipidemija su: kortikosteroidi, imunosupresivni lijekovi (ciklofosamid), oralna kontraceptivna sredstva, anabolici, blokatori beta adrenergičkih receptora, tijazidni diuretici, retinoidi (u farmakopeji), difenilhidantoin, barbiturati, cimetidin.

### III Toksini

Toksini za koje je poznato da utiču na nastanak dislipidemije su industrijski otrovi (dioksin), hidrokarbonati (insekticid DDT).

## **1.5. Dijagnoza lipoproteinemija**

Najveći broj lipidnih poremećaja može se dijagnostikovati i liječiti na primarnom nivou zdravstvene zaštite, a samo u rjeđim slučajevima potrebna su dodatna ispitivanja na sekundarnom nivou.

Najčešće visoke vrijednosti masnoća u krvi ne daju nikakve simptome, te se u većini slučajeva hiperlipidemije otkriju u okviru rutinskih procjena zdravstvenog stanja neke osobe ili se lipidi u plazmi provjeravaju u okviru praćenja stanja neke prisutne bolesti, posebno kardiovasklarne.

Za utvrđivanje dijagnoze hiperlipoproteinemija, koja je u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti šifrirana kao E78, neophodno je detaljno uzimanje anamneze, obavljanje fizikalnog pregleda i laboratorijske analize. Klinički simptomi i znaci nisu specifični, te se konačna dijagnoza dislipidemija postavlja na osnovu laboratorijskog nalaza.

*U anamnezi* je važno dobiti podatke o postojanju KVB i faktora rizika za njihov nastanak, postojanju drugih bolesti i metaboličkih poremećaja za koje je poznato da utiču na promjene lipidnom statusu (bolesti bubrega, jetre, endokrine bolesti, dijabetes i dr.), prisustvo loših navike (neadekvatna ishrana, alkohol, pušenje, kafa) koje mogu modifikovati nivoe lipoproteina u serumu, upotreba lijekova za koje je poznato da doprinose nastanku dislipidemija. Važno je utvrditi da li pacijent ima pozitivnu porodičnu anamnezu kardiovaskularnih bolesti i hiperlipidemija.

*Fizikalni pregled* trebalo bi da uključi auskultatorni pregled srca, palpaciju perifernih pulseva, antropometrijska mjerenja (tjelesna masa i visina i obim struka da bi se utvrdio indeks tjelesne mase i centralna gojaznost) i mjerenje krvnog pritiska. Izuzetno visoke vrijednosti triglicerida mogu uzrokovati povećanje jetre i slezene i simptome pankreatitisa (npr. vrlo jaka bol u trbuhu), što se može utvrditi palpacijom abdomena. Specifični klinički markeri su ksantomi i ksantelazme. Kada dislipidemija dugo traje dolazi do stvaranja ksantoma – masnih naslaga u tetivama i na koži. Najčešća mjesta stvaranja ksantoma su potplate stopala, zglobovi koljena i

.

.

.

ruke, Ahilova tetiva i leđa. Do stvaranja ksantelazmi dolazi kada su nivoi lipida posebno visoki. Tada se stvaraju depoziti na kalcima, različite veličine, guste strukture, a njihov unutrašnji sadržaj je holesterol.

*Laboratorijske analize* za postavljnje dijagnoze dislipidemija podrazumijevaju određivanje lipidnog statusa koji obuhvata ukupni holesterol (engl. *total cholesterol* – TC), LDL holesterol, HDL holesterol i trigliceride. Pored izravnog mjerenja, LDL holesterol se može izračunati korišćenjem Friedewaldove formule:

- $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2,2$  (mmol/l) ili  $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$  (mg/dl).

Formula se ne može koristiti ako su vrijednosti triglicerida visoke (>4,5 mmol/l ili 400 mg/dl).

Uobičajeno je bilo da se, za određivanje lipidnog statusa, uzorak krvi uzima natašte uz preporuku da se ne uzima hrana bar 12 sati prije uzimanja uzorka. Međutim, novije studije pokazuju da nema signifikantne razlike u vrijednostima lipidnog statusa određivanih na tašte ili ne. Vrijednosti triglicerida nakon uzetog obroka u prosjeku je veća za 0,3 mmol/l. Za skrining KV rizika, uzorci uzeti na tašte ili ne imaju sličnu prognostičku vrijednost, ali kod pacijenata sa metaboličkim sindromom i hipertrigliceridinemijom, vrijednost LDL holesterola dobijena računanjem pomoću formule treba tumačiti s oprezom ako uzorak nije uzet na tašte.

Moglo bi se reći da se uzorak krvi, kako bi se izmjerili nivoi lipida, može uzeti u bilo koje vrijeme, za skrining i procjenu KV rizika u opštoj populaciji. Međutim, uzorke krvi za mjerenje nivoa lipida u cilju dijagnostike i praćenja ozbiljnih dislipidemija najbolje je uzeti na tašte nakon bar 12 sati gladovanja.

## 1.6. Tretman dislipoproteinemija

### 1.6.1. Ciljevi tretmana dislipoproteinemija

Cilj liječenja dislipidemija je da se smanji rizik od aterosklerotskih kardiovaskularnih oboljenja te tako smanji pojava rane nesposobnosti i mortaliteta i produži život. Kod ozbiljne hipertrigliceridinemije neophodno je raditi na prevenciji pankreatitisa.

Tretman pacijenata sa dislipidemijama, prema najnovijim smjernicama, vezuje se za ukupni kardiovaskularni rizik (tabela 2). U tabeli je prikazan postepen pristup redukcije KV rizika za nastanak aterosklerotske KVB kao odgovor na smanjenje ukupnog holesterola i LDL holesterola, što je opravdano na osnovu rezultata mnogih multiplih meta analiza i pojedinačnih randomiziranih kontrolisanih studija. Ovi dokazi su konzistentni u pokazivanju da, dok je redukcija relativnog rizika proporcionalna redukciji apsolutnog rizika i apsolutna redukcija LDL holesterola uz farmakološku terapiju zavisi samo od bazičnog LDL holesterola, na bilo kojem

.  
. .  
.....  
. .  
. .  
.

datom nivou bazičnog rizika, viši bazični nivo LDL holesterola (njegova redukcija) vodi većoj apsolutnoj redukciji rizika.

**Tabela 2. Strategija za intervenciju prema ukupnom KV riziku i vrijednostima LDL holesterola**

	Ukupni KV rizik (SCORE)	Netretirani (bazični) nivoi LDL holesterola (mmol/l)					
		<1,4	1,4 do <1,8	1,8 do <2,6	2,6 do <3,0	3,0 do <4,9	≥4,9
		<5 mg/dl	55 do <70	70 do <100	100 do <160	160 do <190	≥190
P R I M A R N A	<1% ili nizak rizik	Savjet o životno stilu	Intervencija o životnom stilu, razmotriti i dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka intervencija			
	klasa/nivo dokaza	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1% do <5% ili umjeren rizik	Savjet o životno stilu	Savjet o životno stilu	Savjet o životno stilu	Intervencija o životnom stilu, razmotriti i dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu, razmotriti dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija
	klasa/nivo dokaza	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5% do <10% ili visok rizik	Savjet o životno stilu	Savjet o životno stilu	Intervencija o životnom stilu, razmotriti i dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija
	klasa/nivo dokaza	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
P R E V E N C I J A	≥10% ili vrlo visok rizik zbog rizičnog stanja	Savjet o životno stilu	Intervencija o životnom stilu, razmotriti i dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija
	klasa/nivo dokaza	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
S E K U N D A R N A	Vrlo visok rizik	Intervencija o životnom stilu, razmotriti i dodavanje lijeka ako nije kontrolisan	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija	Intervencija o životnom stilu i konkomitantna farmakološka reakcija
	klasa/nivo dokaza	IIa/AI/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

### 1.6.2. Ciljne vrijednosti

Praćenje vrijednosti LDL holesterola se preporučuje kao primarni cilj tretmana. Prema dokazima najnovijih studija, LDL holesterol treba redukovati na što niže vrijednosti, bar kod pacijenata sa vrlo visokim KV rizikom. Sugerise se da minimum redukcije bude  $\geq 50\%$  u odnosu na netretirani (bazični) LDL holesterol i da se postignu preporučene ciljne vrijednosti (tabela 3).

**Tabela 3. Preporuke za ciljne vrijednosti LDL holesterola**

Preporuke za ciljne vrijednosti LDL holesterola	klasa	nivo
U sekundarnoj prevenciji za pacijente s vrlo visokim rizikom, preporučena je redukcija LDL holesterola za $\geq 50\%$ od bazične* vrijednosti i ciljni LDL holesterol $< 1,4$ mmol/l ( $< 55$ mg/dl).	I	A
U primarnoj prevenciji za osobe s vrlo visokim rizikom, ali bez familijarne hiperlipoproteinemije, preporučena je redukcija LDL holesterola za $\geq 50\%$ od bazične i ciljni LDL holesterol $< 1,4$ mmol/l ( $< 55$ mg/dl).	I	C
U primarnoj prevenciji za osobe sa familijarnom hiperholesterolemijom i vrlo visokim rizikom, treba razmotriti redukciju LDL holesterola $\geq 50\%$ od bazične vrijednosti i ciljni LDL holesterol $< 1,4$ mmol/l ( $< 55$ mg/dl).	IIa	C
Za pacijente sa ASKVB koji dožive drugi vaskularni događaj unutar dvije godine (ne nužno iste vrste kao i prvi događaj) dok uzimaju maksimalno tolerantne doze statina, može se razmotriti ciljni LDL holesterol $< 1$ mmol/l ( $< 40$ mg/dl).	IIb	B
Kod pacijenata sa visokim rizikom preporučena je redukcija LDL holesterola za $\geq 50\%$ od bazične vrijednosti i ciljni LDL holesterol $< 1,8$ mmol/l ( $< 70$ mg/dl).	I	A
Kod osoba sa umjerenim rizikom treba razmotriti ciljni LDL holesterol $< 2,6$ mmol/l ( $< 100$ mg/dl).	IIa	A
Kod pojedinaca niskog rizika može se razmotriti ciljni LDL holesterol $< 3$ mmol/l ( $< 116$ mg/dl)	IIb	A

\*Termin „bazični“ se odnosi na nivo LDL holesterola kod osobe koja ne uzima lijekove za snižavanje lipida. Kod ljudi koji uzimaju lijekove za snižavanje lipida, projektovani bazični (netretirani) nivoi LDL holesterola se računaju bazirajući se na prosječnoj efikasnosti lijeka ili kombinacije lijekova.

Praćenje vrijednosti triglicerida treba razmotriti kao sekundarni cilj tretmana ukoliko druge analize nisu na raspolaganju. Nivo triglicerida u krvi na tašte treba da bude manji od  $1,7$  mmol/l.

Praćenje vrijednosti HDL holesterola se ne preporučuje kao cilj tretmana. HDL holesterol je nezavisni faktor KV rizika. Prema dosadašnjim istraživanjima nije utvrđena njegova ciljna vrijednost koja bi se trebala postići liječenjem. Povećanim KV rizikom se smatra ako su vrijednosti HDL holesterola kod muškaraca manje od  $1$  mmol/l, a kod žena  $1,2$  mmol/l.

Vrijednosti ukupnog holesterola u krvi treba biti ispod  $5$  mmol/l, a kod osoba sa prisutnim KV bolestima ispod  $4,5$  mmol/l.

.

.....

.

.

.

### 1.6.3. Promjene životnih navika za poboljšanje lipidnog profila

Nefarmakološke mjere su obavezan dio tretmana pacijenata sa dislipidemijom.

*Adekvatna prehrana* može samo djelimično smanjiti nivo holesterola u krvi, jer se holesterol većim dijelom sintetiše u organizmu, a samo jedna trećina holesterola se unosi hranom. Ipak, i to je vrlo važno, jer adekvatna prehrana može smanjiti količinu ukupnog i LDL holesterola u krvi za oko 15-20 %. Preporučljivo je uzimati više voća, povrća, integralnih žitarica i ribe (naročito masne), mršavog mesa, mliječnih proizvoda sa niskim procentom masnoće, a izbjegavati hranu bogatu holesterolom (žumance, iznutrice, mesni proizvodi i dr.). Na smanjenje vrijednosti triglicerida utiče smanjenje unosa alkohola, smanjenje unosa ugljikohidrata, posebno šećera (mono i disaharida), smanjenje prekomjerne tjelesne težine i povećanje fizičke aktivnosti.

Dokazan je uticaj povećanja *fizičke aktivnosti* na vrijednosti lipidnog profila. Preporučuje se najmanje 150 minuta sedmično umjerene aerobne fizičke aktivnosti (30 minuta 5 dana/sedmično) ili 75 minuta sedmično intenzivne fizičke aktivnosti (15 minuta 5 dana/sedmično) ili kombinacija navedenog.

*Povećana tjelesna masa* je djelimično povezana sa povećanjem holesterola, LDL holesterola i triglicerida u krvi i smanjenjem HDL holesterola. Smanjenje tjelesne mase se preporučuje gojaznim osobama (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), osobama sa prekomjernom tjelesnom masom (BMI  $\geq 25$ , a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) i osobama sa visceralnom gojaznošću (muškarcima sa obim struka  $\geq 94$  cm i ženama sa obimom struka  $\geq 80$  cm). Smanjenje ukupnog kalorijskog unosa i redovna fizička aktivnost su kamen temeljac kontrole tjelesne težine.

*Prestanak pušenja* ima potvrđene koristi za sveukupni KV rizik, specifično na nivoe HDL holesterola.

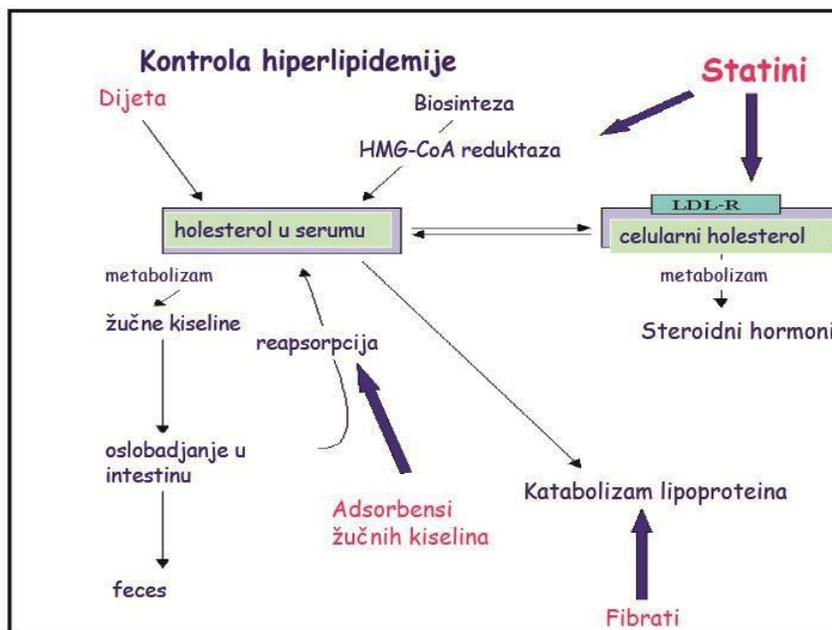
### 1.6.4. Lijekovi za tretman dislipidemija

Farmakoterapija će se primijeniti ukoliko primijenjeni nefarmakološki tretman ne dovede do postizanja ciljnih vrijednosti u lipidnom statusu pacijenta ili je KV rizik visok ili veoma visok pa je neophodno primijeniti farmakološki tretman istovremeno sa higijensko – dijetetskim mjerama. Od primijenjenih lijekova se očekuje da dovedu do smanjenja koncentracije LDL holesterola uz istovremeno povišenje HDL holesterola. Cilj farmakoterapije je da se uspori proces ateroskleroze i smanji učestalost njenih posljedica.

- .
- .
- .
- .
- .
- .....
- .
- .

## Statini

Statini su najčešće korišćena grupa antihiperlipidemika. Osnovno dejstvo statina (slika 3) je da blokiraju HMG-CoA reduktazu i tako blokiraju sintezu endogenog holesterola. Smanjujući količinu holesterola u jetri, statini indirektno dovode do povećanja broja LDL receptora po površini ćelija jetre, što uzrokuje povećano uklanjanje LDL holesterola iz krvi. Stepenn redukci je LDL holesterola zavisi od doze i vrste statina. Visoko intenzivan tretman podrazumijeva dozu statina kojom se postigne smanjenje nivoa LDL holesterola za  $\geq 50\%$ , a umjereno intenzivna terapija dozu kojom se postigne smanjenje 30-50%. Te doze statina su individualne za svakog pacijenta. Iako je glavni efekat statina snižavanje nivoa LDL holesterola, statini umjereno povećavaju nivo HDL holesterola (1-10%) i snižavaju nivo triglicerida (10-20%), dok je efekat na plazmatske lipoproteine (a) beznačajan.



Slika 3. Kontrola hiperlipidemije

Statini imaju plejotropni efekat koji se ogleda u njihovom antiinflamatornom i antioksidativnom dejstvu, smanjenju agregacije trombocita, podsticanju fibrinolize i regulaciji proliferacije glatkih mišićnih ćelija arterijskog zida. Brojne velike kliničke studije su pokazale da statini značajno smanjuju KV morbiditet i mortalitet u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, kod oba pola i u svim dobnim grupama.

Predstavnici ove grupe lijekova su: lovastatin (20 mg/dan), simvastatin (10-80 mg/dan), pravastatin (10-40 mg/dan), fluvastatin (20 mg/dan), atorvastatin 10-80 mg/dan), rosuvastatin (5-40mg/dan).

.

.....

.

.

Statini se generalno dobro podnose i rijetko daju ozbiljne neželjene efekte. Najozbiljnija je miopatija koja može progredirati u rabdomiolizu i dovesti do renalne insuficijencije i smrti. Mialgija bez elevacije kreatinin kinaze javlja se kod oko 5% pacijenata koji koriste statine. Ako su simptomi podnošljivi, pacijent može nastaviti sa upotrebom statina, ali ako su simptomi nepodnošljivi ili progrediraju, terapiju treba prekinuti. Povećane vrijednosti transaminaza javljaju se kod 0,5 – 2 % pacijenata koji koriste statine. Ako su vrijednosti ALT trostruko uvećane u dva mjerenja, trebalo bi prekinuti terapiju, mada se reverzija transaminaza često može postići i smanjenjem doze.

Rizik od neželjenih efekata postoji i zbog interakcije statina sa raznim lijekovima. Kombinovanje statina sa fibratima, a posebno sa gemfibrozilom, povećava rizik za miopatiju. Neki lijekovi koji se metabolišu u jetri mogu uticati na statine i povećati rizik od miopatije i rabdomiolize: antiinfektivni lijekovi (itakonazol, ketokonazol, klaritromicin, eritromicin, inhibitori HIV proteaze), blokatori kalcijumskih kanala (verapamil, diltiazem, amlodipin), drugi lijekovi (ciklosporin, danazol, amiodaron, ranolazin, nefazodon, gemfibrozil) i sok od grejpa.

Terapija statinima nosi rizik od disglukemije i razvoja dijabetesa tip 2. Međutim, apsolutna redukcija KV rizika prevazilazi moguće neželjene efekte i malu vjerovatnoću pojave dijabetes melitusa tip 2. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije dovoljno istražen.

### **Inhibitori apsorpcije holesterola**

Inhibitor apsorpcije holesterola iz tankog crijeva *ezetimib* djeluje tako da inhibiše intestinalnu apsorpciju holesterola iz hrane i žučnih kiselina, a bez uticaja na apsorpciju nutrijenata rastvorljivih u mastima. Najčešće se upotrebljava u kombinaciji sa statinima i to u slučaju kada se primjenom maksimalnih doza statina kao monoterapije ne postigne ciljna vrijednost LDL holesterola. Može se davati istovremeno sa bilo kojom dozom statina. Preporučena dnevna doza ezetimiba je 10 mg, ujutru ili naveče bez obzira na unos hrane. Za pacijente sa blagim oštećenjem jetre ili blagom do teškom bubrežnom insuficijencijom nije potrebno prilagođavanje doze. Najčešći neželjeni efekti su umjereno povećanje jetrnih enzima i bol u mišićima. Ezetimib se može koristiti i kao monoterapija kada se statin ne može propisati.

### **Adsorbensi žučnih kiselina**

Adsorbensi (sekvestranti) žučnih kiselina su anjonske izmjenjivačke smole (holestiramin, holestipol, holesevelam) koje djeluju tako što vežu žučne kiseline u crijevima, sprječavaju njihovu reapsorpciju i enterohepatičku recirkulaciju, a izlučuju se fekalijama (slika 3). Koriste se za snižavanje ukupnog holesterola i LDL holesterola. Nemaju veliki uticaj na porast nivoa HDL holesterola, a mogu dovesti do povećanja nivoa triglicerida.

- 
- 
- 
- 
- 
- 
-

## **Inhibitori proproteinske konvertaze suptilizin/keksin tipa 9 (PCSK9 inhibitori)**

Inhibitori proproteinske konvertaze suptilizin/keksin tipa 9 (engl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* – PCSK9 inhibitori) (evolokumab, alirokumab) su biološki lijekovi, odnosno monoklonska antitijela. PCSK9 je protein koji se nalazi na LDL receptoru i zbog njegovog prisustva, nakon vezivanja LDL čestice, u hepatocitima bude uništen receptor zajedno sa LDL česticom. Prije nego što bude razgrađen, LDL receptor može da prihvati i do stotinu LDL čestica. Zbog toga je važno blokirati PCSK9 protein što i čine inhibitori PCSK9. Primjenjuju se subkutano pomoću pena, jednom ili dva puta mjesečno. Neželjena dejstva su najčešće blaga u vidu crvenila, svraba, otoka na mjestu primjene, bola u grlu, curenja nosa i kijavice. Kandidati za upotrebu ovih lijekova su osobe sa vrlo visokim KV rizikom, osobe sa porodičnom hiperholesterolemijom koje su na maksimalno tolerantnim dozama prve i druge linije terapije ili kod pacijenta koji ne može da koristi statine zbog alergije ili neželjenih dejstava.

## **Lomitapid**

Lomitapid je inhibitor mikrosomalnog transportnog proteina (engl. *microsomal triglyceride transfer protein* – MTP), enzima koji se nalazi u endoplazmatskom retikulumu hepatocita i enterocita. Tako sprečava stvaranje VLDL u jetri i hilomikrona u crijevima. Utiče na smanjenje nivoa LDL holesterola. Oralni je preparat koji se koristi u tretmanu homozigotne porodične hiperlipoproteinemije, pri čemu je potreban monitoring jetrne funkcije.

## **Fibrati**

Fibrati su lijekovi izbora u tretmanu hipertrigliceridemije. Povećane vrijednosti triglicerida mogu nastati kod insulinske rezistencije, kod gojaznih osoba i dijabetes melitusa tip 2. Fibrati utiču na smanjenje stvaranja triglicerida u jetri i pojačan klirens triglicerida u perifernim tkivima, što dovodi do redukcije nivoa serumskih triglicerida, kako natašte tako i postprandijalno za oko 50 %. Utiču i na snižavanje nivoa LDL holesterola za 20 % i povećanje nivoa HDL holesterola za 20%, ali bez smanjenja razvoja KVB i ukupnog mortaliteta. Neželjena dejstva su rijetka i manifestuju se kao glavobolja, blaže gastrointestinalne smetnje, osip i rizik od nastanka holelitijaze. Postoji mogućnost interakcije sa varfarinom i sličnim antikoagulantnim lijekovima. Kombinovanje nekih lijekova iz ove grupe sa statinima nosi rizik za ozbiljne neželjene efekte.

Predstavnici ove grupe lijekova su: gemfibrozil (600 mg dva puta dnevno), fenofibrat (100 mg tri puta dnevno), bezafibrat (200mg tri puta dnevno), ciprofibrat (100mg jednom dnevno).

## **Mipomersen**

Lijek je registrovan u Sjedinjenim Američkim Državama u injekcionom obliku za subkutanu aplikaciju i namijenjen liječenju homozigotne porodične hiperlipoproteinemije. U Evropi nije

.

.....

.

.

registrovan. Dovodi do smanjenja nivoa LDL holesterola, apolipoproteina B (Apo B), ukupnog holesterola i non HDL holesterola. Najčešći neželjeni efekat je lokalna reakcija na mjestu ubrizgavanja lijeka. Međutim, glavni rizik kod uzimanja mipomersena je njegova hepatotoksičnost koja može dovesti do steatoze jetre.

### **n-3 (omega 3) masne kiseline**

To su esencijalne nezasićene masne kiseline (engl. *polyunsaturated Fatty Acid* – PUFA) (eikozapentaenoinska kiselina – EPA, dokozaheksaenoinska kiselina – DHA) koje su sastavni dio prehrane, ali se pokazalo da je njihov unos često niži od preporučenog. Mogu se koristiti u terapijskim dozama (2-4 g/dan) za redukciju nivoa triglicerida. Njihova upotreba je sigurna i bez klinički signifikantnih interakcija. Kao neželjeni efekti mogu se javiti smetnje od strane gastrointestinalnog trakta.

### **Nikotinska kiselina**

Nikotinska kiselina (niacin) je vitamin B koji u visokim dozama primarno podiže nivo HDL holesterola i apolipoprotein A1 (ApoA1). Takođe dovodi do smanjenja nivoa triglicerida, LDL holesterola i hepatske sinteze i sekrecije VLDL. Istraživanja su pokazala da kod upotrebe ovih lijekova nema korisnog efekta i da je povećana učestalost ozbiljnih neželjenih efekata. U Evropi trenutno nije odobren ni jedan preparat koji sadrži nikotinsku kiselinu.

### **Inhibitori holesteril ester transfer proteina**

Mehanizam djelovanja inhibitora holesteril ester transfer proteina (engl. *cholesterol ester transfer protein* – CETP) zasniva se na inhibiciji transfera holesterolestarskog proteina što indukuje povećanje nivoa HDL holesterola za  $\geq 100\%$  i dozno je zavisno. Najmanje tri lijeka iz ove grupe nisu potvrdila korist za pacijenta u cilju prevencije KV rizika. Torcetrapib je ispitivan u povećanje HDL holesterola, ali nije bilo značajnijeg efekta na LDL holesterol.

#### **1.6.5. Izbor lijeka u tretmanu dislipidemija**

Izbor lijekova za tretman dislipidemija prikazan je u tabelama 4 i 5.

Rizik od KV bolesti povećan je kada su trigliceridi  $>1,7$  mmol/L ( $>150$  mg/dL), a pacijenti kod kojih su trigliceridi  $>2,3$  mmol/L ( $>200$  mg/dL) smatraju se visokorizičnim. Upotreba lijekova za snižavanje nivoa triglicerida može se razmatrati samo kod visokorizičnih pacijenata. Promjene životnih navika nisu dovoljne za snižavanje triglicerida do poželjnih vrijednosti. Neophodna je farmakološka terapija koja uključuje statine, fibrate, PCSK9 inhibitore i n-3 masne kiseline.

.  
. .  
.....  
.  
.

**Tabela 4. Preporuke za upotrebu antihiperlipemika u cilju snižavanja LDL holesterola**

Preporuke	Klasa	Nivo
Propisati visoko potentni statin do najviše tolerantne doze kako bi se postigle ciljne vrijednosti određene za specifični nivo rizika.	I	A
Ako se ne postignu ciljevi s maksimalno tolerantnim dozama statina, preporučuje se kombinacija sa ezetimibom.	I	B
Za primarnu prevenciju pacijenta sa visokim KV rizikom, bez srčane insuficijencije, ako ciljni LDL holesterol nije postignut sa maksimalno tolerantnim dozama statina i ezetimiba može se razmotriti kombinacija sa inhibitorom PCSK9	IIb	C
Za sekundarnu prevenciju pacijenta sa vrlo visokim rizikom kada se ne postigne cilj sa maksimalno tolerantnim dozama statina i ezetimiba preporučuje se kombinacija sa inhibitorom PCSK9.	I	A
Za pacijenta sa vrlo visokim KV rizikom i familijarnom hiperholesterolemijom (sa ASKVB ili sa drugim velikim faktorom rizika), ako nije postignut cilj sa maksimalno postignutim dozama statina i ezetimiba, preporučuje se kombinacija sa inhibitorom PCSK9.	I	C
Ako režim baziran na statinu nije tolerantan u bilo kojoj dozi (čak i nakon ponovnog pokušaja) treba razmotriti ezetimib.	IIa	C
Ako režim baziran na statinu nije tolerantan u bilo kojoj dozi (čak i nakon ponovnog pokušaja), treba razmotriti dodavanje PCSK9 inhibitora ezetimibu.	IIb	C
Ako cilj nije postignut, može se razmotriti kombinacija statina sa sekvestrantom žučne kiseline.	IIb	C

**Tabela 4. Preporuke za upotrebu antilipemika u tretmanu hipertrigliceridinemija**

Preporuke	Klasa	Nivo
Statin se preporučuje kao lijek prvog izbora za redukciju KV rizika kod visokorizičnih osoba sa hipertrigliceridinemijom (TG >2,3 mmol/l ili 200mg/dl)	I	B
Kod visokorizičnih pacijenata sa nivoima triglicerida 1,5 – 5,6 mmol/l (1,36 – 4,99 mg/dl) uprkos tretmanu statinima, razmotriti kombinaciju n-3 PUFA (ikosapent etil 2x2 g/dan) sa statinima	IIa	B
U primarnoj prevenciji koji imaju postignut ciljni nivo LDL holesterola, sa nivoima TG >2,3 mmol/l (>200mg/dl) može se razmotriti fenofibrat ili bezafibrat u kombinaciji sa statinom.	IIb	B
Kod visokorizičnih pacijenata koji imaju postignut ciljni LDL holesterol, sa nivoima TG >2,3 mmol/l (200mg/dl), može se razmotriti fenofibrat u kombinaciji sa statinom.	IIb	C

### 1.6.6. Tretman dislipidemija u različitim grupama pacijenata i različitim kliničkim stanjima

Tretman dislipidemija u primarnoj i sekundarnoj prevenciji *kod žena* isti je kao kod muškaraca, Lijekovi izbora su statini, a ciljne vrijednosti su iste za oba pola. Lijekove za snižavanja lipida ne treba davati u periodu planiranja trudnoće, tokom trudnoće ili dojenja. Ako su, ipak, lijekovi neophodni zbog prisustva teške familijarne hiperlipoproteinemije, treba razmotriti upotrebu sekvestranata žučnih kiselina (jer se ne absorbuju) ili provođenje LDL afereze (specifična metoda koja liči na dijalizu, krv se „čisti“ od viška holesterola tako što se provodi kroz određene filtere u aparatu).

Tretman dislipidemija *kod starijih* osoba (>65 godina) kod kojih je ustanovljena ASKVB ista je kao i kod mlađih osoba i lijekovi izbora su statini. Starijim osobama, dobi ≤75 godina, tretman statinima se preporučuje i za primarnu prevenciju, prema nivou rizika. Starijim od 75 godina, uvođenje statina u primarnoj prevenciji se može razmotriti ako su u visokom i veoma visokom riziku. Ako postoji oštećenje bubrega i rizik od interakcije lijekova, statine treba uvesti u malozi dozi, postepeno povećavati dozu da bi se postigle ciljne vrijednosti LDL holesterola.

*Pacijenti sa DMT2* koji su u vrlo visokom KV riziku, te se preporučuje redukcija LDL holesterola za ≥50 % od bazične, a preporučena ciljna vrijednost je <1,4 mmol/l (<55 mg/dl), a za one u visokom riziku redukcija LDL holesterola za ≥50 % od bazične, a preporučena ciljna vrijednost je <1,8 mmol/l (<70 mg/dl). Ako se intenziviranjem statinske terapije ne postignu ciljne vrijednosti, statine treba kombinovati sa ezetimibom. Statini se preporučuju i pacijentima sa DMT1 sa visokim i vrlo visokim KV rizikom. Može se razmotriti njihova upotreba i kod mlađih pacijenata dobi ≤30 godina sa dokazanim oštećenjem ciljnih organa ili nivoom LDL holesterola >2,5 mmol/l.

Kod pacijenata sa *akutnim koronarnim sindromom (AKS)* preporučuje se da se uvede što prije visoko intenzivna statinska terapija, ako nema kontraindikacija, bez obzira na početne vrijednosti LDL holesterola. Nivo LDL holesterola treba provjeriti za 4 – 6 sedmica nakon AKS i utvrditi da li su vrijednosti LDL holesterola redukovane za ≥50 % u odnosu na bazičnu vrijednost i da li je postignuta ciljna vrijednost <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). Potrebno je provjeriti bezbjednost uzimanje statina i tome prilagoditi dozu. Ako se ciljna vrijednost ne postigne za 4 – 6 sedmica sa maksimalno tolerišućim dozama statina, u terapiju treba dodati ezetimibom. Ako se za narednih 4 – 6 sedmica ne postigne ciljna vrijednost LDL holesterola sa maksimalnim dozama statina i ezetimiba, preporučuje se u terapiju dodati inhibitor PCSK9. Kod pacijenata sa kontraindikacijom ili potvrđenom netolerancijom na statin treba razmotriti tretman ezetimibom.

.  
. .  
.....  
.



## 1.8. Monitoring pacijenta sa hiperlipoproteinemijama

Doktorima porodične medicine je veoma važno da imaju jasne smjernice za praćenje pacijenata sa dislipidemijom. U tabeli 6 prikazano je kako bi trebalo vršiti kontrolne laboratorijske analize pacijentima sa dislipidemijom koji koriste neki od lijekova za snižavanje lipida.

**Tabela 6. Preporuke za monitoring pacijenta sa dislipidemijom prije i u toku terapije**

<b>Testiranje lipida</b>
<b>Koliko često treba testirati lipide prije započinjanja terapije za njihovo snižavanje?</b> Prije započinjanja terapije za snižavanje lipida, laboratorijske analize bi trebalo uraditi najmanje dva puta u periodu 1-12 nedjelja, osim ako je neophodno hitno započeti farmakološku terapiju kao kod AKS i visokorizičnih pacijenata.
<b>Koliko često treba testirati lipide nakon započinjanja terapije za njihovo snižavanje?</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 8±4 sedmice nakon započinjanja terapije</li><li>• 8±4 sedmice nakon korekcije doze lijeka da bi se postigla ciljna vrijednost</li></ul>
<b>Koliko često bi trebalo rutinski testirati lipide nakon što je postignut ciljni ili optimalni nivo lipida?</b> Na godišnjem nivou, osim ako postoje problemi sa adhirencom ili drugi specifični razlozi za češće kontrole nivoa lipida.
<b>Monitoring jetrnih enzima (ALT) kod pacijenata na terapiji za snižavanje lipida</b>
<b>Koliko često bi trebalo mjeriti jetrne enzime (ALT) kod pacijenata koji su na terapiji za snižavanje lipida?</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Prije početka terapije</li><li>• 8-12 sedmicanakon započinjanja terapije ili bilo kojeg povećanja doze</li><li>• Rutinska kontrola ALT dalje nije potrebna dok traje terapija za snižavanje lipida, osim ako se ne jave simptomi koji upućuju na bolest jetre. Međutim ako je tretman hiperlipidemije sa fibratima, kontrolu ALT i dalje treba raditi.</li></ul>
<b>Šta učiniti kod pacijenta koji uzima lijekove za snižavanje lipida ako se povise jetrni enzimi?</b>  Ukoliko je vrijednost ALT <3 puta uvećana u odnosu na gornju referentnu vrijednost <ul style="list-style-type: none"><li>• Nastaviti terapiju</li><li>• Ponovo provjeriti vrijednosti enzima jetre nakon 4-6 sedmica</li></ul> Ukoliko je vrijednost ALT ≥ 3 puta u odnosu na gornju referentnu vrijednost <ul style="list-style-type: none"><li>• Prekinuti uzimanje statina ili smanjiti dozu, provjeriti vrijednosti enzima za 4-6 sedmica</li><li>• Obazrivo se može razmotriti nastavak terapije nakon vraćanja ALT u referentne vrijednosti</li><li>• Ako je ALT i dalje povišen provjeriti druge uzroke</li></ul>

### **Monitoring mišićnih enzima (CK) kod pacijenata na terapiji za snižavanje lipida**

#### **Koliko često bi trebalo mjeriti CK kod pacijenata na terapiji za snižavanje lipida**

Prije tretmana:

- Prije započinjanja terapije
- Ukoliko je bazična vrijednost CK >4 puta od gornje referentne vrijednosti, ne počinjati farmakološku terapiju nego ponoviti nalaz

Monitoring:

- Nije neophodno rutinsko praćenje
- Provjeriti vrijednost CK ukoliko kod pacijenta dođe do pojave mijalgije

Povećan oprez u vezi nastanka miopatije i povećane vrijednosti CK je potreban kod pacijenata sa povišenim rizikom kao što su: osobe starije životne dobi, sportisti, postojanje konkomitantne terapije sa mogućnošću nastanka interakcije, korišćenje više medikamenata, bolest jetre ili bubrega.

#### **Kako postupiti sa pacijentom koji koristi terapiju za snižavanje lipida ako je došlo do povišenja vrijednosti CK?**

Reevaluacija indikacija za upotrebu statina

Ukoliko je CK  $\geq 4$  puta od gornje referentne vrijednosti:

- Ukoliko je CK >10 puta od gornje referentne vrijednosti: Prekinuti terapiju, provjeriti bubrežnu funkciju i pratiti vrijednosti CK svake 2 nedjelje
- Ukoliko je CK <10 puta od gornje referentne vrijednosti: Ako nema simptoma nastaviti terapiju za snižavanje lipida uz monitoring CK.
- Ukoliko je CK <10 puta od gornje referentne vrijednosti: Ako postoje simptomi, prekinuti terapiju statinima i vršiti monitoring CK do normalizacije vrijednosti kada treba ponovo započeti terapiju statinima ali sa nižim dozama.
- Razmotriti mogućnost drugog uzroka povećanja CK, npr. mišićni zamor.
- Razmotriti sekundarne uzrokomiopatije ukoliko CK ostane povišena.
- Razmotriti kombinovanu terapiju ili alternativni lijek.

Ukoliko je CK povećan <4 puta od gornje referentne vrijednosti:

- Ukoliko nema mišićnih simptoma, nastaviti sa statinom (pacijente bi trebalo upozoriti da prijave simptome; razmotriti daljnju kontrolu CK).
- Ukoliko postoje mišićni simptomi, redovno pratiti simptome i CK.
- Ukoliko simptomi perzistiraju, prekinuti terapiju statinima i raditi reevaluaciju simptoma svakih 6 sedmica, uraditi reevaluaciju indikacije za upotrebu statina.
- Razmotriti ponovno uključivanje istog ili drugog statina
- Razmotriti nisku dozu statina naizmjenično svaki drugi dan ili jednom do dva puta sedmično ili kombinovana terapija.

#### **Kojim pacijentima treba provjeriti vrijednosti HbA1c ili glukozu u krvi?**

- HbA1c bi trebalo uraditi pacijentima sa visokim rizikom za razvoj dijabetesa i pacijentima na visokim dozama statina.
- Glukozu u krvi trebalo bi uraditi starijim pacijentima i pacijentima sa metaboličkim sindromom, gojaznošću ili drugim znacima inzulinske rezistencije.

.....  
.  
.....

## 1.9. Umjesto zaključka – šta je novo u preporukama za tretman dislipidemija?

Tabele 7. i 8. prikazuju promjene koje su donijele nove smjernice u tretmanu dislipidemija.

**Tabela 7. Smjernice za menadžment dislipidemija 2019.**

<b>Nove preporuke</b>
<b>Kardiovaskularni imidžing za procjenu rizika od aterosklerotskih KV bolesti</b>
Procjena težine arterijskog plaka (karotidnog i/ili femoralnog) ultrasonografijom arterija treba biti razmotrena kao modifikator KV rizika kod osoba sa niskim ili umjerenim rizikom
Procjena CAC pomoću CT – e može se smatrati modifikatorom KV rizikom kod asimptomatskih osoba sa niskim ili umjerenim rizikom
<b>Analiza lipida za procjenu rizika za KVB</b>
Mjerenje Lp(a) trebalo bi razmotriti bar jednom tokom života svake odrasle osobe kako bi se identifikovali oni sa vrlo visokim naslijeđenim nivoima Lp (a) >180 mmol/l (>430 nmol/l) koji tokom života mogu imati rizik od ASKVB ekvivalentan riziku udruženim sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom
<b>Liječenje lijekovima pacijenata sa hipertrigliceridinemijom</b>
Kod visokorizičnih pacijenata sa trigliceridima 1,5 -56 mmol/l (135-499mg/dl) iako se liječe statinima, razmotriti da se dodaju n-3 masne kiseline (ikosapent)
<b>Tretman pacijenata sa familijarnom hiperholesterolemijom</b>
U primarnoj prevenciji, za osobe sa familijarnom hiperholesterolemijom sa vrlo visokom rizikom, redukcija LDL holesterolaza $\geq 50\%$ od bazične vrijednosti i ciljni LDL holesterol < 1,4 mmol/l (<55mmol/l) treba razmotriti.
<b>Tretman dislipidemija kod starijih osoba</b>
Liječenje statinima preporučuje se za primarnu prevenciju, u zavisnosti od nivoa KV rizika, kod starijih osoba $\leq 75$ godina
Uvođenje statina u terapiju može se razmotriti za primarnu prevenciju kod starijih osoba $\geq 75$ godina, ako su u visokom ili veoma visokom riziku
<b>Tretman dislipidemij kod osoba sa dijabetes melitusom</b>
Kod pacijenata sa DMT2 sa vrlo visokim rizikom, preporučuje se smanjenje LDL holesterola za $\geq 50\%$ od bazične vrijednosti i ciljnim LDL holesterolom <1,4 mmol/l (<55 mg/l).
Kod pacijenata sa DMT2 sa visokim rizikom preporučuje se smanjenje LDL holesterola za $\geq 50\%$ od bazične vrijednosti i ciljnim LDL holesterolom <1,8 mmol/l (<70 mg/l).
Statini se preporučuju pacijentima sa DMT1 koji su u visokom i veoma visokom riziku.
Intenziviranje terapije statinom trebalo bi razmotriti prije uvođenja kombinovane terapije. Ako cilj nije postignut, treba razmotriti kombinaciju statina sa ezetimibom.
Terapija statinom ne preporučuje se kod premenopausalnih pacijentkinja sa DM koje razmišljaju o trudnoći ili ne koriste odgovarajuću kontracepciju.
<b>Terapija za snižavanje lipida kod bolesnika sa AKS</b>
Za pacijente sa AKS kod kojih nije postignut ciljni nivo LDL holesterola i pored uzimanja maksimalno tolerantnih doza statina i ezetimiba, treba razmotriti PCSK9 inhibitora rano nakon događaja (ako je moguće tokom hospitalizacije zbog AKS).

.....

.

.....

**Tabela 8. Novi koncepti u smjernicama za menadžment dislipidemija 2019.**

<b>Novi / revidirani koncepti</b>
<b>Intenzivnija redukcija LDL holesterola kroz kategorije KV rizika</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Za sekundarnu prevenciju kod pacijenata sa vrlo visokim rizikom preporučuje se redukcija LDL holesterola i ciljni LDL holesterol &lt;1,4 mmol/l (&lt;55mg/dl).</li> <li>• Za pacijenta sa ASKVB koji dožive drugi vaskularni događaj u roku od dvije godine (ne nužno iste vrste kao prvi događaj) dok uzimaju maksimalno tolerantnu statnsku terapiju, može se razmotriti ciljni LDL holesterol &lt;1,0 mmol/l (&lt;40 mg/dl).</li> <li>• U primarnoj prevenciji za osobe sa vrlo visokim KV rizikom, ali bez familijarne hiperholesterolemije, redukcija LDL holesterola za ≥50 % od bazične vrijednosti i ciljni LDL holesterol &lt;1,4 mmol/l (&lt;55 mg/dl). Za osobe sa vrlo visokim rizikom (sa drugim faktorima rizika ali bez ASKVB), u primarnoj prevenciji treba razmotriti iste ciljeveza sniženje LDL holesterola.</li> <li>• Za pacijentesa visokim rizikom preporučuje se redukcija LDL holesterola za ≥50 % od bazične vrijednosti i ciljni LDL holesterol &lt;1,8 mmol/l (&lt;70 mg/dl).</li> <li>• Za osobe sa umjerenim rizikom treba razmotriti ciljni LDL holesterol &lt;2,6 mmol/l (&lt;100 mg/dl).</li> <li>• Za osobe sa niskim KV rizikom može se razmotriti ciljni LDL holesterol &lt;3,0 mmol/l (&lt;116 mg/dl).</li> </ul>
Diskutuje se o obrazloženju revidiranih, nižih ciljeva LDL holesterola u svim kategorijama KV rizika, temeljeno na kritičkoj sintezi dostupnih dokaza iz intervencija za modifikovanje lipida koje rezultiraju redukcijom KV rizika.
<b>Farmakološke strategije za snižavanje LDL holesterola</b>
U farmakološkim strategijama za snižavanje LDL holesterola naglašava se koncept apsolutnog smanjenja LDL holesterola (determiniranog LDL holesterola prije tretmana i efikasnosti medikacije i sniženja LDL holesterola) i diktira relativno smanjenje rizika, što zauzvrat u zavisnosti od bazičnog KV rizika definiše povezano smanjenje apsolutnog KV rizika kod pojedinih pacijenata.
<b>Klasifikacija rizika kod pacijenata sa familijarnom hiperholesterolemijom</b>
Pacijenti sa familijarnom hiperholesterolemijom i ASKVB ili drugim velikim faktorima rizika klasifikovani su kao vrlo visokorizični, a oni bez poznate ASKVB i bez drugih faktora rizika kao visokorizični. preporučeni ciljevi tretmana su definisani u skladu s tim.
<b>Neželjeni efekti statina</b>
Naglašena je distinkcija između formalne statinske miopatije vs. tzv. statin-udruženi mišićni simptomi i mimoilaženja u učestalosti prijavljenih simptoma u RCTs vs. opservacijske studije se kritički raspravljaju bazirano na novim relevantnim dokazima.
<b>PCSK 9 inhibitori</b>
Prezentovani su novi podaci iz studija o PCSK9 inhibitorima i obezbijeđeno je ažuriranje preporuka za njihovu kliničku upotrebu.
<b>Isplativost</b>
Ažurirano je pitanje isplativosti intervencija koje modifikuju lipide s obzirom na promjene u dostupnosti generičkih proizvoda za statine i ezetimib i PCSK9 inhibitore.

.....  
 .  
 .....

## Literatura

1. Tešanović G, Stanetić K, Petrović V. i Savić S. Porodična medicina. Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet. Banja Luka, 2014.
2. Petrović V. Karakteristike metaboličkog sindroma kod odraslog stanovništva registrovanog u Javnoj zdravstvenoj ustanovi Dom zdravlja u Banjoj Luci [doktorska disertacija]. Banja Luka: Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet; 2016.
3. Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Prim Care* 2013; 40(1): 195–211. doi:10.1016/j.pop.2012.11.003.
4. Batić-Mujanović O. Priručnik za menadžment dislipidemija u porodičnoj medicini. Udruženje doktora porodične/obiteljske medicine. Sarajevo, 2020.
5. Bolesti žlijezda sa unutrašnjim lučenjem, ishrane i metabolizma. Klinički vodič. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. BanjaLuka, 2010.
6. Karr S. Epidemiology and Management of Hyperlipidemia. *Am J Manag Care* 2017; 23(9):S139-S148.
7. Kopin L. Dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2017; 167(11):ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC201712050.
8. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. *European Heart Journal* 2021; 42:3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020; 41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
10. National Cholesterol Education Program. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>
11. Cholesterol Management: ACC/AHA Updates Guideline. *Am Fam Physician* 2019; 99(9):589-91.
12. Brellenthin AG, Lee DC, Bennie JA, Sui X, Blair SN. Resistance exercise, alone and in combination with aerobic exercise, and obesity in Dallas, Texas, US: A prospective cohort study. *PLoS Med* 2021;18(6):e1003687. doi: 10.1371/journal.pmed.1003687.
13. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1566-579.
14. Zhang Q, Dong J, Yu Z. Pleiotropic use of Statins as non-lipid-lowering drugs. *Int J Biol Sci* 2020; 16(14):2704-2711. doi:10.7150/ijbs.42965

.

.....

.

.

.....

15. <https://www.yumpu.com/xx/document/view/15173963/antihiperlipidemici>
16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine* 2017;376(18):1713-1722
17. Li C, Zhang W, Zhou F, Chen C, Zhou L, Li Y, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors in the Treatment of Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(10): e77049. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077049>
18. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-1297.
19. Shanmugasundaram M, Rough SJ, Alpert JS. Dyslipidemia in the Elderly: Should it Be Treated? *Clin. Cardiol* 2010; 33(1): 4–9.
20. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393(10170):407-415.
21. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115(6):700-707.
22. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: A guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(11):1243-1262.
23. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Raber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:1172-1180.
24. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(6):572-82
25. Pavanello C, Mombelli G. Considering gender in prescribing statins: What do physicians need to know? *Clinical Lipidology* 2015;10(6):499-512.
26. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
27. Jin J.L, Cao Y.X, Wu L.G. et al. Atherogenic dyslipidaemia and cardiovascular events in patients with diabetes or pre-diabetes and stable coronary artery disease: a prospective, cohort study. *BMJ* 2021; 11(1):e037340, 2021.

.  
. .  
.....  
. .



## 2. METABOLIČKI SINDROM

*Prof. dr Olivera Batić - Mujanović*

### 2.1. Uvod

Metabolički sindrom predstavlja skup visokorizičnih faktora koji vode prema razvoju kardiovaskularnih (KV) bolesti i diabetes mellitusa tip 2. To je skup najopasnijih KV faktora rizika: centralna gojaznost, dijabetes ili povišena glukoza u plazmi natašte, povišen nivo triglicerida, snižen nivo HDL-holesterola i povišen krvni pritisak. Procjenjuje se da oko 20-25 % odrasle populacije na svijetu imaju metabolički sindrom i te osobe će vjerovatnije dva puta češće umrijeti i tri puta vjerovatnije da će imati infarkt miokarda ili moždani udar u poređenju sa osobama bez metaboličkog sindroma. Ovaj skup metaboličkih abnormalnosti dodaje substancijalni dodatni KV rizik preko i iznad sume rizika udruženog sa svakom od tih abnormalnosti. Iako ne uključuje sve ustanovljene KV faktore rizika (dob, spol, pušenje), termin metabolički sindrom ("MetS") je odgovarajući da reprezentuje kombinaciju multiplih faktora rizika koji vode razvoju KV bolesti (infarkt miokarda, moždani udar) i diabetes mellitusa tip 2. Osobe sa metaboličkim sindromom imaju pet puta veći rizik za razvoj diabetes mellitusa tip 2 u odnosu na osobe bez metaboličkog sindroma. Takođe, osobe koje imaju diabetes mellitus tip 2 i koje se prezentuju i sa metaboličkim sindromom, imaju mnogo veći rizik od KV bolesti nego osobe sa diabetes mellitus tip 2 bez metaboličkog sindroma. Grupiranje faktora rizika za razvoj KV bolesti koji su tipični za metabolički sindrom smatra se pokretačkom snagom za novu epidemiju KV bolesti. Što je više komponenti metaboličkog sindroma evidentno, to je veća stopa KV mortaliteta, KV komplikacija ili dijabetesa. Osim KV bolesti i diabetes mellitusa tip 2, osobe s metaboličkim sindromom češće imaju i druga stanja: policistični ovarijalni sindrom, nealkoholnu bolest masne jetre (NAFLD), holesterolske žučne kamence, sleep apneju. Metabolički sindrom je također udružen sa karcinomom dojke, pankreasa, kolona i jetre.

Osobe s metaboličkim sindromom češće koriste zdravstvene usluge i imaju veće troškove liječenja u poređenju s ispitanicima bez metaboličkog sindroma u cjelini, a i kada su stratificirani za dijabetes ( $p < 0,001$ ) što su pokazali rezultati velikog istraživanja o troškovima liječenja tih osoba. Ukupni troškovi povećavali su se u prosjeku za 24% po dodatnom faktoru rizika ( $p < 0,001$ ). Troškovi za pacijente s diabetes mellitusom plus gojaznost, dislipidemija i hipertenzija bili su gotovo dvostruko viši od troškova za osobe s predijabetesom i sličnim faktorima rizika.

### 2.2. Definicija metaboličkog sindroma

Iako je patogeneza metaboličkog sindroma i svake njegove komponente složena i još uvijek nedovoljno istražena, centralna gojaznost i inzulinska rezistencija prepoznaju se kao važni uzročni faktori. Centralna (trbušna) gojaznost lako se procjenjuje mjerenjem obima struka i neovisno je udružena sa svakom od ostalih komponenti metaboličkog sindroma, uključujući

.

.....

.

.

inzulinsku rezistenciju te predstavlja osnovni faktor rizika za dijagnozu metaboličkog sindroma u novoj definiciji. Inzulinska rezistencija, koju je teško mjeriti u kliničkoj praksi, nije esencijalan uslov za postavljanje dijagnoze. Aterogena dislipidemija opisuje kombinaciju povišenih triglicerida (TG) i niskih koncentracija lipoproteina visoke gustoće - HDL holesterola (HDL-C) zajedno s povišenim koncentracijama apolipoproteina B (ApoB) i lipoproteina niske gustoće - LDL holesterola (LDL-C) i obično je prisutna kod osoba sa diabetes mellitusom tip 2 i metaboličkim sindromom. Niska koncentracija HDL-C i visoka koncentracija TG često se nalaze kod inzulinske rezistencije, s diabetes mellitusom tip 2 ili bez njega, a oboje su faktori rizika za nastanak KV bolesti, posebno koronarne bolesti srca.

**Tabela 1. Definicija metaboličkog sindroma Internacionalne federacije za diabetes (IDF)**

<p>Prema definiciji Međunarodne federacije za diabetes (International Diabetes Federation - IDF, da bi osoba bila definisana da ima metabolički sindrom, ona mora imati:</p> <p><b>Centralnu gojaznost</b> (definisanu obimom struka* sa etničkim specifičnim vrijednostima) <u>plus</u> bilo koja dva od sljedeća četiri faktora:</p>	
<b>Povišeni trigliceridi</b>	≥ 1,7 mmol/L (≥150 mg/dL)
<b>Snižen HDL-holesterol</b>	< 1,03 mmol/L (< 40 mg/dL) za muškarce < 1,29 mmol/L (< 50 mg/dL) za žene <b>ili specifični tretman za ovu lipidnu abnormalnost</b>
<b>Povišen krvni pritisak</b>	sistolni krvni pritisak ≥ 130 mmHg ili dijastolni ≥ 85 mmHg <b>ili tretman prethodno dijagnostikovane hipertenzije</b>
<b>Povišena glukoza natašte</b>	glukoza natašte ≥ 5,6 mmol/L (≥ 100 mg/dL) <b>ili prethodno dijagnostikovani diabetes mellitus tip 2</b> Ako je glukoza natašte iznad 5,6 mmol/L čvrsto je preporučen OGTT, ali nije neophodan za definisanje metaboličkog sindroma.

\*Ako je BMI (indeks tjelesne mase) >30 kg/m<sup>2</sup> centralna gojaznost je potvrđena i nije potrebno mjeriti obim struka.

Centralnu gojaznost je najlakše procijeniti mjerenjem obima struka prema smjernicama IDF u Tabeli 2. koje su specifične za spol i etničku skupinu. Iako se trenutno za kliničke dijagnoze koristi veća granica za sve etničke skupine u SAD-u, jasno je preporučeno da se za epidemiološke studije i gdje god je to moguće za otkrivanje slučajeva, koriste specifične granice etničkih skupina za osobe iz te iste etničke skupine gdje god su oni nastanjeni. Stoga bi se kriteriji preporučeni za Japan također koristili u iseljeničkim japanskim zajednicama, kao i oni za južnoazijske muškarce i žene bez obzira na mjesto i zemlju prebivališta.

.

.

.

.

.

.....

.

.



**Tabela 3. „Platinasti standard“ - Dodatna metabolička mjerenja za istraživanja**

<b>Abnormalna distribucija masti</b>	Generalna distribucija masnog tkiva u tijelu (DXA) Centralna distribucija masnog tkiva (CT/MRI) Biomarkeri adipoznog tkiva: leptin, adiponektin Sadržaj masnoće u jetri (MRS)
<b>Aterogena dislipidemija</b> (osim eleviranih TG i sniženog HDL-C)	ApoB (ili non-HDL-C) Male LDL-C partikule
<b>Disglukemija</b>	OGTT
<b>Insulinska rezistencija</b> (drugo osim elevirane glukoze natašte)	Nivoi inzulina/proinzulina natašte HOMA-IR (indeks inzulinske rezistencije) Insulinska rezistencija Bergman Minimal Modelom Elevirane slobodne masne kiseline (natašte i za vrijeme izvodjenja OGTT) „M“ vrijednost iz stezaljke
<b>Vaskularna degeneracija</b> (osim eleviranog krvnog pritiska)	Mjerenje endotelne disfunkcije Mikroalbuminurija
<b>Proinflamatorno stanje</b>	Eleviran visokosenzitivni CRP Elevirani inflamatorni citokini (TNF-alpha, IL-6) Smanjeni nivoi adiponektina u plazmi
<b>Protrombotsko stanje</b>	Fibrinolitički faktori (PAI-1 i dr.) Faktori zgrušavanja (fibrinogen i dr.)
<b>Hormonalni faktori</b>	Osovina hipofiza-nadbubrežna žlijezda

DXA: dvoenergetska apsorpcijometrija X-zraka; MRS: spektroskopija magnetne rezonance; HOMA-IR: homeostatski model procjene inzulinske rezistencije; „M“ vrijednost iz stezaljke: ukupno odlaganje glukoze normalizovano po kilogramu tjelesne težine (mg/kg/min); CRP: C-reaktivni protein; TNF-alpha: faktor tumorske nekroze alfa; IL-6: interleukin 6; PAI-1: inhibitor aktivatora plazminogena-1.

### 2.2.2. Definicija metaboličkog sindroma kod djece

Metabolički sindrom kod djece se definiše prisustvom tri ili više od sljedećih komponenti:

- Obim struka struka  $\geq 75$ . percentila za dob i spol;
- Sistolni krvni pritisak  $\geq 90$ . percentila za dob, spol i visinu;
- Glukoza natašte  $\geq 5,6$  mmol/L ( $\geq 100$  mg/dL);
- Nizak HDL holesterol: dječaci od 15-19 godina  $< 1,16$  mmol/L ( $< 45$  mg/dL; ostali  $< 1,29$  mmol/L ( $< 50$  mg/dL);
- Trigliceridi  $\geq 1,7$  mmol/L ( $\geq 150$  mg/dL);  $\geq 1,13$  mmol/L ( $\geq 100$  mg/dL u djece/tinejdžera).

.....

.

.

.

.

.

.

.

### 2.3. Epidemiologija metaboličkog sindroma

Posljednjih decenija metabolički sindrom dostigao je epidemijske razmjere, naročito u sredinama s prekomjernom prehranom i nedovoljnom tjelesnom aktivnosti. Procjenjuje se da više od milijardu i po ljudi u svijetu ima metabolički sindrom, a taj broj gotovo svakodnevno raste. Rezultati istraživanja u okviru konzorcija MARE (Metabolic syndrome and Arteries REsearch) koje je proučavalo da li postoje međukulturalne razlike u komponentama metaboličkog sindroma u Evropi (ukupan uzorak uključio je 34821 ispitanika iz 12 kohorti iz 10 evropskih zemalja i 1 od američkih sudionika) pokazali su da je prevalenca metaboličkog sindroma bila 24,3% (23,9% kod muškaraca u odnosu na 24,6% kod žena;  $p < 0,001$ ), s porastom prevalencije koja je bila udružena sa starijom životnom dobi u svim skupinama (kohortama). Povišena glukoza u krvi bila je vrlo raširena u kohortama iz Belgije, Velike Britanije, Litve, Španjolske i Sardinije (Italija), dok je najmanja prevalenca zabilježena u grčkoj kohorti. Nizak HDL-holesterol pokazao je najveću prevalencu u skupinama iz Švedske, SAD-a, Nizozemske, a najmanju na Sardiniji (Italija) i u Velikoj Britaniji. Povišeni trigliceridi bili su veoma prisutni u kohorti iz Njemačke, Velike Britanije i Litve, a manje u Španjolskoj i Švedskoj. Povišeni krvni pritisak imao je prevalencu  $>90\%$  u kohortama iz Švedske, Njemačke i Grčke, a najmanju u kohortama iz SAD-a i Litve. Prevalenca abdominalne gojaznosti pokazala je široku značajnu spolnu razliku (75,6% kod muškaraca i 90,6% kod žena;  $p < 0,0001$ ). Obim struka premašio je granične vrijednosti u više od 90% žena iz SAD-a, Velike Britanije i mediteranskih zemalja.

U Sjedinjenim Američkim Državama među odraslim osobama dobi od 18 godina i više, prevalenca metaboličkog sindroma porasla je za više za 35% od 1988. do 1994. godine i od 2007. do 2012. godine, povećavajući se s 25,3% na 34,2% za sve sociodemografske skupine; do 2012. godine više od trećine svih odraslih osoba u SAD-u ispunilo je definiciju i kriterije za metabolički sindrom. Sveukupna prevalenca metaboličkog sindroma veća je u žena (24,6%) u odnosu na muškarce (23,9%) i statistički je značajna. Nizak nivo obrazovanja i poodmakla dob bili su neovisno povezani s povećanom vjerovatnošću metaboličkog sindroma tokom 2007–2012. godine.

Prema nedavno objavljenoj studiji o trendovima u prevalenci metaboličkog sindroma u Sjedinjenim Američkim Državama od 2011-2016. godine među 17048 ispitanika prevalenca metaboličkog sindroma bila je 34,7% (95% CI, 33,1%-36,3% [n=5885]) i nije se značajno razlikovala između muškaraca i žena (35,1% nasuprot 34,3%;  $p = 0,47$ ). Tokom razdoblja ispitivanja prevalenca se značajno povećala među osobama dobi od 20 do 39 godina (sa 16,2% na 21,3%;  $p = 0,02$ ), ženama (s 31,7% na 36,6%;  $p = 0,04$ ), osobama azijskog porijekla (od 19,9% do 26,2%;  $p = 0,008$ ) i Amerikancima porijekla iz Južne Amerike (od 32,9% do 40,4%;  $p = 0,01$ ). Prevalenca metaboličkog sindroma značajno se povećavala s povećanjem životne dobi među svim podskupinama i bila je 19,5% među osobama dobi od 20 do 39 godina, a povećana je na 48,6% među osobama dobi od najmanje 60 godina. Među svakom dobnom skupinom nije bilo značajnih razlika u prevalenci metaboličkog sindroma između muškaraca i žena. Postojale su značajne razlike u prevalenci među rasama/etničkim pripadnostima među svakom dobnom skupinom, s najvećom prevalencom među ispitanicima koji su naznačili „drugu“ rasu/etničku

.

.....

.

.

pripadnost i koji su bili u dobi od najmanje 60 godina (64,0%), a slijedili su ispitanici porijekla iz Južne Amerike dobi od najmanje 60 godina (57,3%).

Sniženje prevalence metaboličkog sindroma u mladih osoba je u korelaciji s porastom HDL- holesterola i sniženjem nivoa triglicerida, što je potencijalno potaknuto smanjenim unosom ugljikohidrata i povećanim unosom nezasićenih masti. Uprkos tim ohrabrujućim nalazima nedavni podaci potvrdili su da težina postojećeg metaboličkog sindroma napreduje s godinama starosti u otprilike tri četvrtine (76%) odraslih, uz brže napredovanje kod žena i mlađih osoba.

## **2.4. Etiologija metaboličkog sindroma**

Temeljna etiologija metaboličkog sindroma je prekomjerna tjelesna težina, gojaznost, nedostatak fizičke aktivnosti i genetska predispozicija. Suština sindroma je nakupljanje masnog tkiva i disfunkcija tjelesnih tkiva koja zauzvat dovodi do inzulinske rezistencije. Proinflamatorni citokini kao što su faktor nekroze tumora, leptin, adiponektin, inhibitor aktivatora plazminogena i rezistin oslobađaju se iz uvećanog masnog tkiva, što mijenja i negativno utiče na lučenje inzulina.

### **2.4.1. Inzulinska rezistencija**

Inzulinska rezistencija može biti stečena tokom života ili je posljedica genetske predispozicije. Oštećenje signalnog puta, defekti inzulinskih receptora i defektna sekrecija inzulina mogu pridonijeti inzulinskoj rezistenciji. Vremenom kulminacija ovog uzroka dovodi do razvoja metaboličkog sindroma koji se prezentuje kao vaskularno i autonomno oštećenje.

Drugim riječima, inzulinska rezistencija nastaje kada ćelije u tijelu (jetra, skeletni mišići i masno tkivo) postaju manje osjetljive i na kraju otporne na inzulin, hormon koji proizvode beta ćelije u gušterači radi olakšavanja apsorpcije glukoze. Glukoza se više ne može apsorbovati u ćelije, ali ostaje u krvi i aktivira potrebu za sve više inzulina (hiperinulinemija) koji se proizvodi u pokušaju obrade glukoze. Proizvodnja se neprestano povećava, količine inzulina slabe i mogu na kraju istrošiti beta ćelije. Jednom kada gušterača više nije u stanju da proizvede dovoljno inzulina, nastaje hiperglikemija i diabetes mellitus tip 2. Čak i prije nego nivo glukoze bude toliko visok da se dijagnostikuje dijabetes, hiperglikemija udružena sa lipidnim abnormalnostima povećava KV rizik.

### **2.4.2. Centralna gojaznost**

Centralna gojaznost je povezana s inzulinskom rezistencijom i metaboličkim sindromom. Gojaznost doprinosi nastanku hipertenzije, visokih nivoa holesterola u krvi, niskom HDL-C i hiperglikemiji, te je neovisno povezana s višim rizikom od razvoja KV bolesti. Dokazi iz studija ukazuju da je porast indeksa tjelesne mase udružen sa nastankom diabetes mellitusa tip 2, koronarne bolesti srca i nekih vrsta karcinoma. Statistički podaci pokazuju da je 1,7 milijardi svjetskog stanovništva pod povećanim rizikom od nastanka diabetes mellitusa tip 2 zbog gojaznosti. Raspodjela tjelesne masti je važna, a poznato je da masnoća na gornjem dijelu tijela

.

.....

.

.

igra važnu ulogu u razvoju inzulinske rezistencije. Akumulacija masti može biti intraperitonealna (visceralna masnoća) ili potkožna. Visceralna masnoća može snažnije pridonijeti rezistenciji na inzulin nego potkožna masnoća. Međutim, poznato je da oboje igraju značajnu ulogu u razvoju metaboličkog sindroma. Kod gojaznosti gornjeg dijela tijela iz masnog tkiva se oslobađa visok nivo neesterifikovanih masnih kiselina zbog čega se lipidi nakupljaju u drugim dijelovima tijela, poput jetre i mišića, što dodatno doprinosi inzulinskoj rezistenciji.

Rezultati nedavno objavljene opservacione studije o uticaju gojaznosti na KV mortalitet pokazali su da je indeks ukupne tjelesne masti (*engl. Total body fat-TBF*) specifičan za pol, bio snažnije povezan sa mortalitetom od KV bolesti od ostalih indeksa masnoće i može biti korišten kao prikladno kliničko sredstvo za procjenu KV rizika povezanog s gojaznosti.

## 2.5. Patofiziologija metaboličkog sindroma

Metabolički sindrom nepovoljno utiče na nekoliko tjelesnih sistema. Inzulinska rezistencija uzrokuje mikrovaskularno oštećenje što kod pacijenta predisponira nastanku endotelne disfunkcije, vaskularnom otporu, hipertenziji i inflamaciji zidova krvnih sudova. Oštećenje endotela može uticati na homeostazu tijela uzrokujući aterosklerotsku bolest i razvoj hipertenzije. Nadalje, hipertenzija nepovoljno utiče na nekoliko tjelesnih funkcija, uključujući povećani vaskularni otpor i smanjenje elastičnosti zidova krvnih sudova uzrokujući perifernu vaskularnu bolest, strukturnu bolest srca (hipertrofija lijeve komore, srčana insuficijencija) te dovodi do oštećenja bubrega. Akumulirani efekti endotelne disfunkcije i hipertenzije zbog metaboličkog sindroma mogu dodatno rezultovati ishemijskom bolesti srca. Endotelna disfunkcija zbog povećanog nivoa aktivatora plazminogena tipa 1 i nivoa adipokina može uzrokovati trombogenost krvi, a hipertenzija uzrokuje vaskularni otpor što može dovesti do nastanka bolesti koronarnih arterija. Takođe, dislipidemija povezana s metaboličkim sindromom može potaknuti aterosklerotski proces koji dovodi do simptomske ishemijske bolesti srca.

Proinflamatorni citokini oslobođeni iz masnog tkiva odgovorni su za razvoj ateroskleroze i bolesti koronarnih arterija. Niski nivo adiponektina je povezan s povećanjem tjelesne težine i adipoziteta, povećanjem inflamatornih citokina (CRP, TNF, IL-6), stimulacije renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) i inzulinske rezistencije. Specifično, na niskim nivoima adiponektin je povezan sa nastankom bolesti koronarnih arterija, uz to što uzrokuje inzulinsku rezistenciju i inflamaciju. Povećan nivo leptina i rezistencija na njega dovode do smanjenja osjećaja sitosti s povećanjem gladi, povećan je rizik za karcinom dojke, pankreasa, kolona i jetre, povećan je osjet bola (fibromialgija) i tjelesna težina. Višak masnog tkiva oko trbuha dovodi do viška slobodnih masnih kiselina u veni porte, povećavajući nakupljanje masti u stanicama jetre i mišića. Dolazi do rezistencije jetre i mišića na inzulin, hiperinzulinemije, dislipidemije, hipertenzije, te napokon do diabetes mellitusa tip 2 i koronarne bolesti srca. Koncentracije mokraćne kiseline u serumu su tipično povišene, a razvija se protrombotsko stanje (uz povišene koncentracije fibrinogena i inhibitora aktivatora plazminogena I).

.  
. .  
.....  
. .

Metabolički sindrom također može pokrenuti spektar oštećenja jetre uzrokujući steatozu (NAFLD) koja može preći u nealkoholni steatohepatitis (NASH), fibrozu, cirozu i hepatocelularni karcinom. Tačan mehanizam nastanka nealkoholnog steatohepatitisa nije poznat, ali dokazi iz studija ukazuju da je povezan s metaboličkim sindromom, a posebno s rezistencijom na inzulin i proinflamatornim stanjem.

Nedavna studija o povezanosti između angiopoetinu 3 sličnih (ANGPTL3) jednonukleotidnih polimorfizama (SNP) i rizika od KV bolesti koja je obuhvatila 1002 ispitanika sa moždanim i koronarnim aterosklerotskim događajem pokazala je da osobe sa GTC haplotipom imaju smanjeni rizik od KV bolesti, dislipidemije, gojaznosti i diabetes mellitusa tip 2. CTC haplotip bio je povezan s 1,5 puta većim rizikom od hipertenzije. Nositelji rijetkog alela gena ANGPTL3 imali su manji rizik od gojaznosti, hipertenzije, metaboličkog sindroma i diabetes mellitusa tip 2. Autori su zaključili da GTC i CTC haplotipovi gena ANGPTL3 mogu pomoći u identifikaciji osoba s genetskom osjetljivošću na kardiometaboličke poremećaje.

## **2.6. Klinička procjena pacijenata sa metaboličkim sindromom**

Klinička procjena pacijenta s metaboličkim sindromom uključuje anamnezu, detaljan fizikalni pregled i odgovarajuće dijagnostičke pretrage.

### **2.6.1. Anamneza i fizikalni pregled**

Anamneza i fizikalni pregled bitni su za prepoznavanje, liječenje i prevenciju nastanka bolesti koje su povezane s metaboličkim sindromom. Od pacijenta je potrebno dobiti iscrpnu ličnu anamnezu jer postoje promjenjivi faktori koji mogu značajno uticati na razvoj metaboličkog sindroma (hipertenzija, dislipidemije, hiperglikemija, gojaznost, nezdrava prehrana, fizička neaktivnost). Iako niti jedna identifikovana genetska skupina nije predisponirana za nastanak metaboličkog sindroma, postoje genetski poremećaji koji mogu predisponirati pojedince za njegov nastanak, kao i nastanak inzulinske rezistencije. Stoga od pacijenta treba dobiti anamnestičke podatke o svim takvim potencijalnim genetskim poremećajima.

Fizikalni pregled je veoma značajan za dijagnozu metaboličkog sindroma jer dva od kriterija za dijagnozu uključuju obim struka i nivo krvnog pritiska. Svima pacijentima treba izračunati indeks tjelesne mase (BMI) i ukoliko je BMI >30 kg/m<sup>2</sup> nije potrebno mjeriti obim struka. Kod pacijenata s dislipidemijom mogu biti prisutni ksantomi. Nadalje, ako postoji sumnja, pacijenta treba pregledati na fizičke manifestacije inzulinske rezistencije kao što su acanthosis nigricans (poremećaj kože koji se karakteriše hiperpigmentacijom i hiperkeratozom kože, a javlja se uglavnom u naborima kože u pazuhu, preponama i stražnjem dijelu vrata), periferna neuropatija, retinopatija. Vrlo je bitno uraditi kompletan pregled KV sistema uključujući i pregled perifernih arterija za eventualno postojanje šumova koji mogu biti posljedica aterosklerotske bolesti. Stoga je temeljit fizikalni pregled, uz odgovarajuće laboratorijske parametre, presudan za dijagnozu metaboličkog sindroma.

.  
. .  
.....  
. .

## 2.6.2. Dijagnostičke pretrage

Nakon temeljite anamneze i fizikalnog pregleda evaluaciju treba dopuniti laboratorijskim analizama. Analiza krvi trebala bi uključivati nivo glukoze u krvi natašte i HbA<sub>1c</sub> kako bi se utvrdila inzulinska rezistencija i diabetes melitus tip 2. Takođe treba uraditi puni profil lipida (ukupni holesterol, trigliceridi, LDL-holesterol i HDL-holesterol) za procjenu abnormalno povišenog nivoa triglicerida i LDL-holesterola te niskog nivoa HDL-holesterola. Početna procjena trebala bi takođe sadržavati osnovni metabolički panel za procjenu bubrežne funkcije. Dalje laboratorijske analize, poput C-reaktivnog proteina, transaminaza, mokraćne kiseline i hormona štitne žlijezde mogu se uraditi kako bi se podržala dijagnoza metaboličkog sindroma.

Ako se sumnja na aterosklerotsku bolest koronarnih arterija treba uraditi elektrokardiogram (za procjenu znakova srčane ishemije i infarkta, aritmija, kao i postojanja hipertrofije lijeve komore) i ergometriju.

## 2.7. Tretman metaboličkog sindroma

Jednom kada se postavi dijagnoza metaboličkog sindroma budući menadžment treba biti agresivan i bez kompromisa u cilju smanjenja rizika od KV bolesti i diabetes mellitusa tip 2. Svi pacijenti bi trebali proći cjelovitu procjenu apsolutnog rizika za nastanak fatalnog KV događaja u narednom 10-godišnjem periodu korištenjem SCORE karti za zemlje visokog KV rizika. KV rizik se procjenjuje na osnovu dobi, spola, nivoa sistolnog krvnog pritiska i nivoa ukupnog holesterola u krvi. Sistem procjene rizika, kao što je SCORE, može pomoći u donošenju logičnih odluka za menadžment bolesti i u izbjegavanju nedovoljnog ili suvišnog liječenja. Pacijenti dobi  $\geq 40$  godina bez KV bolesti ili diabetes mellitusa tip 2 koji već imaju jedan faktor rizika za metabolički sindrom trebaju svake tri godine provjeru svih pet komponenti metaboličkog rizika (obim struka, tjelesna težina i visina/BMI; lipidni profil; krvni pritisak; glikemija natašte/HbA<sub>1c</sub>).

### Primarna intervencija

Primarna intervencija ljekara porodične medicine u tretmanu metaboličkog sindroma uključuje promociju zdravog životnog stila: umjerenu restrikciju kalorija (da se postigne gubitak tjelesne težine 5-10% u prvoj godini), umjereno povećanje fizičke aktivnosti, promjene u sastavu prehrane (preferira se Mediteranska dijeta), prestanak pušenja, umjerenu konzumaciju alkohola. Meta-analiza o programima intervencija promjene životnog stila koji su uključivali zdravu prehranu i nenadziranu fizičku aktivnost kod osoba sa metaboličkim sindromom (1835 ispitanika iz 9 randomiziranih kontrolisanih studija) pokazala je redukciju obima struka (MD - 2,82 cm, 95% CI -5,64 do 0,00, I<sup>2</sup> 91%) i krvnog pritiska (sistolni: MD -3,89 mmHg, 95% CI -5,19 do -2,58, I<sup>2</sup> 4%; dijastolni: MD -3,16 mmHg, 95% CI -4,83 do -1,49, I<sup>2</sup> 50%) te povećanje intenziteta fizičke aktivnosti (SMD 0,47, 95% CI 0,24 do 0,70, I<sup>2</sup> 45%) u poređenju sa uobičajenom njegom. Bilo je dokaza niske kvalitete da je poboljšana i kvaliteta života (SMD 0,59, 95% CI 0,05 do 1,13, I<sup>2</sup> 84%). Programi bez nadzora nisu imali značajnog uticaja na glukozu u krvi natašte (osim ako je trajanje bilo >3 mjeseca), prevalencu metaboličkog sindroma ili nivo holesterola u krvi. Autori meta-analize su zaključili da su programi promjene životnog stila s

.

.....

.

.

propisanim, nenadziranim vježbanjem praktična alternativa nadziranim programima za osobe s metaboličkim sindromom kada su vrijeme, pristup ili resursi ograničeni ili kad je potrebno socijalno distanciranje.

### **Sekundarna intervencija**

Sekundarna intervencija ljekara porodične medicine u tretmanu metaboličkog sindroma podrazumijeva uključivanje odgovarajućeg farmakološkog tretmana osobama za koje promjena načina života nije dovoljno efikasna i koji se smatraju visokorizičnim za nastanak KV bolesti i diabetes melitusa tip 2. Tretman je definitivno potreban da modulira mehanizme metaboličkog sindroma u cjelosti i da redukuje uticaj svih faktora rizika i dugotrajnih metaboličkih i KV posljedica. Trenutno nema specifičnog farmakološkog agensa koji bi istovremeno tretirao sve abnormalne komponente metaboličkog sindroma.

#### **2.7.1. Tretman individualnih komponenti metaboličkog sindroma**

Tretman individualnih komponenti ima za cilj smanjenje individualnog rizika udruženog sa svakom komponentom što će redukovati i sveukupni rizik za nastanak KV bolesti i rizik za razvoj diabetes mellitusa tip 2. Pristup ukupnom KV riziku pruža fleksibilnost; ako optimalna kontrola ne može biti postignuta s jednim faktorom rizika, ukupan rizik se i dalje može redukovati snažnijom kontrolom drugih faktora rizika. Kombinovano sniženje sistolnog krvnog pritiska, lipida i HbA1c smanjuje KV događaje za 75%. Međutim, multifaktorijalni tretman se i dalje nedovoljno koristi.

##### **2.7.1.1. Aterogena dislipidemija**

Aterogena dislipidemija je jedan od velikih faktora rizika za KV bolesti kod osoba sa diabetes mellitusom tip 2 (T2DM), abdominalnom gojaznosti, insulinskom rezistencijom ili oštećenom tolerancijom glukoze. Primarni ciljevi terapije aterogene dislipidemije u metaboličkom sindromu su smanjiti nivo triglicerida (kao i smanjiti nivoe ApoB i non-HDL-C), povišiti nivo HDL-C i redukovati nivoe LDL-C (elevirani nivoi LDL-C predstavljaju visok KV rizik u metaboličkom sindromu). Aterogena dislipidemija u metaboličkom sindromu reprezentuje brojne lipidne i lipoproteinske abnormalnosti, uključujući elevaciju i natašte i postprandijalnih triglicerida, apolipoproteina B (ApoB) i LDL-C male gustoće (sdLDL-C) i niske nivoe HDL-C i apolipoproteina A1 (ApoA1). Non-HDL-C ili ApoB su dobri pokazatelji lipoproteina bogatih trigliceridima-TRL (hilomikroni, lipoprotein intermedijarne gustoće-IDL, lipoprotein vrlo niske gustoće-VLDL) i drugih ostataka lipidnog metabolizma. Evropske Smjernice za menadžment dislipidemija-modifikacija lipida za redukciju KV rizika preporučuju da se LDL-C koristi kao primarna lipidna analiza za skrining, procjenu rizika, dijagnozu i menadžment dislipidemija. Primarni cilj terapije je sniziti nivo LDL-holesterola (Tabela 4.).

.  
. .  
. .  
. .  
. .  
.....  
. .

**Tabela 4. Tretman dislipidemija u metaboličkom sindromu i diabetes mellitusu**

Preporuke	Klasa	Nivo dokaza
U pacijenata sa T2DM koji su u vrlo visokom riziku, redukcija LDL-C $\geq 50\%$ od bazične i ciljni LDL-C $< 1,4$ mmol/L ( $< 55$ mg/dL) je preporučen.	I	A
U pacijenata sa T2DM koji su u visokom riziku, redukcija LDL-C $\geq 50\%$ od bazične i ciljni LDL-C $< 1,8$ mmol/L ( $< 70$ mg/dL) je preporučen.	I	A
U pacijenata sa T2DM koji su u umjerenom riziku, redukcija LDL-C $\geq 50\%$ od bazične i ciljni LDL-C $< 2,6$ mmol/L ( $< 70$ mg/dL) je preporučen.	I	A
Preporučuje se propisati visoko potentni statin do najviše tolerisane doze kako bi se postigli ciljevi postavljeni za specifičan nivo rizika.	I	A
Intenziviranje statinske terapije treba razmotriti prije uvođenja kombinovane terapije.	Ila	C
Ako cilj nije postignut treba razmotriti kombinaciju statina sa ezetimibom.	Ila	B

Non-HDL-C (ukupni holesterol – HDL holesterol) i ApoB su sekundarni ciljevi terapije dislipidemija. Non-HDL-C  $< 2,6$  mmol/L ( $< 100$  mg/dL) i ApoB  $< 80$  mg/dL su poželjni kod osoba visokog KV rizika, a non-HDL-C  $< 2,2$  mmol/L ( $< 85$  mg/dL) i ApoB  $< 65$  mg/dL kod onih koji su u vrlo visokom riziku. Za osobe vrlo visokog rizika sa rekurentnom aterosklerotskom KV bolesti, ciljni non-HDL-C  $< 1,8$  mmol/L ( $< 70$  mg/dL) i ApoB  $< 65$  mg/dL mogu biti razmotreni.

**Tabela 5. Tretman pacijenata sa hipertrigliceridemijom**

Preporuke	Klasa	Nivo dokaza
Tretman statinom je preporučen kao lijek prvog izbora za redukciju KV rizika u visokorizičnih osoba sa hipertrigliceridemijom (TG $> 2,3$ mmol/L ( $> 200$ mg/dL)).	I	B
Kod visokorizičnih (ili višeg rizika) pacijenata sa nivoima TG između 1,5 - 5,6 mmol/L (135-499 mg/dL) uprkos tretmanu statinom, n-3 PUFA (ikosapent etil 2x2 g/dan) treba razmotriti u kombinaciji sa statinom.	Ila	B
U primarnoj prevenciji pacijenata koji imaju ciljni nivo LDL-C, sa nivoima TG $> 2,3$ mmol/L ( $> 200$ mg/dL), može se razmotriti fenofibrat ili bezafibrat u kombinaciji sa statinom.	IIb	B
Kod visokorizičnih pacijenata koji imaju ciljni LDL-C, sa nivoima TG $> 2,3$ mmol/L ( $> 200$ mg/dL), može se razmotriti fenofibrat ili bezafibrat u kombinaciji sa statinom.	IIb	C

Iako je rizik od KV bolesti povećan kada su trigliceridi >1,7 mmol/L (>150 mg/dL), upotreba lijekova za snižavanje nivoa triglicerida može se razmatrati samo kod visokorizičnih pacijenata kada su trigliceridi >2,3 mmol/L (>200 mg/dL) i ne mogu se sniziti promjenama životnih navika (Tabela 5.). Dostupne farmakološke intervencije uključuju statine, fibrate, PCSK9 inhibitore i n-3 PUFA. Rezultati meta-analize koja je uključila 10 studija pokazali su redukciju neželjenih KV ishoda za 12% korištenjem različitih lijekova koji snižavaju nivoe triglicerida (fibrati, niacin i n-3 PUFA).

Statini su lijekovi izbora za tretman dislipidemija. Stepenn redukcije LDL-C je dozno ovisan i varira između različitih statina. Visoko intenzivan tretman se definiše kao doza statina koja, prosječno, redukuje LDL-C za  $\geq 50\%$ ; umjereno intenzivna terapija se definira kao očekivana doza koja će redukovati LDL-C za 30-50%. Značajno je da postoji razumna interindividualna varijacija u redukciji LDL-C sa istom dozom. Statini obično smanjuju nivoe triglicerida za 10-20%, dok nivoi HDL-C variraju od doze i elevacija se kreće u rangu 1-10%. Brojne velike kliničke studije su pokazale da statini značajno smanjuju KV morbiditet i mortalitet u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, u oba spola i u svim dobnim skupinama. Fibrati imaju dobru efikasnost u snižavanju nivoa triglicerida (TG), kao i postprandijalnih TG i ostataka lipoproteina bogatog trigliceridima (TRL). Klinički uticaji na lipidni profil variraju između članova fibratne klase, ali se procjenjuje da dostižu 50% redukciju nivoa TG, 20% redukciju nivoa LDL-C i povišenje nivoa HDL-C za 20%. Veličina efekta značajno ovisi o bazičnim nivoima lipida. PCSK9 inhibitori (inhibitori konvertaze proproteina subtilisin/kexin tip 9) u kombinaciji sa visoko intenzivnim ili maksimalno toleririsanom dozom statina (alirocumab i evolocumab) redukuju LDL-C za 46-73%, snižavaju TG za 26% i povećavaju HDL-C za 9%. n-3 PUFA (polinesaturisane masne kiseline) ili omega-3 masne kiseline [eikosapentaenoična kiselina (EPA) i dokosaheksaenoična kiselina (DHA)] mogu se koristiti u farmakološkim dozama (2-4 g/dan) da redukuju nivo TG.

### **2.7.1.2. Povišen krvni pritisak**

Usprkos dokazanim, visoko efikasnim i dobro podnošljivim životnim i terapijskim strategijama, hipertenzija ostaje glavni preventabilni uzrok KV bolesti i sveobuhvatne smrtnosti na globalnom nivou u Evropi. Prema najnovijim Evropskim smjernicama za menadžment hipertenzije prvi cilj liječenja je sniženje krvnog pritiska (KP) <140/90 mmHg kod svih pacijenata i, pod uslovom da se liječenje dobro podnosi, ciljni KP treba usmjeriti prema vrijednostima  $\leq 130/80$  mmHg kod većine pacijenata (klasa preporuka I, nivo dokaza A). Nedavna meta-analiza (123 RCTs; 613,815 osoba) zaključila je da svako sniženje sistolnog krvnog pritiska (SKP) za 10 mmHg smanjuje učestalost velikih KV događaja i smrti sa intenzivnim snižavanjem KP kod pacijenata na svim nivoima rizika, uključujući one sa ili bez postojećih KV bolesti, moždanog udara, diabetes mellitusa i hronične bubrežne bolesti. SPRINT studija je pokazala da je intenzivniji tretman snižavanja KP (postignut SKP 121 vs. 136 mmHg) bio povezan sa smanjenjem velikih KV događaja za 25% i smanjenjem smrti od svih uzroka za 27%.

Farmakološki tretman antihipertenzivnim lijekovima je preporučen kod osoba dobi 16-79 godina kada je ordinacijski krvni pritisak  $\geq 140/90$  mmHg, a za osobe dobi  $\geq 80$  godina kada je krvni pritisak  $\geq 160/90$  mmHg. Za pacijente <65 godina preporučuje se da se SKP snizi na raspon od

.....  
.  
.  
.....

120-129 mmHg u većine pacijenata, a kod starijih bolesnika dobi  $\geq 65$  godina SKP treba biti u rasponu od 130-139 mmHg. Raspon dijastolnog krvnog pritiska (DKP) je 70-79 mmHg. Ovi ciljevi KP preporučuju se svim pacijentima sa hipertenzijom na bilo kojem nivou KV rizika, kao i pacijentima sa i bez utvrđene KV bolesti. Preporuke su da se SKP ne snižava ispod 120 mm Hg, a dijastolni krvni pritisak (DKP) ispod 70 mm Hg, jer rizik od štetnog djelovanja povećava i nadmašuje koristi.

Preporučena inicijalna terapija hipertenzije je kombinacija s dva lijeka, po mogućnosti u jednoj tableti ( *engl. single pill combination-SPC*). Za većinu pacijenata, pa tako i za pacijente sa metaboličkim sindromom, preferirana inicijalna terapija je kombinacija RAAS blokatora (ili ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora-ARB) s blokatorom kalcijevih kanala (CCB) ili tiazidnim diuretikom/tiazidu sličnim diuretikom. Ako krvni pritisak nije kontrolisan s dva lijeka, preporučuje se upotreba SPC s tri lijeka koja sadrži ACE inhibitor ili ARB, CCB i tiazidni diuretik/tiazidu sličan diuretik. Za liječenje rezistentne hipertenzije (kada krvni pritisak nije regulisan s tri lijeka) preporučeno je dodati spironolakton (ako nije kontraindikovano), drugi diuretik, alfa ili beta blokator. Istovremena primjena dva RAAS blokatora (ACE inhibitor i ARB) nije indikovana.

### **2.7.1.3. Inzulinska rezistencija i hiperglikemija**

Sve je veći interes za mogućnost da će lijekovi koji smanjuju rezistenciju na inzulin odgoditi pojavu diabetes mellitusa tip 2 i smanjiti rizik od KV bolesti kod osoba sa prisutnim metaboličkim sindromom. Diabetes Prevention Program (DPP) je pokazao da metformin u osoba sa predijabetesom prevenira ili odgađa razvoj diabetesa, uz nužne promjene načina života (personalizovani plan prehrane i fizičke aktivnosti). U bolesnika s diabetes mellitusom tip 2 metformin je prvi lijek izbora zbog svojih farmakoloških prednosti, kao što je dobra regulacija glukoze u krvi uz minimalne nuspojave i smanjenu mogućnost pojave interakcija s drugim lijekovima. Ako se nakon 3-6 mjeseci ne postigne ciljani HbA<sub>1c</sub> <7,0% (<53 mmol/mol) za bolesnike s malim rizikom od hipoglikemije uz metformin su preporučeni DPP-4 inhibitori (sitagliptin i vildagliptin), SGLT2 inhibitori (gliflozini) i agonisti receptora GLP-1, pri čemu su prvi izbor u slučaju gojaznosti SGLT2 inhibitori i/ili GLP-1 agonisti receptora. Za bolesnike sa diabetes mellitusom i prisutnom KV bolesti preporučeni su SGLT2 inhibitori (empagliflozin, kanagliflozin) ili agonisti GLP-1 receptora (liksisenatid, liraglutid).

### **2.7.2. Tretman metaboličkog sindroma kod djece i adolescenata**

Identifikacija djece i adolescenata s višekomponentnim rizicima omogućava ljekarima porodične medicine da primijene svoje najintenzivnije intervencijske napore za djecu i adolescente koji imaju najveću potrebu za smanjenjem rizika i povećanje svijesti o popratnim stanjima kao što su NAFLD, poremećaji mentalnog zdravlja, policistični ovarijalni sindrom i apnea u spavanju te upućivanje odgovarajućim stručnjacima. Kontinuirani naponi na prevenciji i liječenju gojaznosti i s njima povezanih metaboličkih abnormalnosti kod djece i adolescenata te budna pažnja usmjerena na ranu dijagnozu diabetesa pružaju ljekarima porodične medicine metode utemeljene na dokazima za rješavanje klastera metaboličkih faktora rizika u adolescenciji.

.....  
.  
.

## 2.8. Zaključak

Primarni klinički ishodi metaboličkog sindroma su razvoj KV bolesti i diabetes mellitusa tip 2. Statistički podaci ukazuju da je 1,7 milijardi svjetske populacije već u povišenom riziku od hroničnih nezaraznih bolesti uzrokovanih prekomjernom tjelesnom težinom, kao što su diabetes mellitus tip 2 i KV bolesti. Komplikacije koje su posljedica metaboličkog sindroma značajno smanjuju kvalitet života oboljelih, a predstavljaju i veliki socio-ekonomski teret. Iz svih tih razloga što ranija dijagnoza i tretman su neophodni u cilju zaustavljanja ovog globalnog problema. Najveći prioritet za ljekare porodične medicine u odnosu na metabolički sindrom je prevencija. Moralni, medicinski i ekonomski imperativ je identifikovati osobe s metaboličkim sindromom rano, tako da bi intervencije za promjenu životnog stila i farmakološka terapija mogle prevenirati razvoj diabetes mellitusa tip 2 i KV bolesti te na taj način redukovati KV morbiditet i mortalitet.

## Literatura

1. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: 2006.
2. Aghasizadeh M, Zare-Feyzabadi R , Kazemi T, Avan A, Ferns GA, Esmaily H, et al. A haplotype of the ANGPTL3 gene is associated with CVD risk, diabetes mellitus, hypertension, obesity, metabolic syndrome, and dyslipidemia. *Gene*. 2021;782:145525.
3. Batić-Mujanović O. Priručnik za menadžment dislipidemija u porodičnoj medicini. Udruženje doktora porodične/obiteljske medicine. Sarajevo: Print Avery; 2020. str. 1-47.
4. Batić-Mujanović O. Prevencija kardiovaskularnih bolesti; Hipertenzija. U: Beganlić A, Batić-Mujanović O, Herenda S, Brković A, Selmanović S, Hrustić B, ur. Porodična medicina. Tuzla: Off-set; 2018. str. 1-61; 75-95.
5. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603.
6. Boudreau DM , Malone DC, Raebel MA, Fishman PA, Nichols GA, Feldstein AC, et al. Health care utilization and costs by metabolic syndrome risk factors. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7(4):305-14.
7. Chiarelli F, Mohn A. Early diagnosis of metabolic syndrome in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):86-88.
8. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-415.
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41,255-323.
10. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-967.

.

.....

.

.

.....

11. Grundy SM: Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364-73.
12. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA*. 2020;323(24):2526-2528.
13. Kim SH, Despres JP, Koh KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J*. 2015;37:3560-3568.
14. Larsen RJ, Dima L, Correll CU, Manu P. The pharmacological management of metabolic syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11:397-410.
15. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;18(1):37-45.
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.
17. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, Hamilton-Craig I, Alexander DD, Davidson MH. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2016;10:905914.
18. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The Effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(8):611-619.
19. Pernille OA, Sommer C, Birkeland KI, Bjørgaas MR, Gran JM, Hanne HL, et al. Comparison of the associations between non-traditional and traditional indices of adiposity and cardiovascular mortality: an observational study of one million person-years of follow-up. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(5):1082–1092.
20. Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, Hivert MF, Horton ES, Kalyani RR, et al. Primary prevention of ASCVD and T2DM in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):1-47.
21. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, et al. Metabolic Syndrome and Arteries Research (MARE) Consortium. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(4):486-491.
22. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2116.
23. Van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders* 2014;14:9.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104.
25. Yadav D, Puranik N, Sen A, Mishra M, Kwak M, Jin JO. Metabolic syndrome criteria and its association with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Progress in Nutrition* 2020;22(2):361-369.

.

.....

.

.

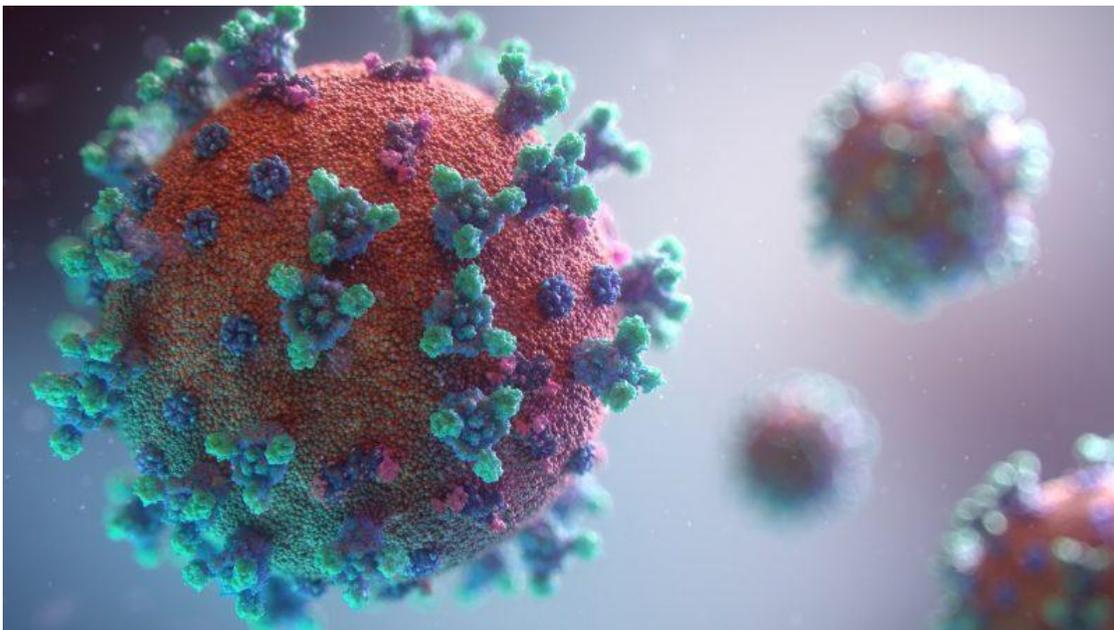
### 3. UTICAJ COVID 19 INFEKCIJE NA KARDIOVASKULARNI SISTEM

*Prof.dr Kosana Stanetić*

#### 3.1. Uvod

Covid-19 (*Coronavirus disease*) je infektivna bolest koja je uzrokovana novim koronavirusom SarsCov-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) (Slika 1). Bolest se pojavila u decembru 2019. godine u kineskom gradu Wuhan, da bi se za kratko vrijeme proširila u cijelom svijetu. Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization – WHO*) izvještava da je do avgusta 2021.godine u svijetu zabilježeno 202 136 110 potvrđenih slučajeva infekcije novim virusom korona, dok je od početka pandemije evidentirano 4 286 299 smrtnih slučajeva (1).

Virus SarsCov-2 spada u grupu RNK virusa, i sastoji se od jednočlane ribonukleinske kiseline. Prenosi se putem respiratornih kapljica ili putem bliskog kontakta. Virus ima četiri strukturna proteina: S – protein šiljka (*engl. Spike*); E protein omotača (*eng. Envelope*); M membranski protein (*eng. Membrane*) i N nukleokapsidni protein (*eng. Nucleocapsid*). SarsCov-2 virus ulazi u ćelije domaćina vezivanjem za receptor ACE2-R (angiotenzin-konvertirajući enzim 2), a glavni protein za ulazak u ćelije domaćina je protein S (*spike-protein*) (2).



Slika 1. Šematski izgled virusa SarsCov-2

(Izvor slike: <https://www.amprogress.org/covid-19-resources/covid-19-photo-library/>)

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Covid-19 se može manifestovati pojavom različitih simptoma kod oboljelih. Najčešće se javljaju simptomi slični gripi (povišena temperatura, groznica, umor, suhi kašalj), simptomi prehlade (curenje nosa, kihanje, zapušten nos, grlobolja), bolovi u zglobovima i mišićima, konjunktivitis, upala pluća praćena otežanim disanjem i nedostatkom daha, gastrointestinalni simptomi (proliv, mučnina, povraćanje), gubitak čula mirisa i okusa i drugi simptomi.

U odnosu na težinu kliničke slike, pacijenti se mogu svrstati u slijedeće grupe: asimptomatski pacijenti sa potvrđenom COVID-19 infekcijom (RT-PCR) bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije bez respiratornih smetnji; pacijenti sa blagom, umjereno teškom kliničkom slikom, teškom kliničkom slikom i veoma teškom kliničkom slikom sa znakovima akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS).

**Blaga klinička slika** sa potvrđenom COVID-19 infekcijom: Bolesnici su bez komorbiditeta i sa blagim oblikom infekcije. Hospitalizovani pacijenti su sa početnim znacima pneumonije, sa ili bez znakova hipoksije. Klinički simptomi su blagi, a mogući simptomi su blaga febrilnost, glavobolja, zapušten nos, malaksalost, gubitak čula mirisa i okusa, bolovi u mišićima.

**Umjereno teška klinička slika** sa potvrđenom COVID-19 infekcijom: Bolesnici su sa ili bez komorbiditeta i sa umjereno teškim oblikom infekcije (pneumonija sa znacima hipoksije). Pacijenti imaju povišenu temperaturu, osjećaju slabost, imaju kratkoću daha često praćenu kašljem. Na snimku pluća nalazimo znake pneumonije. Otežano disanje se javlja u prosjeku pet dana od početka prvih simptoma bolesti. Stariji i imunokompromitovani bolesnici mogu se prezentovati atipičnim simptomima. Pacijenti u ovoj grupi nemaju znakove dehidracije, sepse ili plitkog disanja. Oko 80% slučajeva COVID-19 infekcije ima blagi do umjereno težak oblik bolesti.

**Teška klinička slika** U ovu grupu spadaju svi pacijenti sa komorbiditetima sa teškim oblikom infekcije, sa obimnijom pneumonijom, teškom hipoksijom, febrilnišću. Na RTG pluća se nalaze multiple opacifikacije. Oko 15% pacijenata ima veoma težak oblik pneumonije, kojeg karakteriše jako otežano disanje sa promjenama koje zahvataju više od polovine pluća unutar prva dva dana od ispoljavanja, broj respiracija je >30 u minuti, saturacija arterijske krvi kiseonikom (SaO<sub>2</sub>) <90 % na sobnom vazduhu.

**Veoma teška klinička slika** Nastaje kao komplikacija pneumonije izazvane COVID-19 infekcijom. Ovo je kritično stanje koje se javlja kod oko 5% oboljelih. Radi se o difuznoj inflamaciji plućnog parenhima, koja je praćena sa vaskularnom propustljivošću, pojavom infiltrata i gubitkom plućne funkcije. Snimak grudnog koša (radiografija, CT) pokazuje bilateralne opacifikacije, nepotpuno objašnjenje efuzija u lobusima ili plućima, znakove kolapsa ili nodularne promjene na plućima. Kritično oboljeli pacijenti zahtijevaju liječenje u Jedinici intenzivne njege uz primjenu svih mjera

.  
.  
.....  
.  
.

intenzivnog liječenja. Kod ovih pacijenata može doći do razvoja akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) (3).

Većina oboljelih od Covid-19 je imalo blage ili umjerene respiratorne simptome i oporavilo se bez potrebe za specijalnim tretmanima. Međutim, starije osobe, i osobe sa prisutnim komorbiditetima, najčešće sa kardiovaskularnim bolestima, dijabetesom, hroničnim respiratornim bolestima i malignim bolestima su češće razvijali teške kliničke slike bolesti (4).

### **3.2. Uloga ACE2 receptora u COVID-19**

Studije provedene na istraživanju novog virusa korona SarsCoV-2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*) su pokazale da se dijelovi ovog virusa mogu vezati za alveolarne pneumocite ljudi putem njihove interakcije sa angiotenzin I konvertirajućim enzimom 2 (ACE2). ACE2 je peptidaza koja je aktivna i nalazi se u mnogim tkivima. Međutim, bubrezi, endotelijum, pluća i srce imaju najviše izražene ACE2 receptore u cijelom tijelu (5). Osnovna uloga ACE2 receptora je da razlaže angiotenzin II putem sistema renin-angiotenzin (RAS). RAS reguliše protok krvi, krvni pritisak, natriurezu i kontroliše volume krvi (6).

Ulazak SarsCov-2 virusa u ćelije domaćina najviše zavisi od prisustva spike (S) glikoproteina, koji se nalazi na površini virusa, i koji se veže za receptore ćelija domaćina. Još 2002. godine, kada je proučavan virus SarsCoV, koji se brzo širio u svijetu, naučnici su pronašli vezu između ovog virusa i ACE2 receptora. Iako nije dokazano da ACE2 receptori imaju direktnu povezanost sa ulaskom SarsCoV u ćelije domaćina, različite studije su sugerisale da ipak postoji veza S proteina tog virusa na ACE2 receptore. S protein kod oba virusa (SarsCoV i SarsCoV-2) se sastoji od dva funkcionalna dijela S1 i S2. Partikula S2 ima strukturu koja omogućava prolazak virusa kroz membrane ćelija domaćina (7,8).

RAS sistem je pod direktnim uticajem kardiovaskularnog i renalnog sistema, ali izgleda da je ovaj sistem "mač sa dvije oštrice" kod pacijenata oboljelih od SarsCoV-2 infekcije. Iako kod ovih pacijenata može biti korisna pojačana aktivnost ACE2 receptora, koja može zaštititi oštećenje pluća od SarsCoV -2 infekcije, ova pojačana aktivnost može dovesti kod osjetljivih osoba inficiranih SarsCoV-2 virusom, do razvoja teških kliničkih slika bolesti. Pacijenti sa hroničnim respiratornim bolestima sa smanjenom aktivnosti ACE2 receptora mogu biti u manjem riziku da se zaraze virusom (9).

S obzirom da se ACE2 receptori nalaze u cijelom tijelu, infekcija novim virusom korona SarsCoV-2 može uzrokovati simptome na skoro svim organima i organskim sistemima. Tako, pacijenti mogu imati kardiološke simptome: bol u grudima, miokarditis, palpitacije, aritmije; respiratorne simptome: bol u grudima, kašalj, dispneja; simptome od strane centralnog nervnog sistema: umor, delirijum "moždana magla", poremećaja spavanja, depresiju, anksioznost, posttraumatski

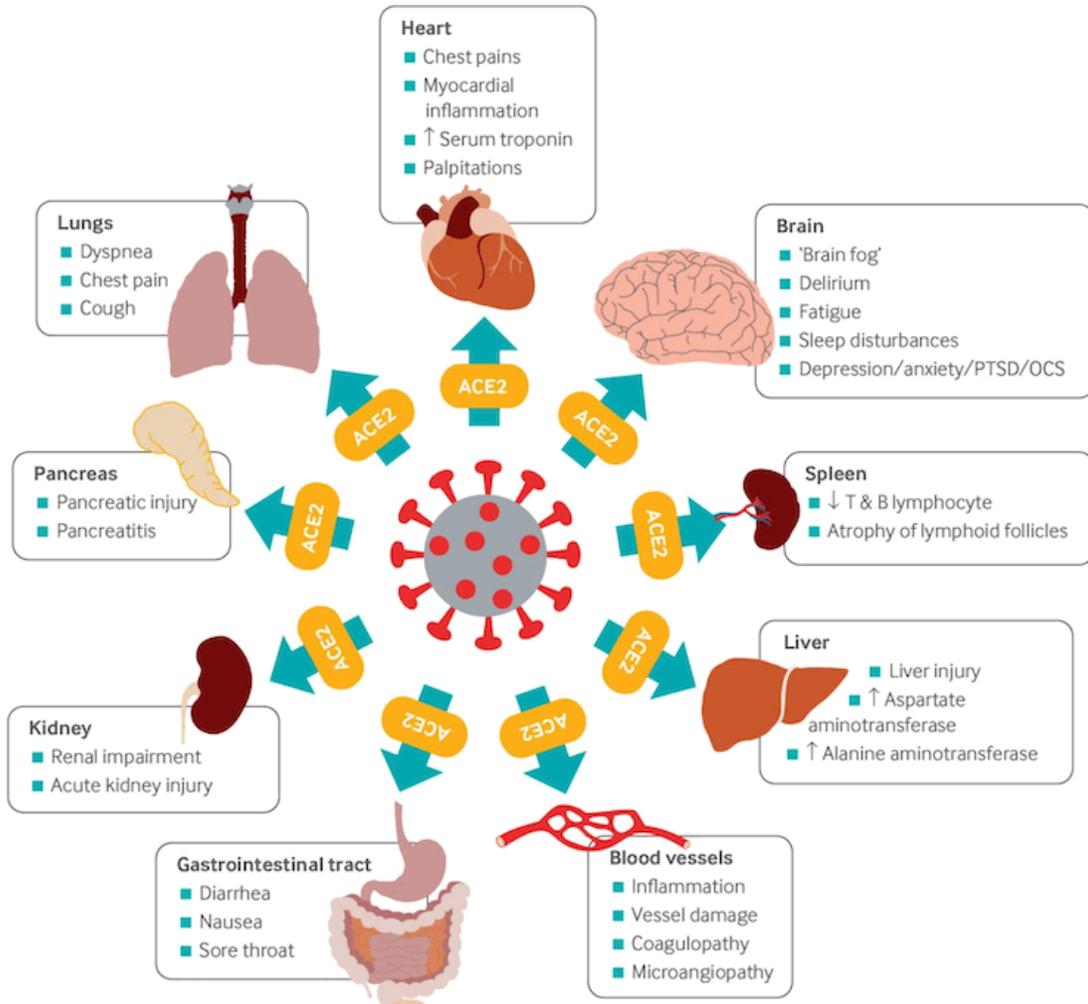
.

.....

.

.

stresni poremećaj; oštećenja jetre sa povišenim jetrenim enzimima AST i ALT; simptome od strane gastrointestinalnog sistema: mučnina, dijareja, bol u grlu; u krvnim sudovima može se javiti inflamacija, oštećenje krvnih sudova, koagulopatija, mikroangiopatija; smanjenje bubrežne funkcije, oštećenja pankreasa i slezene (Slika 2).



**Slika 2: Simptomi Covid-19**

(Izvor slike: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/images-and-videos>)

### 3.3. Covid-19 i kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok mortaliteta širom svijeta u savremenom vremenu, a pacijenti sa kardiovaskularnim bolestima imaju dodatan rizik tokom pandemije uzrokovane virusom SarsSoV-2. Kardiovaskularni faktori rizika kao što su dijabetes, hipertenzija, gojaznost i koronarna bolest srca su označeni kao faktori rizika za loš ishod COVID-19. Primarna, sekundarna i tercijarna prevencija kardiovaskularnih bolesti trebaju ostati prioritet i tokom pandemije COVID-19. Prioritet u smanjenju širenja infekcije virusa korona je održavanje socijalne distance i smanjenje kretanja ostajanjem kod kuće. Ostanak kod kuće je značajno povećao rizik od kardiovaskularnih bolesti zbog neadekvatne ishrane, smanjenja fizičke aktivnosti i uopšte promijenjenog stila života. Ovakvo stanje može pogoršati postojeće kardiovaskularne bolesti ili dovesti do pojave novih, u svim dobnim grupama. Zbog ovih faktora rizika, kod mnogih pacijenata je učestalija loša kontrola kardiovaskularnih bolesti i komorbiditeta, što može dovesti do akutnih kardiovaskularnih događaja. Pacijenti oboljeli od kardiovaskularnih bolesti, koji razviju COVID-19, imaju mnogo veći mortalitet u odnosu na pacijente bez prethodnih kardiovaskularnih bolesti, a postojeća hipertenzija je povezana sa povećanim morbiditetom i mortalitetom kod hospitalizovanih COVID-19 pacijenata (10-12).

Važan problem, koji se pojavio tokom pandemije, je smanjen odlazak kardiovaskularnih bolesnika na redovne kontrole zbog straha od infekcije. Smanjeno korišćenje zdravstvene zaštite ovih pacijenata je zabilježeno i kod pacijenata sa akutnim zdravstvenim problemima (13). Tako su Garcia i saradnici u svom istraživanju objavili smanjenje od 38% pacijenata sa ST-elevacijom zbog akutnog infarkta miokarda (STEMI), koji su se javili u 9 centara za kateterizaciju u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) tokom marta 2020.godine (14). Studija iz Italije je pokazala značajan broj pacijenata sa STEMI infarktom i uznapreovalom srčanom insuficijencijom, kardiogenim šokom, aneurizmom lijevog ventrikula, mehaničkim komplikacijama i tromboembolijskim komplikacijama nastalim iz tromba u lijevom ventrikulu (15).

COVID-19 je povezan sa značajno povećanom stopom srčanih arista. Podaci iz italijanskih bolnica tokom pandemije COVID-19 pokazuju veliko smanjenje prijema zbog akutnog koronarnog sindroma (pacijenti sa STEMI, non-STEMI infarktom i nestabilnom anginom pectoris). Iako mehanizam nije još dovoljno razjašnjen, moguće je da su nedetektovani akutni koronarni sindrom, srčane aritmije i visoka stopa arterijskih i venskih trombova uzroci porasta neobjašnjivih srčanih arista, što povećava vanbolnički i bolnički mortalitet (16).

Razdvajanje kardiovaskularnih i nekardioloških bolesti u COVID-19 predstavlja još uvijek nedovoljno istraženo područje. Tako, socijalna distanca i nedovoljna socijalna mreža prije pandemije, može značajno uticati na mentalno zdravlje. Pacijenti sa plućnim, endokrinološkim,

.

.....

.

.

neurološkim, reumatološkim i onkološkim bolestima takođe mogu imati kardiovaskularnu disfunkciju, bilo zbog njihove bolesti ili terapije koju koriste.

Pandemija COVID-19 uzrokovala je veliki strah kod pacijenata i njihovih porodica. Zbog straha da će se inficirati, kardiovaskularni pacijenti su izbjegavali odlazak u zdravstvene ustanove, po svaku cijenu, a često na njihovu štetu (17).

COVID-19 je povezan sa širokim spektrom kardiovaskularnih sekvela, uključujući akutnu srčanu insuficijenciju, aritmije, akutni koronarni sindrom, miokarditis i srčani arrest. Međutim, kardiološka oštećenja koreliraju i sa povećanim intrahospitalnim mortalitetom kod COVID-19 pacijenata (18).

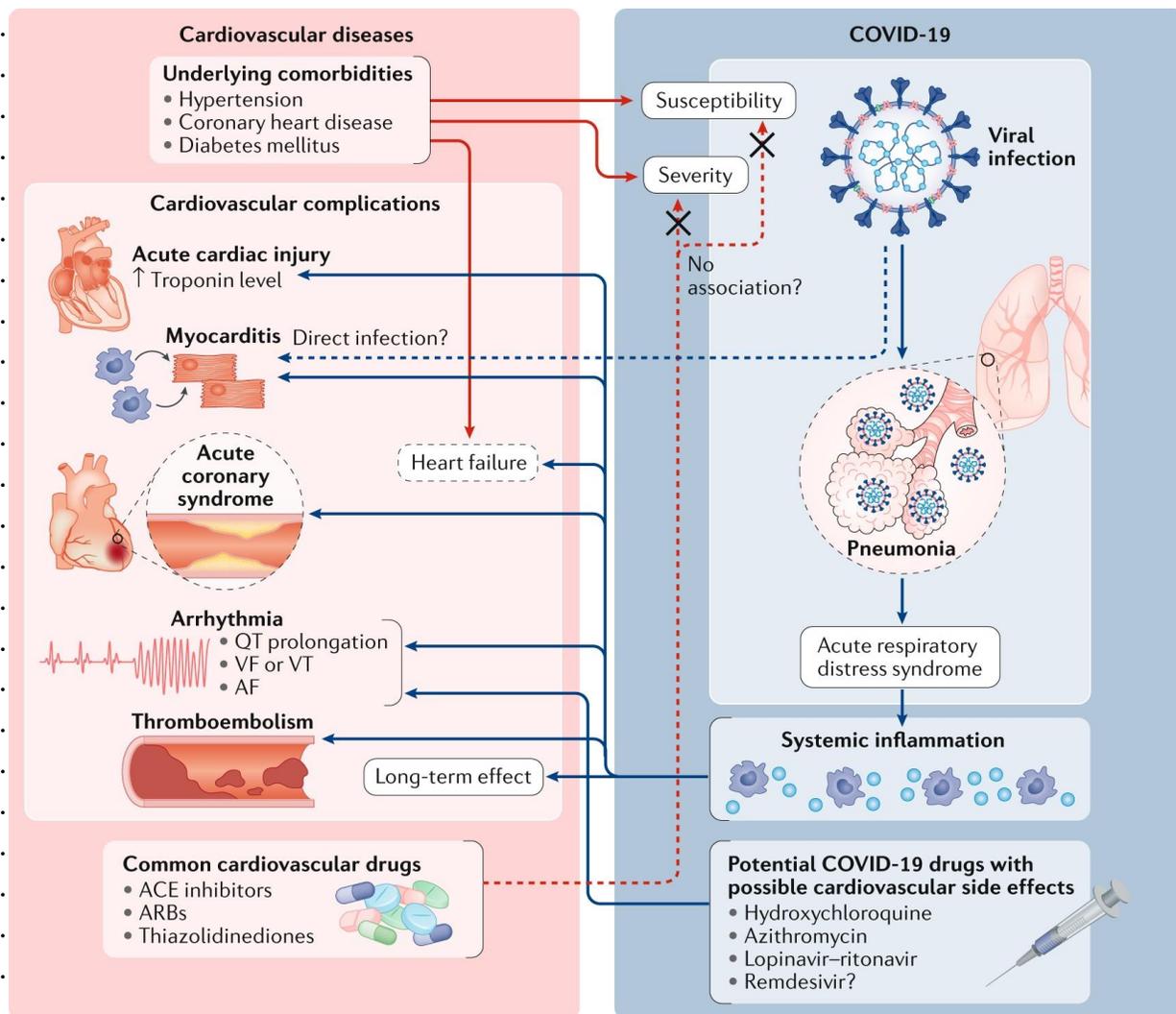
Istraživanja su pokazala da su pacijenti sa prethodnim kardiovaskularnim bolestima i komorbiditetima kao što su diabetes i hipertenzija u većem riziku od lošeg ishoda liječenja COVID-19 (19). Teške kardiovaskularne komplikacije se javljaju kod oko 10% do 20% hospitalizovanih bolesnika.

Pacijenti sa postojećim kardiovaskularnim bolestima, koji obole od COVID-19 mogu tokom bolesti razviti srčani udar ili kongestivnu srčanu insuficijenciju. Ovo rapidno pogoršanje kardiovaskularnog zdravlja tokom teške virusne infekcije povećava zahtjeve srca za kiseonikom (npr. povišena temperatura uzrokuje povećanje srčane frekvencije), niske oksigenacije uzrokovane pneumonijom i povećane sklonosti ka stvaranju krvnih ugrušaka. Osim ovih kardiovaskularnih problema, kod COVID-19 pacijenata je potrebno razmatrati i mogućnost obolijevanja od miokarditisa.

Pored zahvaćenosti respiratornog sistema, COVID-19 pacijenti često imaju i kardiovaskularne manifestacije bolesti. Prema zbirnim analizama, pretpostavlja se da oko 20% pacijenata (sa rasponom od 5% do 38%) ima akutno oštećenje miokarda tokom COVID-19, u zavisnosti od kriterijuma koji se koriste (20,21). Slijedeći kriterijumi se mogu koristiti:

- a. Direktna invazija virusa u miokard,
  - b. Prekomjeran imunološki odgovor na virus, koji uzrokuje miokarditis,
  - c. Hipoksija srčanih miocita kao rezultat respiratorne insuficijencije,
  - d. Hiperkoagulabilno stanje uzrokovano SarsCov-2 može rezultirati mikrovaskularnim trombozama koronarnih arterija,
  - e. Tip I infarkta miokarda nastaje kao rezultat stresa povezanog sa rupturom plaka,
  - f. Tip II infarkta miokarda nastaje zbog stresnog stanja, nastalog zbog neusklađenosti između potreba i raspoložive količine kiseonika,
  - g. Stresna kardiomiopatija,
  - h. Nedovoljna regulacija receptora angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE-2) što za rezultat ima moguće redukovane protektivne signale (22).
- .....
- .

Dok se imuni sistem pokušava izboriti sa virusom, ekscesivni imunološki odgovor može uzrokovati miokarditis. Jedno istraživanje, provedeno na 182 COVID-19 pacijenta, je pokazalo da dob, ukupan broj krvnih zrnaca, procenat neutrofilnih leukocita, procenat limfocita, klaster diferencijacije (CD)3<sup>+</sup> broja T ćelija, CD 4<sup>+</sup> broja T ćelija, CD8<sup>+</sup> broja T ćelija, CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> (natural killer) broja NK ćelija, visokosenzitivni C-reaktivni protein i prokalcitonin su nezavisno povezani sa oštećenjem miokarda kod pacijenata sa COVID-19 (23).



**Slika 2: Uticaj COVID-19 na kardiovaskularne bolesti**

(Izvor slike: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0413-9/figures/2>)

Najčešće kardiovaskularne komplikacije COVID-19 su: akutni infarkt miokarda, atrijalna fibrilacija, venski tromboembolizam, plućna embolija, duboka venska tromboza, srčana insuficijencija i cerebrovaskularne bolesti.

Kardiovaskularne manifestacije COVID-19 mogu varirati od asimptomatskog povećanja srčanih biomarkera do fulminantnog miokarditisa i kardiogenog šoka. Incidencija različitih kardiovaskularnih prezentacija COVID-19 je različita u zavisnosti od izvora istraživanja. Još uvijek nije dovoljno razjašnjeno da li su povećani srčani biomarkeri posljedica ishemije miokarda, miokarditisa, oštećenja renalne funkcije, plućne embolije ili sistemskom upalnog stanja. Zbog toga se povećane vrijednosti serumskog troponina trebaju evaluirati zajedno sa ostalim biomarkerima kao što su feritin i interleukin-6 (IL-6) zbog definisanja etiologije. Ono što je potpuno jasno je da pacijenti sa povećanim vrijednostima srčanih biomarkera zahtijevaju posebnu pažnju (24).

Neki pacijenti, za koje se čini da su imali srčani udar, u stvari imaju upalu srčanog mišića (miokarditis). Elektrokardiogram kod ovih bolesnika pokazuje promjene koje sugerišu postojanje srčanog udara, u krvi se nalazi povišen nivo troponina, a srčani enzimi se oslobađaju kada je oštećen srčani mišić. Tokom bolesti, dolazi do slabljenja srčanog mišića, što može dovesti do razvoja opasnih aritmija. Teška oštećenja srčanog mišića, mjerena nivoom troponina, su povezana sa povećanim rizikom od smrti ovih pacijenata (25).

### **3.4. Akutni koronarni sindrom**

Akutni koronarni sindrom se definiše kao “nivo serumskog troponina ili CK-MB preko 99 percentila iznad referentnih vrijednosti, uz postojanje novih abnormalnosti u elektrokardiogramu ili ehokardiogramu” ili kao “nivo troponina >28 pg/mL”. Različita istraživanja pokazala su postojanje oštećenja miokarda kod 6% do 25% pacijenata. Jedno istraživanje je pokazalo da je incidencija oštećenja miokarda, kod posmatranih 77 000 pacijenata, nađena kod 10.3% (25).

STEMI i non-STEMI infarkt miokarda su zabilježeni kod pacijenata hospitalizovanih zbog COVID-19. Kliničke prezentacije bolesti se veoma razlikuju kod različitih pacijenata. Tako su zabilježeni slučajevi pacijenata sa STEMI infarktom, ali bez drugih manifestacija virusne infekcije. Jedno istraživanje, provedeno u Italiji, kod pacijenata sa STEMI infarktom, je pokazalo da kod 40% ovih pacijenata nije nađena opstrukcija koronarnih arterija, a kod 24 pacijenta je STEMI infarkt bio prva manifestacija COVID-19 (26).

Pokazalo se da kardiospecifični biomarker troponin 1 (cTn1) ima značajnu ulogu u predviđanju toka bolesti, nastanku akutnog koronarnog sindroma i mortaliteta kod pacijenata sa COVID-19 (27). Tako su dvije odvojene studije, provedene u Kini, pokazale da je visoko senzitivni srčani

.

.....

.

.

troponin 1 (cTn1) u vrijednostima >28pg/ml nađen kod 17% pacijenata koji su završili smrtnim ishodom, i bio je signifikantno veći u odnosu na pacijente koji nisu završili smrtnim ishodom. Povećanje ovog biomarkera je povezano sa intrahospitalnim mortalitetom. Kod većine pacijenata nagli porast cTn1 je zabilježen nakon 16 dana od pojave bolesti.

Druge studije su pokazale da je incidencija akutnih srčanih događaja bila 7%, ali je bila značajno veća kod pacijenata koji su zahtijevali liječenje u Jedicama intenzivne njege. Meta-analiza kardioloških biomarkera u COVID-19 pacijenata je pokazala da su vrijednosti srčanog troponina 1 signifikantno veće kod pacijenata sa teškim u odnosu na pacijente sa blagim i srednje teškim kliničkim slikama. Sadašnje preporuke su da se hospitalizovanim pacijentima urade vrijednosti srčanih biomarkera, te da se tokom hospitalizacije vrši monitoring i praćenje. Praćenje srčanih biomarkera može pomoći u identifikaciji pacijenata koji će razviti akutni kardiovaskularni događaj i imati lošu prognozu bolesti (28).

Još uvijek nije precizno razjašnjena etiologija porasta kardioloških biomarkera, ali je moguće da su akutni miokarditis i akutni koronarni sindrom potencijalni uzroci. Receptori angiotenzin-konvertirajućeg enzima-2 (ACE-2), preko kojih se SARS-CoV -2 veže za miocite, oštećuje miocite direktnim djelovanjem virusa, je jedan od mogućih mehanizama

### 3.5. Miokarditis

Precizna incidencija miokarditisa kod COVID-19 pacijenata je još uvijek nepoznata. Međutim, patogenost virusa Sars-Cov-2 je slična kao i kod virusa MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*), koji se pokazao kao uzrok akutnog miokarditisa i srčane insuficijencije. Zbog toga je razumno razmatrati činjenicu da je slična incidencija miokarditisa kod pacijenata oboljelih od MERS-CoV virusa i SarsCoV-2 virusa.

Inflamacija srčanog mišića se uobičajeno javlja kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću COVID-19. Miokarditis može nastati kao rezultat direktne invazije virusa na srčani mišić ili kao rezultat teške inflamacije tokom citokinske oluje. Miokarditis izaziva povećanje srca i slabljenje srčanog mišića, što dovodi do pada krvnog pritiska i nakupljanja tečnosti u plućima. Teške forme miokarditisa su rijetke, ali su skorašnje studije pokazale da se miokarditis javlja češće, nego što se smatralo, i u blažim formama inflamacije srčanog mišića. Asimtomatska upala srčanog mišića se može vidjeti pregledom NMR (nuklearna magnetna rezonanca) kod tri četvrtine pacijenata koji su preboljeli tešku formu COVID-19.

Povećani srčani biomarkeri, novonastale srčane aritmije i akutna srčana insuficijencija u Sars-CoV-2 pacijenata treba pobuditi sumnju na postojanje akutnog miokarditisa (29). .....

.

.

.

.

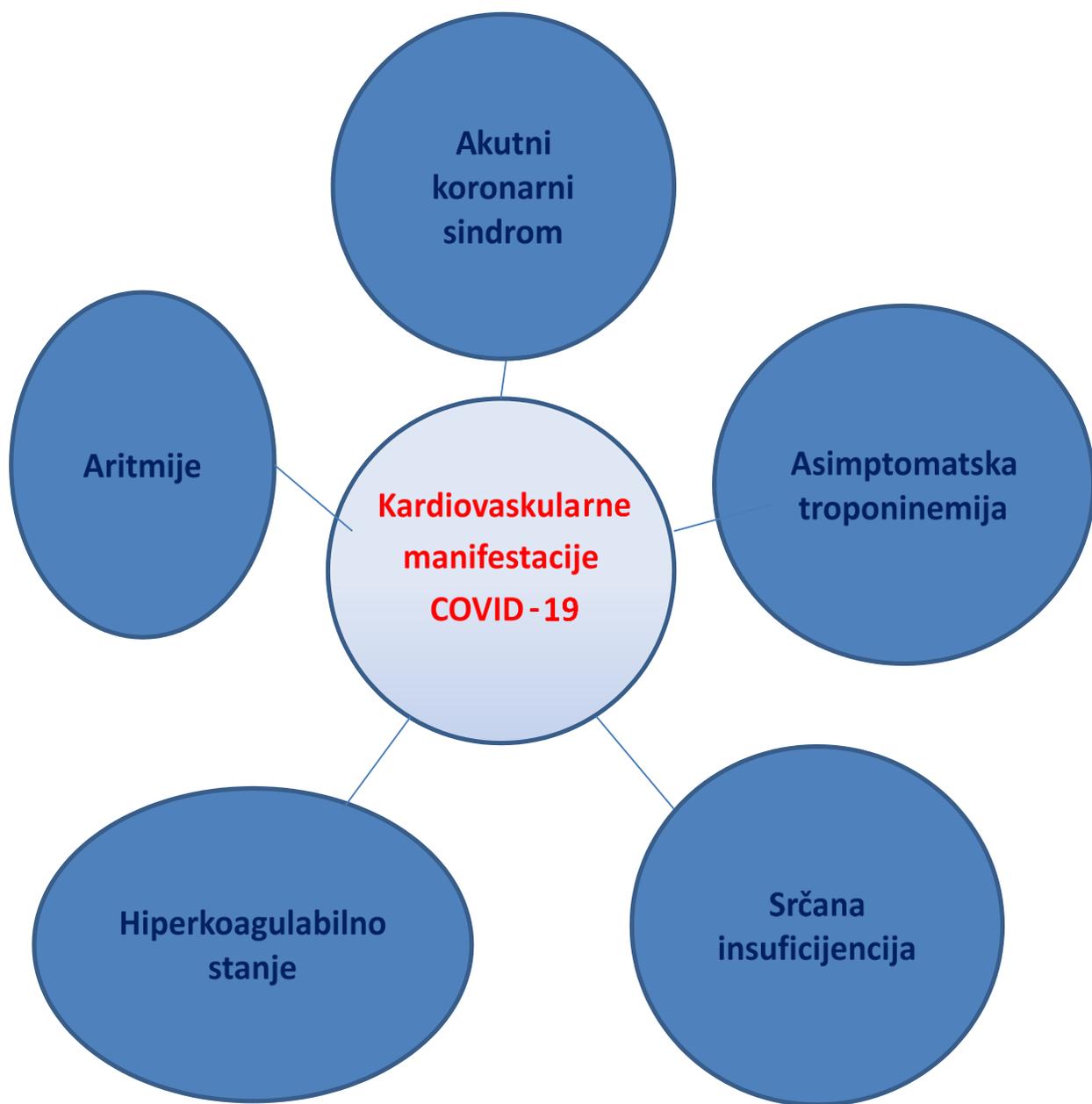
.....

.

.

.





Slika 3. Kardiovaskularne komplikacije COVID-19 infekcije

.....

### 3.8. Hiperkoagulabilno stanje

Direktno i indirektno djelovanje infekcije SarsCoV-2 virusom, kao što su teški imunološki odgovor, razvoj kritične bolesti i hipoksija mogu pogodovati razvoju trombotskih događaja, kao što je diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK).

U sklopu COVID-19 često se nalaze hemostatske abnormalnosti, najčešće trombocitopenija i povišene vrijednosti D-dimera. Povišene vrijednosti D dimera i/ili njegov porast za tri do četiri puta su indikacija za hospitalitaciju i primjenu niskomolekularnih heparina (LMWH). Pacijenti sa ovim poremećajima češće imaju potrebu za mehaničkom ventilacijom, hospitalizacijom i imaju veći mortalitet u odnosu na pacijente bez ovih poremećaja. Kod pacijenata sa težim kliničkim formama COVID-19 često se u laboratorijskim nalazima utvrdi postojanje produženog PV (protrombinsko vrijeme) i INR-a (internacionalni normolizovani omjer). Dosadašnja istraživanja još nisu utvrdila da li su ove hematološke abnormalnosti uzrokovane SarsCoV-2 infekcijom ili se radi o nespecifičnoj upalnoj reakciji koja se razvija i tokom drugih virusnih infekcija.

Profilaksa plućne tromboembolije kod pacijenata sa COVID-19 obično se provodi kod hospitalizovanih bolesnika sa niskomolekularnih heparinima (LMWH). Jedna studija je pokazala, da procjenom rizika za razvoj plućnog tromboembolizma primjenom Padova skora, oko 40% pacijenata sa COVID-19 ima rizik za razvoj plućne embolije. Nekoliko provedenih studija je pokazalo da se procenat pacijenata, oboljelih od COVID-19, sa plućnom tromboembolijom kreće između 25 i 40%. Ovi bolesnici ili nisu primali profilaktičku terapiju niskomolekularnim heparinima ili su bili subdozirani (35, 36).

Najčešće korišćeni niskomolekularni heparini u našim uslovima su enoksaparin, deltaparin i nadroparin. Preporučuje se da se posebna pažnja obrati na trudnice tokom trudnoće i porođaja zbog povećanog rizika od plućne tromboembolije.

Indikacija za započinjanje terapije niskomolekularnim heparinima su prisustvo znakova zapaljenja pluća uz potvrđeno prisustvo SarsCoV-2 infekcije brzim antigenim testom ili RT-PCR testom. Ukoliko je test negativan, a pacijent ima jasne kliničke znake pneumonije, ne odlaže se primjena terapije. Pacijenti sa povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija su stariji od 60 godina života i pacijenti sa prisutnim komorbiditetima: dijabetes, gojaznost, kardiovaskularne bolesti, arterijska hipertenzija, hronične respiratorne bolesti, maligne bolesti i imunodeficientna stanja.

Terapija se treba započeti u što ranijem stadijumu bolesti, u skladu sa težinom kliničke slike. Zapčinjanje terapije u kasnijim stadijumima bolesti može dovesti do lošeg ishoda bolesti.

### 3.9. Liječenje COVID-19

Prema Smjernicama za liječenje pacijenata sa COVID-19 infekcijom (3), samo se pacijentima sa asimptomatskom kliničkom slikom preporučuje izolacija i kućno liječenje, dok pacijenti u ostalim stadijumima bolesti trebaju biti hospitalizovani. Trenutno se preporučuje slijedeća terapija, u zavisnosti od težine kliničke slike:

#### **Asimptomatska klinička slika:**

*Vitaminska terapija:* Vitamin C tablete 2 x 500 mg; Vitamin D3 tablete ili kapi 1000 IJ 2 x 1; Cink (Zn++) tablet 100 mg.

*Simptomatska terapija:* Alfalipoinjska kiselina tablet 2 x 200 mg, antipiretici, analgetici, dekonjestivi

U ovom stadijumu bolesti se ne preporučuje propisivati antibiotike

#### **Blaga klinička slika sa potvrđenom COVID-19 infekcijom**

*Antikoagulantna terapija:* Niskomolekularni heparini (LMWH)

*Antivirusna terapija* - započeti najkasnije do 5.dana od početka tegoba, favipiravir tablete 1600 mg 2 x dnevno prvi dan, zatim 600 mg na 12h još četiri dana ili remdesivir ampule 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v./dan još devet dana

*Vitaminska terapija:* Vitamin D3 1000 IJ 2 x 1; Vitamin C 2 grama/dan

#### **Umjereno teška klinička slika sa potvrđenom COVID-19 infekcijom**

*Antikoagulantna terapija:* Niskomolekularni heparini (LMWH)

*Vitaminska terapija:* Vitamin D3 1000 IJ 2 x 1; Vitamin C 2 grama/dan

*Oksigenoterapija:* nazalni kateter ili maska (O2 10-15 L/min)

*Antibiotska terapija:* u skladu sa vodičem za racionalnu upotrebu antibiotika

*Antivirusna terapija:* favipiravir tablete 1600 mg 2 x dnevno prvi dan, zatim 600 mg na 12h još četiri dana ili remdesivir ampule 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v./dan još devet dana

*Kortikosteroidna terapija:* deksamethason 6 mg/dan tokom 10 dana ili tocilizumab 8 mg/kg/TT i.v.

### **Teška klinička slika**

*Antikoagulantna terapija:* Niskomolekularni heparini (LMWH)

*Vitaminska terapija:* Vitamin D3 1000 IU 2 x 1; Vitamin C 2 grama/dan

*Oksigenoterapija:* nazalni kateter ili maska (O<sub>2</sub> 10-15 L/min)

*Antibiotska terapija:* u skladu sa vodičem za racionalnu upotrebu antibiotika

*Antivirusna terapija:* ukoliko je prošlo manje od 5 dana od početka tegoba. Ukoliko izostane terapijski odgovor nakon primjene antivirusne terapije, može se razmotriti primjena plazme rekonvalescenata, kortikosteroidna terapija ili tocilizumab 8 mg/kg/ i.v.

### **Veoma teška klinička slika**

ARDS: primijeniti sve dostupne metode intenzivnog liječenja: oksigenoterapija; kortikosteroidna terapija (deksametazon 6 mg/dan ili metilprednizolon 40 mg/dan tokom deset dana, a ako dominiraju znaci septičkog šoka hidrokortizon 3 x 100 mg i.v. do hemodinamske stabilizacije).

*Antikoagulantna terapija:* heparin/LMWH

*Citokinska oluja* (visok nivo IL-6, skok nivoa fibrinogena, D-dimera i CRP-a) – razmotriti primjenu tocilizumab-om.

## **3.10. Uloga porodičnog doktora u pandemiji Covid-19**

Tokom pandemije, uzrokovane SarsCoV-2 virusom, timovi porodične medicine imaju značajnu ulogu u zdravstvenom sistemu. S obzirom da je porodična medicina mjesto prvog kontakta i ulaska pacijenata u zdravstveni sistem, većina pacijenata sa simptomima akutnih respiratornih infekcija i sumnjom na infekciju novim koronavirusom, se javlja u posebno formirane ambulante za pregled pacijenata sa akutnim respiratornim infekcijama (ARI). U ovim ambulantama se obavlja prvi pregled pacijenata, rade laboratorijske analize koje se mogu uraditi na primarnom nivou zdravstvene zaštite (KKS, DKS, AST, ALT, CRP, D-dimer), mjeri tjelesna temperatura bezkontaktnim toplomjerima, uzimaju brisevi za testiranje na prisustvo SarsCoV-2 infekcije, mjeri SaO<sub>2</sub>, krvni pritisak, a ukoliko postoje indikacije radi i rendgen srca i pluća i elektrokardiogram. Na osnovu dobijenih podataka, obavlja se prva trijaža, a pacijenti klasifikuju prema težini kliničke slike. Pacijenti sa blagim kliničkim slikama se upućuju na kućno liječenje i kućnu izolaciju, dok se pacijenti sa srednje teškim, teškim kliničkim slikama i kritično oboljeli upućuju na hospitalizaciju. Rad timova porodične medicine u ARI ambulantama je od ključne važnosti za zdravstveni sistem svake zemlje, jer smanjuje opterećenje bolnica na način da se

blagi slučajevi, kojih je najveći broj, zbrinjavaju na primarnom nivou zdravstvene zaštite, a u bolnice upućuju samo pacijenti sa težim formama bolesti.

Pored zbrinjavanja pacijenata sa akutnim respiratornim infekcijama u ARI i Covid ambulancama, timovi porodične medicine tokom trajanja pandemije pružaju usluge i ostalim, ne-kovid pacijentima. U zavisnosti od epidemiološke situacije, ulazak pacijenata u ambulante se mijenjao, od prijema samo hitnih slučajeva, do prijema svih pacijenata. U svim periodima pandemije, porodični doktori su obezbjeđivali barem minimum zdravstvene zaštite za svoje pacijente. Komunikacija se u periodima "lock-down-a" odvijala skoro isključivo putem telefona, dok se u ostalim periodima pandemije kontakt sa pacijentima odvija i u ordinacijama.

Praćenje i monitoring kovid pozitivnih pacijenata i njihovih kontakata je takođe bio zadatak timova porodične medicine u Republici Srpskoj. Na osnovu podataka, dobijenih od pacijenata u kućnoj izolaciji, procjenjivano je zdravstveno stanje. Pacijenti, kod kojih je tokom kućne izolacije uočena pojava pogoršanja bolesti su upućivani na pregled u Covid ambulantu ili na hospitalizaciju.

Neke zemlje su, tokom pandemije, osim kontakta putem telefona značajno koristile u svojoj praksi moderne tehnologije (telemedicina – skype, email i dr.) putem kojih su ostvarivali kontakt sa pacijentima (35,36).

I pored velikog zalaganja timova porodične medicine tokom aktuelne pandemije, postoji objektivna zabrinutost za kvalitet njege pacijenata sa hroničnim bolestima (kardiovaskularne bolesti, dijabetes i dr). U pojedinim periodima, timovi porodične medicine su radili sa smanjenim kapacitetom, tako da je manji broj pacijenata sa hroničnim bolestima dolazio na preglede. Istovremeno, mnogi pacijenti, oboljeli od hroničnih nezaraznih bolesti, su izbjegavali dolazak u zdravstvene ustanove zbog straha od infekcije, tako da su propuštali svoje redovne kontrole. Rad na prevenciji i promociji zdravlja, koji su važni segmenti rada timova porodične medicine, je u velikoj mjeri onemogućen zbog aktuelne pandemije COVID-19. O problemima tokom pandemije COVID-19, vezano za zbrinjavanje pacijenata sa hroničnim bolestima i rad na prevenciji bolesti i promociji zdravlja izvještavaju i druge evropske zemlje (35, 36).

Pojavom vakcina protiv virusa CarsCoV-2, timovi porodične medicine su aktivno uključeni u proces vakcinacije. Najprije su vakcinisane rizične grupe (zdravstveni radnici, osobe starije od 65 godina, pacijenti sa hroničnim bolestima i dr), a potom je započela masovna vakcinacija građana, koja traje i sada.

Porodična medicina ima važnu ulogu tokom i nakon pandemije jer posjeduje sve infrastrukturne podatke o faktorima rizika kod svojih pacijenata, rizičnim grupama, vrši monitoring pacijenata, obezbjeđuje njegu u skladu sa potrebama pacijenata i detektuje nove slučajeve COVID-19 (35).

## Literatura:

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (pristupljeno 15.08.2021.)
2. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565–74.
3. Škrbić R, Verhaz A, Kovačević P, Travar M, Kovačević T, Pelemiš M, et al. Priručnik za liječenje infekcije izazvane novim virusom korona, četvrto izdanje. Medicinski fakultet. Univerzitet u Banjoj Luci; 2021.
4. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*. 2020;7:6049-57.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13.
6. Tocci G, Paneni F, Palano F, Sciarretta S, Ferrucci A, Kurtz T, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, I.I. Angiotensin, *et al.* Receptor Blockers and Diabetes: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Am J Hypertension*. 2011; 24: 582-90.
7. Devaux CA, Rolain J, Raoult D. ACE2 receptors polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2 hyperthension, multiorgan failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of Microbiology and Infection*. 2020;53:425-35.
8. Giron CC, Laaksonen A, Barroso da Silva FL. On the interactions of the receptor-binding domain of SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 spike proteins with monoclonal antibodies and the receptor ACE2. *Virus Research*. 2020;285.
9. Mahmoud IS, Jarrar YB, Alshaer W, Ismail S. SARS-CoV-2 entry in host cells- multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie*. 2020; 175:93-98.
10. Vaduganathan M, Verdeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-59
11. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13.
12. Valabhajosyula S, Friedman PA, Bell MR. cardiovascular Health in the COVID-19 Era: A Call for Action and Education. *Mayo clin Proc*. 2020;95:1584-88.
13. European Society of Cardiology. Appeals to “stay et home” during COVID-19 do not apply to hearth attacks [www. https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Appeals-to\\_stay-et-home-during-COVID-19-do-not\\_apply-to-hearth-attacks-bis](https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Appeals-to_stay-et-home-during-COVID-19-do-not_apply-to-hearth-attacks-bis). (pristupljeno 21.08.2021.)

14. Garcia S, Albaghdadi MS, Merej PM. et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *Am Coll Cardiol.*2020;75:2871-82.
15. Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al. Put-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med.* 2020: <http://doi.org/10.1056/NEJMc2010418>.
16. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiol.*2020; 5:802.
17. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606.
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lesson from the coronavirus disease 2019(COVID-19) Outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323:1239-42.
19. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, ert al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem lab Med.* 2020; 58:1116-20.
20. Chen L, Hao G. The role of angiotensin-converting enzyme 2 in coronaviruses/influenza viruses and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2020;116: 1932-36.
21. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:558–70.
22. Li D, Chen Y, Jia Y, Tong L, Tong J, Wang W, et al. Sars-CoV-2 –induced immune dysregulation and myocardial injury risk in China: insights from the ERS-COVID-19 study. *Circ Res.*2020;127:397-99.
23. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33.
24. Januzzi JL. American College of Cardiology. Troponin and BNP use in COVID-19. *Cardiology Magazine;* 2020;18.
25. Harrison SL, Buckley B, Rivera-Caravaca JM, Zhang J, Lip G. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. *European Hearth Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes,* June 2021. qcab029.
26. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation.*2020;141(25):2113-16.
27. Stojanović D, Četojević Ž, Dujaković B, Stanetić M, Kovačević-Preradović T, Stanetić B. High-Sensitive Troponin as a Predictive Outcome Factor in COVID-19 Hospitalised Patients: Analysis After One-Year Follow-Up. *Scr Med.* 2021;52:96-103.
28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel corona-virus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.*2020;323(11):1061-69.

29. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med*.2020; 382(24): 2372-74.
30. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-18.
31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*.2020;395(10229):1054-62.
32. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 illness and hearth failure: a missing link? *JACC Hearth Fail*.2020; 8 (6):512-14.
33. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, et al. Right ventricular dilatation in hispitalized patients with COVID-19 infections. *JACC cardiovasc Imaging*.2020; 13(11):2459-61.
34. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–3.
35. Bikdeli B, Mafhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggan E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antitrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll cardiol*.2020;75:2950-73.
36. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous tromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7:(5)e362-e363.
37. Mach B. Primary care management of the coronavirus (COVID-19). *S Afr Fam Pract*.2020;62(1), e5115.
38. Rawaf S, Allen L, Stigler F, Kringos D, Yamamoto HQ, van Weel C. Lesson on the COVID-19 pandemic, for and by primary care professionals worldwide. *Eur J Gen Pract*. 2020; 26:129-133.

## 4. UPOTREBA ANTIBIOTIKA U COVID 19 INFEKCIJI

Doc. dr sc. med. Suzana Savić

### 4.1. Karakteristike virusa SARS-COV-2

Virus SARS-CoV-2 pripada redu *Nidovirales*, porodici *Coronaviridae*, potporodica *Orthocoronavirinae*, red *Betacoronavirales*. Familiju *Coronaviridae* čine virusi sa lipidnim omotačem, jednolančanom pozitivnom ribonukleinskom kiselinom (RNK), a mogu se podijeliti u četiri podgrupe: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), delta ( $\delta$ ) i gama ( $\gamma$ ). Koronavirusi su virusi veličine 50-100nm koji primarno inficiraju ptice i sisare, uključujući čovjeka i šišmiše. Humani koronavirusi (CoV) su prvi put izolovani sredinom 1965. godine kod dobrovoljaca sa prehladom u kulturi humanih embrionalnih ćelija traheje [1-4].

Podaci dostupni iz literature ukazuju da sedam vrsta koronavirusa inficira čovjeka, koje možemo podijeliti u dvije grupe – uobičajene i visokopatogene koronavirusse. U prvu grupu cirkulišućih koronavirusa ubrajaju se HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, te HCoV-HKU1 koji uzrokuju blaže infekcije gornjeg respiratornog trakta i smatraju se uzrokom 10-30% slučajeva obične prehlade (engl. *common cold*) [5-7]. U posljednje dvije decenije su se desila tri izbijanja novih visokopatogenih koronavirusa: SARS-CoV (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*) zabilježen 2002. godine, MERS-CoV (engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) zabilježen 2011. godine i najnoviji SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) otkriven u Kini 2019. godine. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je infekciju izazvanu SARS-CoV-2 nazvala kao COVID-19 (engl. *Coronavirus Disease 2019*) [2, 8-10].

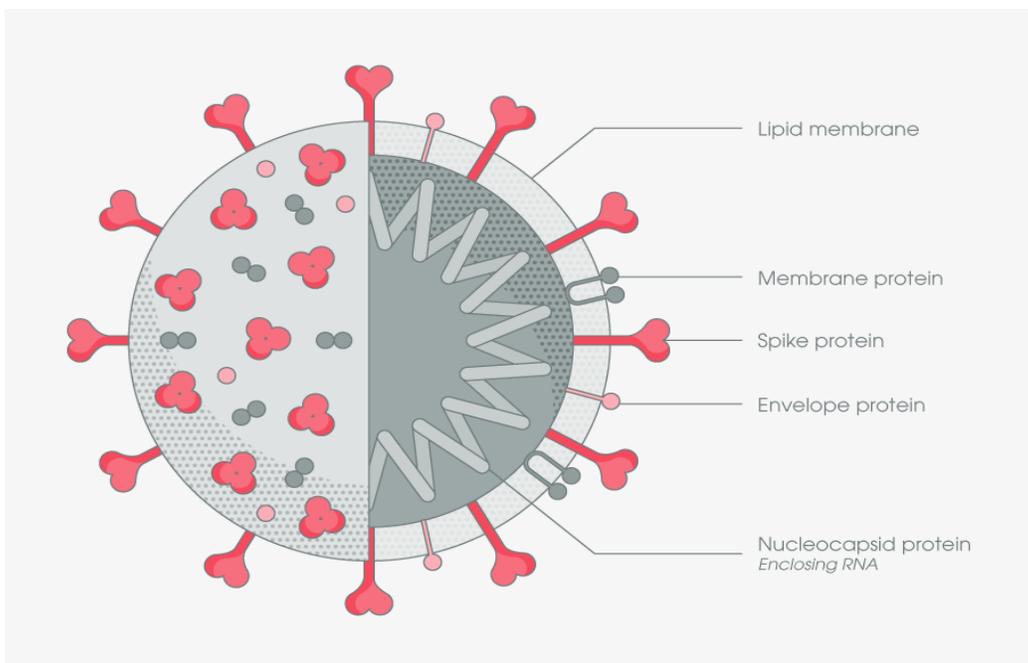
### 4.2. Načini transmisije virusa

Koronavirusi su virusi koji cirkulišu među životinjama, dok neki od njih nakon što pređu sa životinja na čovjeka, mogu da se prenose među ljudima. Šišmiši se smatraju prirodnim domaćinima ili primarnim rezervoarom ovih virusa. Još uvijek nisu u cijelosti poznati načini transmisije ovog virusa, dok je po izbijanju epidemije jasno da je najznačajniji put prenosa sa čovjeka na čovjeka, kao kapljična infekcija prilikom kašljanja, kihanja, govora, kada kapljice infektivne pljuvačke mogu da imaju domet i do dva metra. Zabilježeni su putevi prenosa sa različitih čvrstih površina, kao što su plastika, metal, papir i slično, te preko obuće i odjeće ukoliko se dodirrom prenosi direktno na usta, nos i oči. U literaturi su opisani i slučajevi prelaska ovog virusa u trudnoći sa majke na plod. Pacijenti se smatraju najviše zaraznim u fazi kada nemaju nikakve simptome, a potom kad se razbole. Inkubacioni period nije precizno definisan i iznosi 2-14 dana po izlaganju virusu, u nekim slučajevima i do 28 dana. Najveći broj slučajeva je

zabilježen unutar pet dana nakon infekcije. Duži inkubacioni period ovog virusa doprinosi većoj prenosivosti virusa sa inficirane osobe, kojoj još infekcija nije utvrđena, na njenu okolinu. Povećanje broja zaraženih eksponencijalno povećava i broj “odjednom oboljelih”. Prenos aerosolom je vjerovatan kada je osoba izložena visokoj koncentraciji aerosola koji sadrže virus, tokom dužeg perioda i u relativno zatvorenoj sredini. Također, s obzirom na to da je SARS-CoV-2 izolovan iz stolice i urina, potrebno je posebnu pažnju posvetiti odlaganju otpada sa stolicom i urinom, kako bi se izbjegao direktni kontakt i/ili kontaminacija okoline [11-14].

### 4.3. Građa SARS-CoV-2

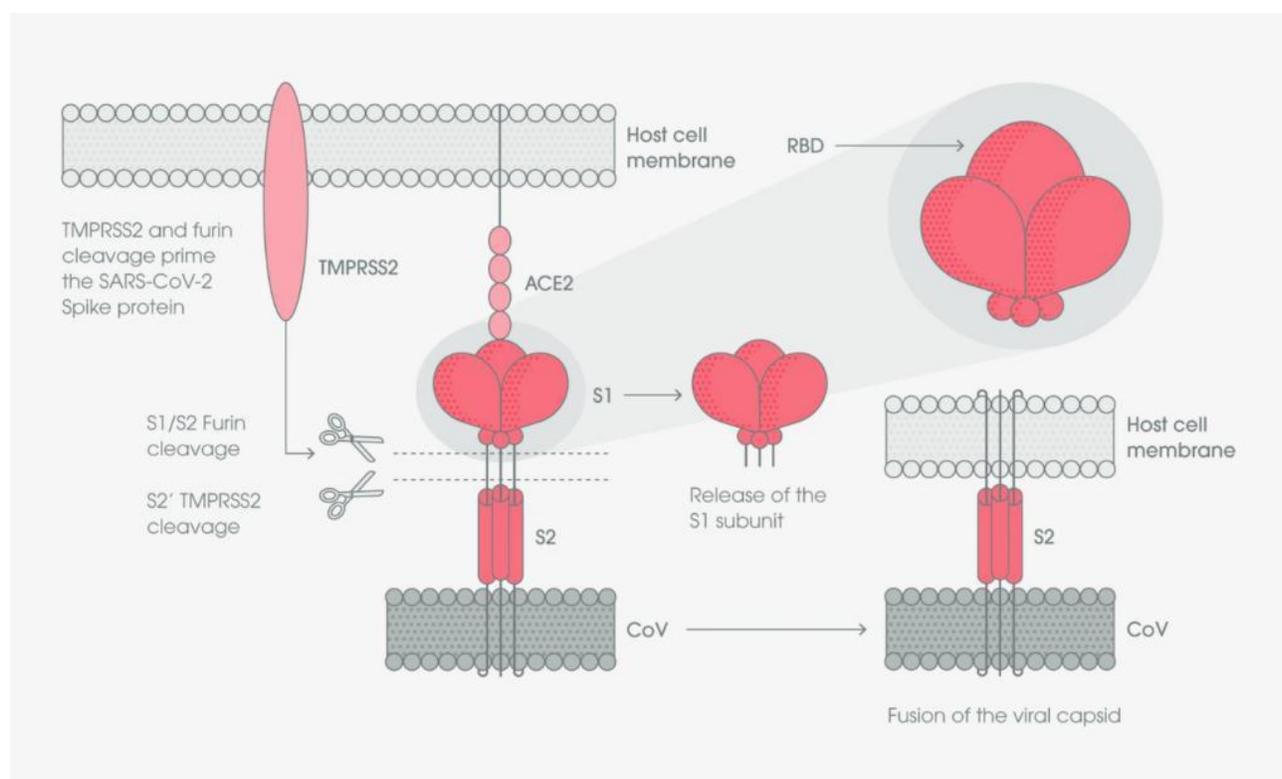
SARS-CoV-2 je, kao i ostali korona virusi, RNK virus čiji nukleokapsid obavlja omotač. U lipidnom dvosloju omotača nalaze se površinski proteini virusa: S protein šiljka (engl. *Spike*), E protein omotača (engl. *Envelope*), M membranski protein (engl. *Membrane*). Od strukturnih proteina u jezgru virusa je N-protein (engl. *Nucleocapsid*), polimerni protein koji obuhvata RNK. Sem strukturnih proteina virusni genom kodira i 16 nestrukturnih proteina među kojima su RNK-zavisna RNK polimeraza (RdRp), enzim za replikaciju virusa, proteaza, proteini koji omogućavaju sklapanje virusa i proteini koji ometaju funkciju interferona (IFN), antivirusnih molekula naših ćelija (Slika1) [1-3].



Slika 1. Građa virusa SARS-CoV-2

#### 4.4. Mehanizam ulaska virusa SARS-CoV-2 u ćeliju i replikacioni ciklus

SARS-CoV-2 u početku ulazi i replikuje se u epitelnim ćelijama gornjih respiratornih puteva tako što se veže za angiotenzin-konvertujući enzim (ACE<sub>2</sub>) na površini ovih ćelija S-proteinom (S-spike), koji ima odlučujuću ulogu vezivanja za receptor za ACE<sub>2</sub>. S-protein se sastoji iz dva domena S1 i S2. S-protein se za ACE<sub>2</sub> vezuje putem RBD (engl. *Receptor-binding domain*), koji je u okviru S1 domena, dok drugi S2 domen posreduje u fuziji virusnog omotača i ćelijske membrane. Da bi SARS-CoV-2 ušao u ćeliju, enzimi vezani za ćelijsku membranu furin i transmembranske serinske proteaze 2 (TMPRSS2) odstranjuju S1 domen, što omogućava fuziju putem S2 domena (Slika 2) [2-5].



Slika 2. Mehanizam ulaska virusa SARS-CoV-2 u ćeliju i replikacijskog ciklusa

Orf1ab je najveći gen kod virusa SARS-CoV-2, koji kodira protein ppl ab i 15 nsps. Prema evolucijskom stablu, SARS-CoV-2 se nalazi blizu SARS-koronavirusa. Virusološka ispitivanja su pokazala da su uočljive varijacije kod SARS-CoV i SARS-CoV-2 prisutne zbog odsustva 8a proteina i fluktuacije u broju aminokiselina u 8b i 3c proteina kod SARS-CoV-2. Navodi se i da je glikoprotein šiljka (S protein) Wuhan koronavirusa modifikovan homolognom rekombinacijom. Glikoprotein šiljka SARS-CoV-2 je mješavina SARS-CoV virusa šišmiša i nepoznatog Beta-CoV. U

fluorescentnoj studiji je potvrđeno da SARS-CoV-2 koristi isti ACE<sub>2</sub> ćelijski receptor i mehanizam za ulazak u ćeliju domaćina koju prethodno koristi SARS-CoV. Mutacija pojedinačnih N501T u SARS-CoV-2 glikoproteinskom proteinu možda je značajno povećala afinitet vezanja za ACE<sub>2</sub> receptor [15-17].

#### 4.5. Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije do 05.08.2021. godine potvrđeno je 200 **COVID**.174.883 slučaja COVID-19 na globalnom nivou, uključujući 4.255.892 smrtna ishoda. Prema regionalnoj distribuciji najveći broj potvrđenih slučajeva 77.904.346 zabilježeno je u Americi, potom u Evropi 60.771.066, Sjeverno-istočnoj Aziji 38.834.151, Istočnom Mediteranu 12.887.451, Africi 5.052.750 i Zapadnom Pacifiku 4.724.355 [18].

#### 4.6. COVID -19

COVID-19 je sistemska, potencijalno teška i po život opasna bolest, pokrenuta infekcijom SARS-CoV-2, koja uključuje imunološke i inflamatorne odgovore, disfunkciju endotelnih ćelija i hiperkoagulantno stanje. Period inkubacije traje od dva do 14 dana, sa medijanom od pet do šest dana. Infekcija može biti asimptomatska ili se prezentovati različitim simptomima koji uključuju blage simptome gornjih disajnih puteva, citokinsku oluju, zatajenje više organa, sepsu i koagulopatiju povezanu sa COVID-19, koja uzrokuje ozbiljne trombotičke komplikacije [19-21]. Najčešći klinički simptomi COVID 19 se odnose na povišenu temperatura i respiratornu simptomatologiju, potom opštu slabost, glavobolju, gubitak čula ukusa i mirisa, dok se rjeđe javljaju digestivnim simptomima (mučnina, proliv, bol u stolaku i slično). Teža klinička slika i potreba intenzivnog liječenja češća je kod osoba starije životne dob i sa komorbiditetnim bolestima.

Pacijenti koji imaju pozitivnu anamnezu kontakta sa COVID-19, bez obzira na rezultate testiranja, da li su testovi pozitivni ili negativni, a imaju blage ili umjerene simptome respiratorne infekcije (kašalj, povišenu tjelesnu temperaturu, kratkoću daha), trebaju se odmah izolovati, liječiti i tretirati kao COVID-19 pozitivne, do konačne potvrde dijagnoze. Važno je naglasiti da veliki broj zaraženih osoba ima asipmtomatsku kliničku sliku. Takve osobe su prenosioci bolesti, te je neophodno pronaći njihove kontakte i testirati ih, u cilju sprečavanja širenja infekcije.

Osobe kojima se RT (*Reverse transcription*) PCR (*Polymerase Chain Reaction* - polimeraza lančana reakcija) metodom potvrdi da su COVID-19 pozitivne, mogu da razviju laku, srednje tešku i tešku kliničku sliku sa znacima akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) [21].

#### **4.6.1. Klinička slika**

*Lakši slučajevi bolesti* - klinički simptomi su blagi po tipu blago povišene temperature, glavobolje, zapušenosti nosa, malaksalosti, gubitka čula mirisa i okusa i nerijetko bolova u mišićima.

*Srednje teški slučajevi bolesti* - kliničku sliku karakteriše febrilnost, osjećaj slabosti, kratkoća daha često praćena kašljem, dok radiološki snimak pluća može ukazivati na početne znakove pneumonije. Otežano disanje sa javlja u prosjeku poslije pet dana od početka prvih simptoma bolesti. Klinička slika starijih i imunokompromitovanih bolesnika se može prezentovati i atipičnim simptomima (dehidracija, sepsa ili plitko disanje). Sveukupno, oko 80% potvrđenih slučajeva COVID-19 infekcije ima blagi do umjereno težak oblik bolesti.

*Teški slučajevi bolesti* - oko 15% oboljelih pacijenata ima tešku kliničku sliku praćenu težim oblikom pneumonije. Ona se karakteriše dosta teškim „otežanim“ disanjem, promjenama koje zahvataju više od polovine pluća unutar prva dva dana od ispoljavanja, respiracijama preko 30 udaha u minuti i saturacijom kiseonika u krvi (SpO<sub>2</sub>) manjom od 90%.

*Akutni respiratorni distres sindrom* - javlja se kao kritično stanje kod oko 5% oboljelih kao komplikacija pneumonije izazvane COVID-19 infekcijom. Radi se o difuznoj inflamaciji plućnog parenhima koja je praćena sa vaskularnom propustljivošću, pojavom infiltrata i gubitkom plućne funkcije. Snimak grudnog koša (radiografija, kompjuterizovana tomografija - CT) pokazuje bilateralne opacifikacije, nepotpuno objašnjenje efuzija u lobusima ili plućima, znakove kolapsa ili nodularne promjene u plućima [2, 20, 21].

#### **4.7. Dijagnoza COVID-19**

Dijagnoza COVID 19 se postavlja na osnovu epidemiološke ankete, kliničke slike i potvrdnog testa na SARS-CoV-2, dok se serološki testovi mogu primjenjivati u kasnijoj fazi. U sklopu rane dijagnoze potrebno je načiniti radiografiju pluća, kiseonični indeks (puls-okimetrija), a po mogućnosti i nivoe citokina u krvi [21].

##### **4.7.1. Dijagnostika SARS-CoV-2 nukleinskom kiselinom**

Virus može da se detektuje iz uzoraka gornjeg i donjeg respiratornog trakta, uključujući nazofaringealni bris, sputum i bronholaveolarni lavat. Dijagnoza se potvrđuje detekcijom genoma SARS-CoV-2 RNK pomoću RT-PCR iz uzoraka dobijenih prvenstveno nazofaringealnim brisom. Uzorak dobijen iz bronhoalveolarnog lavata je najsenzitivniji, ali postoji povećan rizika za zaražavanje zdravstvenog osoblja tokom uzorkovanja, zbog kreiranja aerosola. SARS-CoV-2

može se detektovati u stolici, urinu i krvi, ali sa manjom pouzdanošću u odnosu na respiratorni uzorak. Uzorak je najbolje uzeti tokom prvih dana nakon pojave simptoma, upravo zbog njegove najveće senzitivnosti. Dinamika rasijavanja virusa je različita, jer se on različito dugo zadržava u respiratornom traktu, od dva do 29 dana. Najviše je u upotrebi dijagnostički algoritam detekcije E i RdRp gene genusa *Sarbecovirus* (SARS-CoV, SARS-CoV-2 i betakoronavirus). Oba moraju da budu pozitivna za nastavak algoritma. Naredni korak je detekcija RdRp gena SARS-CoV-2, dok ostali protokoli podrazumijevaju detekciju N gena, nakon čega slijedi potvrda Orf1b.

Brzi antigenski test je preporučan kao skrining kod masovnih testiranja, upravo zbog brzine izvođenja i ne zahtijeva se dodatna oprema. Kod novih testova, koji su validirani CE-IVD oznakom, sentitivnost može da bude približna PCR tehnici (70 do 80%)[21-27].

#### **4.7.2. Serološke analize**

Zbog nedovoljne validacije testova i nedostatka informacija vezanih za imunološki odgovor serološke analize se ne koriste rutinski, kod osoba koje su prebolovale COVID-19. U ranoj fazi bolesti, nije preporuka za njihovu upotrebu, jer se antitijela klase IgM javljaju sedam do 10 dana od početka infekcije, dok se IgG mogu detektovati od 12 dana nakon početka simptoma. Navedeni testovi mogu se koristiti za potvrdu infekcije kod osoba kod kojih su ponavljani molekularni testovi bili negativni [21].

#### **4.7.3. Određivanje indikatora inflamatornog odgovora**

U procjeni kliničkog stanja i toka bolesti od izuzetne važnosti je praćenje indikatora inflamatornog odgovora. Preporučuje se analiza C-reaktivnog proteina (CRP), prokalcitonina, feritina, D-dimera, ukupne subpopulacije limfocita, IL-6, TNF- $\alpha$  i drugih indikatora zapaljenja i imunološkog statusa koji mogu doprinijeti evaluaciji kliničkog napretka, ukazati na kritične tendencije i dati osnov za određivanje strategije liječenja. Većina zaraženih virusom COVID-19 imaju normalan nivo prokalcitonina, sa značajno povećanim CRP-om. Njegovo značajno povećanje proteina ukazuje na mogućnost sekundarne infekcije. Nivo D-dimera značajno je povećan kod teških slučajeva i predstavlja potencijalni faktor rizika za lošiju prognozu. Lošiju prognozu imaju pacijenti sa niskim ukupnim brojem limfocita na početku bolesti, dok se progresivan pad limfocita u perifernoj krvi sreće kod teških pacijenata. Nivo ekspresije IL-6 i IL-10 se značajno povećava kod težih slučajeva, te je važno praćenje njihovih novoa za dalju procjenu rizika od pogoršanja [21].

#### **4.7.4. Radiološke karakteristike pluća kod oboljelih od COVID-19 infekcije**

Radiografija grudnog koša ima veliki značaj u postavljanju dijagnoze COVID-19, ali i praćenju

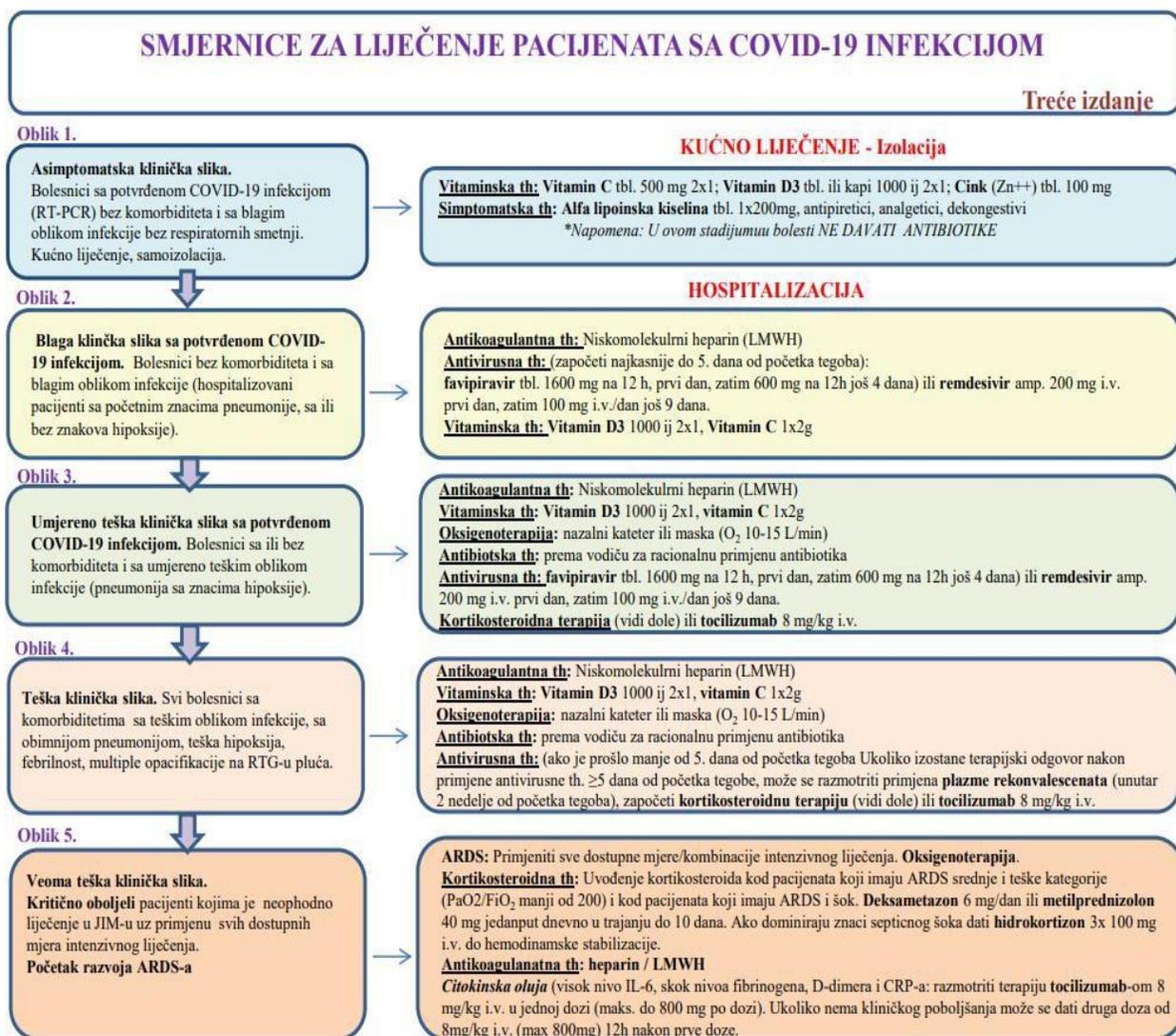
progresije bolesti i uspješnosti liječenja. U ranoj fazi bolesti radiografski se mogu uočiti solitarne ili multifokalne promjene tipa „mliječnog stakla“, najčešće locirane na periferiji plućnog krila, subpleuralno i bilateralno. Potrebno je posebnu pažnju posvetiti bolesnicima kod kojih je patološki proces zahvatio više plućnih režnjeva i sa radiografskim snimkom koja ukazuje na progresiju bolesti [20, 21].

#### **4.8. Terapija COVID 19 infekcije**

Koronavirus je novi virus i postoji malo naučnih dokaza za primjenu farmakoterapije u liječenju oboljelih i ne postoji trenutno nijedan kauzalni lijek čija primjena je odobrena za liječenje oboljelih od COVID-19. Preporuke „Protokol za liječenje COVID 19“ koje je sačinila ekspertska grupa za izradu terapijskih protokola i smjernica za liječenje bolničkih pacijenata sa Covid-19 infekcijom Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske [12], bazirane su na dokazima iz literature koji su dostupni do danas i podložni su promjeni sa generisanjem novih dokaza (slika 3). Iskustvo drugih centara je pokazalo da je neophodno terapiju započeti u ranoj fazi bolesti. Započinjanje terapije u kasnim fazama bolesti nije imalo pozitivan ishod. Osnovni kriterijum za početak terapije je prisutnost znakova zapaljenja pluća uz potvrđeno prisustvo virusa COVID-19 sa RT-PCR testom. Odsustvo pozitivnog testa kod jasne kliničke slike upale pluća ne odlaže primjenu terapije. Pacijenti sa povišenim rizikom su stariji od 60 godina, kao i pacijenti sa komorbiditetima (dijabetes, gojaznost, kardiovaskularna oboljenja, arterijska hipertenzija, hronična bolest plućna, maligniteti i imunodeficijencija). Prije započinjanja terapije potrebno je provjeriti potencijalne interakcije između lijekova za liječenje od Covid-19 na <http://covid19-druginteractions.org/>. Prema dokazima RECOVERY studije dokazana je korist od primjene kortikosteroida (deksametazon 6 mg/dan, 10 dana) u terapiji kritično oboljelih. Rezultati novih kliničkih studija ukazuju da primjena hidrosihlorokina / hlorokina, samostalno ili u kombinaciji sa azitromicinom, ne dovodi do kliničkog poboljšanja kod pacijenata sa COVID-19, te se njihova primjena ne preporučuje. Sve je više kliničkih studija koje potvrđuju efikasnost favipiravira kao potentne antivirusne terapije za blage i srednje teške forme bolesti. Prema nalazima COVACTA studija primjena tocilizumaba kod kritično oboljelih pacijenata je neefikasna. U slučaju citokinske oluje razmotriti primjenu metilprednizolona u dozi od 1 do 2 mg/kg dnevno u trajanju do deset dana. Kod bolesnika koji su u visokom riziku od razvoja tromboembolijskih komplikacija razmotriti uvođenje terapijskih doza heparina. Početna primjena antivirusne terapije (favipiravir, remdesivir) preporučuje se najkasnije u prvih 5 do 7 dana od pojave simptoma, uz radiografski nalaz upale pluća i potrebom za kiseoničkom terapijom. Prva terapijska opcija je favipiravir (oralno), dok je druga opcija remdesivir (parenteralno) [28]. Potrebno je koristiti sve raspoložive lijekove i intervencije koji djeluju sinergistički, čiji se biološki efekti preklapaju, a koji su bezbjedni, raspoloživi i jeftini.

Vitamin C (askorbinska kiselina) ima antiinflamatorne, antioksidativne, imunomodulatorne i antivirusne osobine. Ovaj vitamin ima dokazane sinergističke efekte sa kortikosteroidima, dok je njegovo dejstvo ograničeno kod pacijenata sa respiratornom insuficijencijom. Još uvijek ne postoje uvjerljivi dokazi da neki lijekovi ili suplementi djeluju preventivno u nastanku COVID-19 infekcije, ali primjena vitamin C može biti od koristi, posebno kod osoba stariji od 65 godina i/ili sa komorbiditetima. Preporučuje se njegova primjena u tabletama od 500 mg dva puta dnevno.

Vitamin D ima značajne imunomodulirajuće efekte i preporučuje se njegova primjena od 1000 IU dva puta dnevno, preventivno i u početnoj fazi bolesti. Nizak nivo ovog vitamina je udružen sa povećanim rizikom razvoja virusne infekcije gornjeg respiratornog trakta. Većina starije populacije ima suboptimalne koncentracije vitamina D u organizmu, posebno tokom zimskih mjeseci, te bi njegova profilaktička primjena bila značajna upravo kod ovih osoba.



Slika 3. Smjernice za liječenje pacijenata sa COVID 19 infekcijom

*Cink* (Zn<sup>++</sup>) inhibiše RNK zavisnu RNK polimerazu (replikazu). Hlorokin i hidroksi –hlorokin su snažni zink jonofori koji povećavaju intracelularnu koncentraciju cinka. Preporučuje se u preventivno u početnoj fazi bolesti u tabletama od 100 mg jednom dnevno [21, 29].

*Hlorokin* (hlorokin fosfat) je lijek koji je još od 1949. godine uveden za terapiju malarije, u dozi od 25mg/kg unutar tri dana bez ikakvog monitoringa i neželjenih efekata, uključujući i primjenu kod trudnica. Pokazao je dobru *in vitro* aktivnost protiv COVID-19. Primjena ovog lijeka zahtijeva oprez kod primjene većih kumulativnih doza zbog kardiotoksičnosti, aritmije, neurotoksičnosti i retinopatije. Shodno navedeno primjena hlorokina treba biti ograničena isključivo na bolesnike koji su hospitalizovani. Preporučena doza hlorokina u liječenju COVID-19 infekcije je 500 mg, per os na 12 sati, tokom 10 dana.

*Hidroksihlorokin* (hidroksihlorokin sulfat) je sintetski lijek, koji se primjenjuje od 1955. godine u kontinuiranoj kliničkoj praksi. Predstavnik je klase 4-aminohinolina, zajedno sa sa hlorokinom, što doprinosi njihovom specifičnom farmakokinetičkom ponašanju koji se akumuliraju u lizozomima i endolizozomima. Ova karakteristika se smatra esencijalnom za njihovu biološku aktivnost i mogućnost stupanja u interakcije sa nukleinskim kiselinama. Indikovani su za liječenje ili prevenciju malarije, kao i za liječenje eritematoznog lupusa i reumatoidnog artritisa. Hidroksihlorokin se u nedavno objavljenim člancima i terapijskim smjernicama drugih zemalja pokazao kao potentniji lijek od hlorokina, tako da se mogu primijeniti njegove manje terapijske doze. U terapiji COVID-19 infekcije, postoji nekoliko protokola sa različitim dozama:

Protokol A: 400 mg per os na 12 sati, prvog dana, zatim 200 mg svakih 12 sati još 7 dana;

Protokol B: 200 mg per os na 12 sati, tokom 7 do 10 dana i

Protokol C: 400 mg per os na 12h, tokom pet dana [21, 30-32].

## **Antivirusni lijekovi**

Remdesivir je antivirusni lijek iz grupe nukleotidnih analoga (adenosine) koji se inkorporira u virusnu RNK i sprečava njenu replikaciju. Remdesivir je pokazao obećavajuće rezultate u liječenju oboljelih od COVID-19 infekcije, ali je njegova dostupnost jako ograničena. Lijek je u fazi III kliničkih ispitivanja i za sada se ne nalazi na našem tržištu. U terapiji COVID-19 se primjenjuje u dozi 200 mg, intra venski (i.v.) prvog dana, a zatim 100 mg, i.v. na dan u trajanju dva do 10 dana.

Favipiravir je antivirusni lijek razvijen u Japanu sa aktivnošću protiv mnogih RNK virusa. U eksperimentalnim uslovima ovaj antivirusnik je pokazao izuzetnu aktivnost protiv influenza virusa, virusa Zapadnog Nila, virusa žute groznice, flavirusa, arenavirusa i slično. Klinička testiranja provedena u Kini su pokazala značajnu djelotvornost favipiravira u terapiji COVID-19 infekcije,

tako što skraćuje liječenje blažih oblika bolesti sa 11 na četiri dana, te da je 91.43% pacijenata imalo poboljšanje na CT pluća u poređenju sa kontrolnom grupom. Preporučena doza favipiravira je 1600 mg per os prvi dan, a zatim dva puta 600 mg per os još pet dana.

Lopinavir/ritonavir predstavlja kombinaciju lijekova koja su se prevažno koristila u terapiji HIV infekcije. Do sada nije zabilježena klinička efikasnost ovog lijeka u terapiji COVID-19, te predstavlja sekundarnu opciju, u slučaju kada postoji kontraindikacija za primjenu hidroksihlorokina ili nedostatak drugih antivirusika. U nedavno publikovanoj kliničkoj studiji pokazano je da je oko 50% pacijenata koji su dobijali ovaj lijek imalo ozbiljne neželjene reakcije, dok je 14% pacijenata prekinulo terapiju zbog gastrointestinalnih smetnji (oštećenje jetre). Lijek se primjenjuje u dozi od 400 /100 mg per os na 12 sati, tokom 14 dana [21, 33-36].

*Kortikosteroidi* se prema preporukama SZO ne preporučuju za liječenje oboljelih od COVID-19. Njihova primjena je indikovana u terapiji teško oboljelih sa ARDS-om, koji je udružen sa cirkulatornim šokom, dok je tada potrebno razmotriti njihovu kratkotrajnu upotrebu u cilju sprečavanja citokinske kaskade i daljeg napredovanja bolesti. Preporuka je da se visoke doze glukokortikoida izbjegavaju zbog neželjenih dejstava i komplikacija. Preporučene su inicijalne doze metilprednizolona od 0.75-1.5 mg/kg intravenski jednom dnevno (oko 40mg jednom ili dva puta dnevno). Metilprednizolon u dozama 40 do 80 mg, dva puta dnevno, se može razmatrati za kritične slučajeve. Ukoliko se zdravstveno stanje pacijenta poboljšava, temperatura normalizuje ili se plućne lezije značajno povlače, potrebno je prepoloviti dozu metilprednizolona na tri do pet dana. Oralni metilprednizolon, jednom dnevno, se preporučuje kada se i.v. doza smanji na 20 mg dnevno [21, 37, 38].

### **Imunomodulatorni lijekovi**

Tocilizumab je humanizovano monoklonalno antitijelo protiv interleukin-6 receptora (IL-6R). Interleukin 6 (IL-6) je citokin koji ima važnu ulogu u imunskom odgovoru i koji je inkorporiran u patogenezi mnogih bolesti (autoimune bolesti, multipli mijelom, karcinom prostate). U nekoliko nezavisnih kliničkih studija tocilizumab je primjenjivan u terapiji ARDS-a kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, sa određenim uspjehom, ali ne postoji dovoljno publikovanih rezultata o efikasnosti i sigurnosti primjene ovog lijeka. Može se primjenjivati samostalno ili u kombinaciji sa kortikosteroidima. Odbrena je od strane Agencije za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration* – FDA) dvostruko slijepa randomizovana klinička studija (III faze) sa primjenom tocilizumaba kod onkoloških pacijenata sa teškim oblikom COVID-19 pneumonije.

Interferoni pripadaju grupi proteina koji sintetišu ćelije sisara, ali se mogu sintetisati i upotrebom rekombinacije DNK tehnologije. Postoje tri tipa interferona: alfa, beta i gama. Oni čine grupu lijekova koja utiče na rast ćelija, kao i na regulaciju i modulaciju imunog odgovora. Interferoni ostvaruju svoje dejstvo tako što u ribozomima ćelije domaćina indukuju produkciju enzima koji inhibiraju translaciju virusne informacione RNK u virusne proteine i tako zaustavljaju umnožavanje virusa. Još uvijek su nedostadni klinički dokazi o primjeni interferona beta 1a kod infekcije izazvane SARS-CoV-2 virusom. Interferon beta 1a se primjenjuje nebulizacijom i do sad je primjenjivan u kliničkim studijama kod bolesnika sa drugim oboljenjima pluća (astma) sa značajnim uspjehom [21, 39].

#### Imunoglobulinska terapija

Predstavlja primjena konvalescentne plazme ili hiperimunih imunoglobulina. Opravdanost ovakve terapije je da antitijela pacijenata koji su preboljeli infekciju mogu pomoći kritično oboljelim pacijentima kroz jačanje pasivnog imuniteta. Pasivna antitijela mogu direktno i efektivno da neutrališu patogene i tako smanje štetu na ciljanim organima i blokiraju naknadna imunopatološka oštećenja. Prikupljanje krvne plazme konvalescentata se provodi u Zavodu za transfuzijsku medicinu. Da bi osoba bila donor potrebno je da prođe minimum četiri nedelje nakon oporavka i otpusta iz bolnice i DNK testiranje uzoraka iz donjeg respiratornog trakta mora biti negativno. Nadalje preporučena životna dob donora treba da bude od 18 do 55 godina, tjelesna težina veća od 50 kg za muškarce i 45 kg za žene i minimum sedam dana od primanja posljednje doze kortikosteroida. Indikacije za primjenu konvalescentne plazme su teški ili kritično oboljeli COVID-19 bolesnici sa pozitivnim PCR testom i COVID-19 pacijenti koji nisu teško ili kritično oboljeli, ali su imunodeficientni ili imaju niske vrijednosti antitijela dobijene PCR testiranjem, a imaju tešku i brzu progresiju kliničkog nalaza na plućima. Kontraindikacije za primjenu konvalescentne plazme su alergija na plazmu, natrijum citrate i metilen-plavo, selektivni nedostatak IgA i sistemske autoimune bolesti [21, 40-43].

#### Antitrombolitička profilaksa

Zbog poznate hiperkoagulabilnosti (povišenog rizika od venske, ali i arterijske tromboze) tokom COVID-19 preporučuje se kod svih hospitalizovanih odraslih bolesnika obavezno primjenjivati niskomolekularni heparin (enoksaparin) u preporučenim profilaktičkim dozama, osim ako ne postoji kontraindikacija za njegovu primjenu. Doziranje enoksaparina u odraslih: 4.000 i.j. s.c. (0.4 ml) jednom do dva puta dnevno, zavisno o tjelesnoj težini i drugim rizičnim faktorima. Doziranje enoksaparina u odraslih sa težom bubrežnom disfunkcijom (klirens kreatinina 15-30 ml/minuti): 2.000 i.j. (0.2 ml) s.c. jednom dnevno. Djelotvornost niskomolekularnog heparina može se laboratorijski provjeriti određivanjem anti-Xa. U slučaju nastanka duboke venske

tromboze (DVT) ili plućne embolije (PE), preporučuju se standardne terapijske doze u trajanju od 10 dana: 2 x 100 i.j./kg s.c. Nakon osam dana treba započeti (ako je moguće) primjenu varfarina. Trudnice i dojilje također mogu primati niskomolekularni heparin. U djece se antitrombotična profilaksa preporučuje samo ukoliko postoji visok rizik tromboembolije (kritična bolest, hiperinflamatorno stanje, prethodna tromboembolija).

### **Antipiretici**

Preporučuje se redovna primjena paracetamola četiri do šest puta 500 mg per os kod odraslih bolesnika, a kod djece četiri do šest puta 10-15 mg/kg tjelesne težine (kod visoko febrilnih bolesnika). Efekat antipiretika u COVID-19 je skroman i u takvim slučajevima treba obratiti pažnju na mogući razvoj tzv. citokinske oluje. Ibuprofen je dozvoljeno koristiti, kao antipiretik ili u drugim indikacijama.

### **ACE-inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora**

Bolesnici koji uzimaju ACE-inhibitor ili blokator angiotenzinskog receptora trebaju nastaviti svoju uobičajenu terapiju u jednakim dozama.

### **Antitrombocitni lijekovi**

Bolesnici koji uzimaju antitrombocitne lijekove mogu ih nastaviti uzimati bez promjene.

### **Statini**

Bolesnici koji uzimaju statine trebaju nastaviti liječenje bez promjena.

### **Anksiolitici**

S obzirom na težinu bolesti sa često neizvjesnim ishodom, dugotrajnu hospitalizaciju i izolaciju, odvojenost od porodice, primjena anksiolitika se preporučuje prema procjeni kliničara. Po potrebi konsultuje se psihijatar, posebno kod bolesnika koji već uzimaju psihofarmake.

### **Intravenske infuzije**

Intravensko davanje infuzijskih otopina je inikovano samo kod težih bolesnika koji ne uzimaju dovoljnu količinu tečnosti i hrane. Inače se preporučuje izbjegavati nepotrebno volumno opterećenje [20].

#### 4.9. Racionalna upotreba antibiotika u cilju sprečavanja sekundarne infekcije

Kako je COVID-19 virusna bolest, kod zaraženih asimptomatskih i bolesnika s blagom kliničkom slikom nije preporučena rutinska primjena antibiotika u svrhu prevencije bakterijske infekcije. Potrebno je individualizirati pristup pri antibiotskom liječenju, te se sa njim može započeti kod bolesnika koji imaju:

- ekstenzivne lezije na plućima,
- pretjeranu bronhijalnu sekreciju,
- hronična oboljenja disajnih puteva sa prethodnom istorijom kolonizacije patogena u donjem respiratornom traktu,
- uzimaju glukokortikoide (prednisone) sa dozom od 20 mg i višom, sedam dana.

Antibiotici izbora su hinoloni, cefalosporini 2. i 3. generacije, kombinacije sa inhibitorima  $\beta$ -laktamaze, karbapenemi, linezolid i meropenem. Antibiotska terapija svakako je indikovana u kritično oboljelih i kod mehanički ventiliranih bolesnika [44].

Tokom tretmana, potrebno je kontinuirano pratiti bolesnikove kliničke parametre, simptome, znake i indikatore koji se odnose na kompletnu krvnu sliku, C- reaktivni protein i prokalcitonin. U slučaju promjena simptoma kod pacijenta, potrebno je uraditi kompletnu klinička procjenu pacijenta. Kada se radi o sekundarnaj infekciji, tada je potrebno uzeti uzorak za testiranje pripremom brisa, kultivacijom, DNK, antigena i antitela, da bi se utvrdio infektivni agens u najkraćem mogućem vremenskom okviru.

Empirijska upotreba antibiotika se primijenjuje kod sljedećih stanja:

- učestalo iskašljavanje, tamnija bolja ispljuvka, ispljuvak sa žutim sekretom;
- povišenje tjelesne temperature koje nije uzrokovano pogoršanjem primarne bolesti;
- porast leukocita i/ili neutrofila;
- prokalcitonin  $\geq 0.5$  ng/mL;
- pogoršanje indeksa oksigenacije ili cirkulatorni poremećaj koji nije izazvan virusnom infekcijom;
- druga stanja sumnjivo izazvana bakterijskom infekcijom i
- hemodinamska nestabilnost bolesnika.

Algoritam liječenja pneumonija izazvanih virusom korona, prema Priručniku za liječenje infekcije izazvane novim virusom korona [Škrbić R. i sar], kod kliničke prezentacije tj. potvrđene COVID 19 infekcije sa teškim simptomima, uz prisustvo jednog ili više od navedenog:

- RR  $\geq 30$ /min (odrasli) i RR  $\geq 40$ /min (djeca mlađa od pet godina);
- Saturacija O<sub>2</sub> < 93%;
- Odnos PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300;
- Infiltracija prisutna u > 50% pluća unutar 24-48h,

u suportivnoj terapiji pored vitamina C (1 gram i.v. tri puta na dan), vitamina B kompleksa (i.v. jednom na dan), vitamina D3 (u tabletama ili kapima 1000 ij dva puta na dan) i kiseoničke terapije, potrebno je razmotriti primjenu antibiotika: azitromicin 500 mg jednom dnevno tokom 3 dana [21].

Zbog terapije antibioticima širokog spektra sa/bez kortikosteroida i oslabljenog celularnog imunološkog odgovora, neki COVID-19 bolesnici razvijaju sekundarne gljivične infekcije. Neophodno je uraditi respiratorne mikrobiološke detekcije izlučevina, kao što su bris i kultivacija kod kritično oboljelih pacijenata, kao i pravovremeno obezbeđivanje D-Glukoze (G-test) i GM-testa (galaktoman) krvi ili bronhoalveolarne lavaže za sumnjive pacijente. Neophodno je biti oprezan sa mogućom invazivnom plućnom aspergilozom. Antigljivična terapija koja uključuje vorikonazol, posakonazol ili ehinocandin se koristi u sledećim slučajevima:

- bolesnicima se davao glukokortikoid sedam ili više dana;
- bolesnici sa agranulocitozom;
- bolesnici imaju hroničnu opstruktivnu plućnu bolest ili imaju pozitivan nalaz na aspergillus kulturu u uzorku koji je dobijen iz disajnih puteva;
- bolesnici imaju značajno povećane rezultate galaktomana (GM) testa [21, 44].

Neki COVID-19 pacijenti imaju gastrointestinalne simptome (bolovi u stomaku i dijareja) zbog direktne viralne infekcije crijevne mukoze ili antiviralne i antiinfektivne terapije. Zabilježeno je da dolazi do poremećaja u stomačnom mikroekološkom balansu uz značajnu redukciju crijevnih probiotika: aktobacilus (*Lactobacillus*) i bifidobakterium (*bifidobacterium*). Crijevni mikroekološki disbalans može doprinijeti prenosu /translokaciji bakterija i sekundarne infekcije, te je preporuka da se održava balans crijevne flore i provodi pravilna ishrana [21].

Nacionalni institut Ujedinjenog Kraljevstva za izvrsnost u zdravstvu i njezi (NICE) razvio je smjernicu koja ima za cilj poboljšati propisivanje antibiotika kod pacijenata sa COVID-19, sa popratnom bakterijskom pneumonijom (*Community Acquired Pneumonia - CAP*) ili bolničkom pneumonijom (*Hospital Acquired Pneumonia - HAP*) [45, 46]. U nedostatku bakterijske koinfekcije, antibiotska terapija je kontraindikovana za upalu pluća COVID-19, jer bi bila nedjelotvorna, s obzirom na njenu virusnu etiologiju. Stoga, prema NICE smjernicama, upotrebu antibiotika treba ograničiti samo na liječenje onih situacija u kojima se sumnja ili potvrdi bakterijska koinfekcija pluća. Proces odlučivanja pri odabiru antibiotske terapije trebao bi se temeljiti na kliničkim testovima, kao što su mikrobiološki testovi, snimanje grudnog koša, kompletna krvna slika, testovi urina na Legionelu i pneumokokne antigene.

Za liječenje teške bakterijske pneumonije (CAP) kod pacijenata sa COVID-19, NICE smjernice sugeriraju upotrebu klaritromicina, među makrolidnim antibioticima, zajedno sa koamoksiklavom, oralno ili intravenski, ili u kombinaciji sa cefuroksimom.

Utvrđeno je da se klinička djelotvornost i broj nuspojava azitromicina ne razlikuju značajno od klaritromicina kod odraslih pacijenata sa CAP-om niske do umjerene težine [45, 47], dok se azitromicin ne preporučuje za liječenje CAP-a ili HAP u smjernicama NICE, jer bi njegov dugi poluživot mogao povećati rizik od antibakterijske rezistencije [45,48]. Međutim, u smjernici koju su predložili Američko torakalno društvo (ATS) i Društvo za zarazne bolesti (IDS) o liječenju bakterijskog CAP-a u pacijenata sa COVID-19 antibiotski makrolidi se preporučuju kao prva linija terapije u kombinaciji sa  $\beta$ -laktamima u niskim dozama, kod rizičnih pacijenata, a indikovani su i azitromicin i klaritromicin [45,49].

Prema smjernicama NICE-a, antibiotska terapija treba biti ograničena samo na pacijente s COVID-19 kod kojih se sumnja ili potvrdi bakterijska koinfekcija [45,46]

Sindrom oslobađanja citokina poznat kao citokinska oluja, predstavlja glavni pokretač mortaliteta od COVID-19. Predloženo je nekoliko lijekova sa imunomodulacijskom aktivnošću kao potencijalni agensi koji se mogu primjeniti za liječenje pacijenata sa COVID-19 [45, 50]. Imunomodulacijski učinak azitromicina pronađen je u mnogim eksperimentalnim studijama [45, 51-53]. Pokazano je da u ćelijama sisavaca azitromicin utiče na intraćelijsku mitogen aktiviranu protein kinazu (MAPK), posebno na vanćelijske signalno regulirane kinaze 1/2 (ERK1/2) i na put NF- $\kappa$ B niže od ERK. Budući da su ti putevi uključeni u mnoge ćelijske funkcije, uključujući upalnu proizvodnju citokina, ćelijska proliferaciju i lučenje mucina, efekti na ERK1/2 i NF- $\kappa$ B mogu objasniti većinu prijavljenih imunomodulacijskih efekata makrolida [45, 51]. Zbog ovih imunomodulacijskih efekata, azitromicin se pokazao djelotvornijim u liječenju nekoliko hroničnih plućnih bolesti, poput cistične fibroze (CF), non-CF bronhiektazije, hronične opstruktivne plućne bolesti, hroničnog rinosinitisa, sepse i difuznog panbronholitisa [45, 51, 52].

Pretklinička istraživanja otkrila su da ovaj makrolidni antibiotik (azitromicin) može imati antivirusno djelovanje protiv virusa Zika, rinovirusa i virusa ebole [45, 54-57], dok njegovi antivirusni efekti kod pacijenata s COVID-19 još nisu dokazani. Kliničke studije o upotrebi azitromicina kod pacijenata s upalom pluća uzrokovanom respiratornim virusima imale su različite nalaze. U multicentričnom, otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju provedenom među pacijentima sa influencom A, kombinovna terapija osteltamivir plus azitromicin (2 g/dan, s produženim oslobađanjem) bila je povezana s poboljšanjem nekih simptoma povezanih s gripom, ali bez razlike u nivoima upalnih citokina [45, 58]. Postoje i ograničeni dokazi o korisnosti azitromicina kod virusnih infekcija koje su slične infekciji COVID-19. Retrospektivna kohortna studija provedena u 14 bolnica u pet gradova Saudijske Arabije od

2012. do 2018. godine [59] pokazala je da je kod 349 pacijenata s laboratorijski potvrđenim bliskoistočnim respiratornim sindromom (MERS) uzrokovan koronavirusom sličnim SARS-u COV-2, liječenje makrolidima (97 pacijenata liječenih azitromicinom, 28 liječenih klaritromicinom i 22 liječenih eritromicinom) nije bilo povezano sa smanjenjem mortaliteta od 90 dana ili poboljšanje klirensa MERS-CoV RNA. Do danas nema čvrstih dokaza o djelotvornosti azitromicina (plus hidroksiklorokin/hlorokin) za COVID-19, samostalno ili u kombinaciji, čak ni za liječenje virusnih infekcija sličnih SARS-CoV-2.

Glavni klinički „dokazi“ koji se odnose na dobrobit azitromicina sa ili bez hidroksihlorokina ili hlorokina u infekciji COVID-19 potiču iz otvorenog ne randomiziranog ispitivanja u Francuskoj koje je uključilo 42 hospitalizovane osobe sa COVID-19 tokom 14 dana. Pacijenti su liječeni hidroksihlorokinom 600 mg dnevno sa dodatkom azitromicina (500 mg prvog dana, nakon čega 250 mg dnevno sljedeća 4 dana) kod šest pacijenata kako bi se spriječila bakterijska superinfekcija. Istraživači su otkrili da 6. dana nakon upisa 100% pacijenata liječenih hidroksiklorokinom i azitromicinom (n = 6) nije imalo detektabilno virusno opterećenje, u poređenju sa 57,1% kod pacijenata liječenih monoterapijom hidroksiklorokinom (n = 14) i 12,5% u kontrolna grupa (n = 16) (p <0,001). U ovom dokumentu postoji nekoliko metodoloških pitanja koja su detaljno opisana na drugom mjestu, uključujući loše izvještavanje, nedostajuće podatke o PCR -u i neopravdano isključivanje pacijenata sa klinički važnim ishodima [60]. Ova ograničenja kritično utiču na kvalitetu ove studije, pa pouzdanost dobijenih rezultata dovodi u pitanje. Kontradiktorni nalaz objavljen je u nedavnoj maloj francuskoj studiji na jedanaest pacijenata sa COVID-19 koji su liječeni hidroksihlorokinom i azitromicinom, u istoj dozi koju su koristili Gautret [60] i saradnici. Od ovih 11 pacijenata, jedan je umro, dva su prebačena na intenzivnu njegu, a jedan je produžio QT interval i prekinuo liječenje. Do kraja studije, osam pacijenata (73%) je i dalje bilo pozitivno na SARS-CoV-2, pet do šest dana nakon početka liječenja [61]. Kao i ispitivanje Gautret i saradnika i ovo je ispitivanje bilo ograničeno vrlo malom populacijom i nedostatkom randomizacije.

Nedavna opservacijska studija također je izazvala zabrinutost u pogledu koristi hidroksihlorokin/hlorokina, koji se koristi sam ili sa makrolidom, kod pacijenata sa COVID-19. Jedno je istraživanje obuhvatilo 1438 hospitaliziranih pacijenata s dijagnozom COVID-19. Od toga, 735 (51,1%) je dobilo hidroksihlorokin i azitromicin, 271 (18,8%) je primilo samo hidroksihlorokin, 211 (14,7%) je dobilo samo azitromicin, a 221 (15,4%) je bilo na drugim lijekovima. Prilagođene statističke analize nisu pokazale značajne razlike u mortalitetu u bolnici za pacijente koji su primali hidroksihlorokin plus azitromicin, samo hidroksihlorokin ili samo azitromicin, u poređenju sa pacijentima koji nisu primali niti jedan lijek [62]. Prema dostupnim podacima velikih naučnih društava, agencije za regulaciju lijekova i organizacije za javno zdravstvo nisu preporučivale upotrebu azitromicina u COVID-19. Na primjer, WHO i Evropska medicinska agencija (*The European Medicines Agency* - EMA) nisu izdale nikakvu izjavu o

sigurnosti i djelotvornosti ove kombinacije u infekciji COVID-19. Talijanska agencija za lijekove (*The Agency The Italian Medicines Agency - AIFA*) izjavila je da se ne preporučuje upotreba azitromicina, samog ili u kombinaciji s hidroklorokinom/hlorokinom, za liječenje pacijenata oboljelih od COVID-19, osim ako se ne pojave bakterijske superinfekcije [63]. Do sada je u toku oko 20 kliničkih ispitivanja u vezi sa upotrebom azitromicina, samog ili u kombinaciji sa drugim lijekovima, za COVID-19, registrovanih na kliničkim stranicama.

Kliničke studije sugerišu da azitromicin ne mijenja rizik od srčanih događaja, što je pokazano u dva randomizovana kontrolisana ispitivanja koja su procjenjivala djelotvornost terapije antibioticima sa azitromicinom za sekundarnu prevenciju koronarnih događaja [64]. Ovi su rezultati dodatno potvrđeni dvjema meta-analizama randomiziranih kliničkih ispitivanja koja pokazuju da azitromicin nije bio značajno povezan ni sa smanjenjem učestalosti ponavljajućih srčanih događaja [65], niti s povećanim rizikom od mortaliteta ili kardiovaskularnih događaja u pacijenata s koronarnom arterijskom bolesti [66]. Međutim, postoji nekoliko izvještaja o slučajevima koji opisuju produženje QT-intervalu [67-69], TdP [70-72] i polimorfnu ventrikularnu tahikardiju [73] tokom liječenja azitromicinom. Ovi proaritmogeni učinci su farmakološki vjerojatni [74].

Nema jasnih dokaza da azitromicin može imati korisne učinke na COVID-19 osim antibakterijskog djelovanja u bakterijskoj superinfekciji. Kod infekcije COVID-19, empirijsku antibiotsku terapiju širokog spektra treba izabrati samo za liječenje superinfekcije, po mogućnosti na temelju smjernica za liječenje CAP-a iz naučnih društava, koja nikada ne preporučuju samo upotrebu makrolida kao liječenje prve linije. Iako je aritmogeni potencijal azitromicina niži u poređenju sa drugim makrolidima ili drugim antibakterijskim lijekovima, poput fluorohinolona, upotreba lijekova s čak niskim rizikom od aritmije s drugim potencijalno produženim QT lijekovima, poput hidroklorokina/hlorokina, zahtijeva pažljivo praćenje elektrokardiograma. Ako to nije moguće, što može biti slučaj u ambulantnim uslovima, mora se razmotriti detaljna procjena potencijalnih faktora rizika za aritmiju sa krajnjim ciljem da se pažljivo odmijere rizici u odnosu na prednosti različitih antibiotika za liječenje bakterijske superinfekcije u COVID-19 pacijenata [45].

## Literatura:

1. Zhao J, Cui W, Tian B. The Potential Intermediate Hosts for SARS-CoV-2. *Front Microbiol.* 2020; 11:2400. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.580137>
2. Porčić S. Značaj antikoagulantne terapije u liječenju oboljelih od Covid-19. [diplomski rad]. Medicinski fakultet, Univerziteta u Banjoj Luci. Banja Luka; 2021.

3. Leon-Rodriguez Sgd et al. SARS-CoV-2: previous coronaviruses, immune response, and development of vaccines. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2020;77:252–61. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462020000500252&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462020000500252&nrm=iso)
4. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*. 2020 Sep;295(37):12910–34.
5. Pellicori P, Doolub G, Wong CM, Lee KS, Mangion K, Ahmad M, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2021 Apr 5];(3). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013879>
6. Ghasemnejad-Berenji M, Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary. *Drug Res (Stuttg)*. 2021;71(3):166–70.
7. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 Oct 16;S0735-6757(20)30908-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268238>
8. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* [Internet]. 2020;136(4):489–500. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120618675>
9. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Oct 1;4(7):1178–91. Available from: <https://doi.org/10.1002/rth2.12439>
10. Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan M-P, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost* [Internet]. 2020/09/13. 2020 Dec;120(12):1597–628. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920811>
11. Meini S, Zanichelli A, Sbrojavacca R, Luri F, Roberts AT, Suffritti C, et al. Understanding the Pathophysiology of COVID-19: Could the Contact System Be the Key? *Front Immunol* [Internet]. 2020 Aug 11;11:2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849666>
12. [https://vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/Prirucnik\\_za\\_lijecenje\\_.pd](https://vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/Prirucnik_za_lijecenje_.pd) [Posjećen 20.08.2021].

13. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020; 25. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
14. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients [Letter]. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1177-1179. doi:10.1056/NEJMc200173
15. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 18;382(19):1787–99. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
16. Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, Yamamoto A, Omoto S, Baba K, et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res* [Internet]. 2018;160:109–17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354218303632>
17. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2009;7(3):226–36. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrmicro 2090>
18. <https://covid19.who.int/> [cited 2021 Avg 20].
19. De León-Rodríguez SG, Hernández-Rico B, Olmo-Vázquez G Del, Cruz-Dávalos I, Bonifaz LC. Sars-cov-2: Previous coronaviruses, immune response, and development of vaccines. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(5):252–61.
20. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19). Vol. 2019. 2020.
21. Škrbić R, Verhaz A, Kvačević P, Travar M, Kovačević T, Pelemiš M, Gajić O, Vujnović S, Aćimović J. Priručnik za liječenje infekcije izazvane novim virusom korona. Banja Luka: Medicinski fakultet; 2020.
22. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021 Jun 1;9(6):622–42. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00218-6)
23. Medicine TLR. COVID-19 pathophysiology: looking beyond acute disease. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021 Jun 1;9(6):545. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00242-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00242-3)
24. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2021 Jun 6; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)

25. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb 25;323(8):707–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>
26. Qin Y-Y, Zhou Y-H, Lu Y-Q, Sun F, Yang S, Harypursat V, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe coronavirus disease 2019: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020;133(9). Available from: [https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/05050/Effectiveness\\_of\\_glucocorticoid\\_therapy\\_in.12.aspx](https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/05050/Effectiveness_of_glucocorticoid_therapy_in.12.aspx)
27. Yazdany J, Kim AHJ. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Mar 31;172(11):754–5. Available from: <https://doi.org/10.7326/M20-1334>
28. <https://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/Kratki%20protokol%20za%20COVID-19.pdf> [Posjećeno 20.08.2021].
29. Liang T (Ed). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Zhejiang University School of Medicine, March 2020. <http://www.zju.edu.cn/english/2020/0323/c19573a1987520/page.htm>
30. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155–166.
31. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>, dostupno na: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2.full.pdf>
32. Chen J, Liu D, Liu L, Liu, P. et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Science)* 2020; 49
33. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis*. Published online March 5, 2020. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101615
34. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
35. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(7):449–63.
36. Mentré F, Taburet AM, Guedj J, et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):150–1.

37. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-67.
38. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99.
39. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *chinaXiv*. Preprint posted March 5, 2020. doi:10.12074/202003.00026
40. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398-400.
41. Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):676-8.
42. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus*. 2015;4:709.
43. Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. Published online March 21, 2020. doi:10.1093/ofid/ofaa102
44. Priručnik za prevenciju i liječenje COVID-19. Specijalizanti Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Zagreb. Dostupno na: [Prirucnik.hr.pdf](http://Prirucnik.hr.pdf) ([mcp.gov.ba](http://mcp.gov.ba))
45. Sultana J, Cutroneo PM, et al. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines *Drug Saf*. 2020 Jul 21 : 1–8. doi: [10.1007/s40264-020-00976-7](https://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7)
46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital [Internet]. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>. Accessed 1 July 2020.
47. Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJM, Kochen MM, Rohde GGU, Bjerre LM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):CD002109. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing [Internet]. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138>. Accessed 1 July 2020
49. Metlay JP, Waterer GW. Treatment of community-acquired pneumonia during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Ann Intern Med*. 2019;2020:M20–M2189. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

50. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):590–615. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Cramer CL, Patterson A, Alchakaki A, Soubani AO. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med*. 2017;129:493–499. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Parnham MJ, Haber VE, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014;143:225–245. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivir Antiretrovir*. 2018;10:6–11. [[Google Scholar](#)]
55. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:14408–14413. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, et al. Evaluation of Ebola virus inhibitors for drug repurposing. *ACS Infect Dis*. 2015;1(7):317–326. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J*. 2010;36(3):646–654. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Kakeya H, Seki M, Izumikawa K, Kosai K, Morinaga Y, Kurihara S, et al. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: a multicenter, open-label, randomized study. *PLoS One*. 2014;9:1–10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sindi AA, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis*. 2019;81:184–190. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

61. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Méd Mal Infect.* 2020;50(4):384. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* 2020;12203:1–10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Italian Medicines Agency (AIFA). Hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 adult patients. 2020. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/idrossiclorochina1-002\\_01.04.2020.pdf/5d35dbb6-c9e7-1e17-8798-92952512fdcc](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/idrossiclorochina1-002_01.04.2020.pdf/5d35dbb6-c9e7-1e17-8798-92952512fdcc). Accessed 1 July 2020.
64. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med.* 2005;352:1637–1645. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Baker WL, Couch KA. Azithromycin for the secondary prevention of coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Heal Pharm.* 2007;64:830–836. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Almalki ZS, Guo JJ. Cardiovascular events and safety outcomes associated with azithromycin. *Am Heal Drug Benefits.* 2014;7(6):318–328. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Matsunaga N, Oki Y, Prigollini A. A case of QT-interval prolongation precipitated by azithromycin. *N Z Med J.* 2003;116(1185):U666. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Samarendra P, Kumari S, Evans SJ, Sacchi TJ, Navarro V. QT prolongation associated with azithromycin/amiodarone combination. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(10):1572–1574. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Russo V, Puzio GF, Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. *Gazz Medica Ital Arch per le Sci Mediche.* 2006;77(1):30–32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Arellano-Rodrigo E, García A, Mont L, Roqué M. Torsade de pointes and cardiorespiratory arrest induced by azithromycin in a patient with congenital long QT syndrome. *Med Clin (Barc).* 2001;117:118–119. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, Fisher JD. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol.* 2007;18(3):243–246. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

72. Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin Chen C. Azithromycin-induced torsade de pointes. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(12):1579–1582. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Kim MH, Berkowitz C, Trohman RG. Polymorphic ventricular tachycardia with a normal QT interval following azithromycin. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(11):1221–1222. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T, et al. Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(4):e003560. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

## 5. NERACIONALNA UPOTREBA ANTIBIOTIKA

*Prof. dr Zaim Jatić*

### 5.1. Antibiotici

Antibiotici predstavljaju historijski jednu od najvažnijih grupa lijekova i smatra se da su svakoj osobi prosječno produžili životni vijek za 10 godina. Približno 17 miliona osoba umre godišnje zbog bakterijskih infekcija. Pored antivirusa, antimikotika, antihelmintika i antiprotozoalnih lijekova antibiotici spadaju u antiinfektivne lijekove, odnosno lijekove koji sprječavaju infekcije. Danas postoji više od 5000 različitih antibiotika koji se obično svrstavaju u različite grupe na osnovu hemijske strukture.

**Tabela 1. Grupe antibiotika na osnovu hemijske strukture**

Grupa	Predstavnici
Beta-laktami Penicilini	Penicilin V, penicilin G (benzatin, prokain), amoksisilin, amoksisilin/klavulant, ampicilin, ampicilin/sulbaktam, penicilini optorni na beta laktamazu (nafcilin, oksacilin, dikloksacilin, kloksacilin), širokospetni penicilini (piperacilin, piperacilin/tazobaktam, tikarcilin, ticarcillin/klavulant)
Beta-laktami Cefalosporini	1. generacija: cefazolin, cefaleksin; 2. Generacija: cefaklor, cefoksitin; cefuroksim; 3. Generacija: cefiksim, cefoperazon, cefotaksim, ceftriakson, ceftibuten; 4. Generacija: cefepim, cefpiron
Ostali betalaktami	Karbapenemi, imipenem, meropenem, aztreonam
Aminoglikozidi	Gentamicin, neomicin, amikacin, tobramicin, streptomycin
Tetraciklini	Doksiciklin, demeklociklin, evavaciklin, minociklin, tetraciklin
Amfenikoli	Hloramfenikol, timafenikol, azidamfenikol, florfenikol
Makrolidi	Eritromicin, klaritromicin, azitromicin, midekamicin, roksitromicin, telitromicin
Glikopeptidi	Vankomicin, teikoplanion, telavancin, dalbavancin, oritavancin
Sulfonamidi i trimetoprim	Sulfacetamid, sulfametoksazol, sulfadiazine, sulfanilamide, sulfadoksin, sulfasalazin, sulfametizol, sulfisoksazol, sulfametoksazol/trimetoprim
Kinoloni/fluorokinolini	1.generacija: nalidiksična kiselina; 2. generacija: ofloksacin, ciprofloksacin, norfloksacin, levofloksacin, 3. generacija: gatifloksacin; 4. generacija: moksifloksacin, gemifloksacin
Linkozamidi	Klindamicin
Oksazolidinoni	Linezolid
Streptogramini	Kvinupristin/dalfopristin
Ketolidi	Telitromicin
Polipeptidi	Bacitracin, polimiksin B i polimiksin E (kolistin)
Rifamicini	Rifampicin, rifaksim i rifabutin
Lipopeptidi	Daptomicin, arilomicin, malcidini A i B
Fusidani	Fusidinska kiselina, helvolinska kiselina helvolic

Pored podjele na osnovu hemijske strukture antibiotici se dijele i na osnovu mehanizma djelovanja, spektra djelovanja, učinka na bakterije i po porijeklu.

Podjela antibiotika na osnovu mehanizma djelovanja je prikazana u tabeli 2.

**Tabela 2. Podjela antibiotika na osnovu mehanizma djelovanja**

Mjesto djelovanje u bakterijama	Hemijske grupe antibiotika
Sinteza ćelijskog zida	Betalaktamski antibiotici Vankomicin Bacitracin Azatreonam
Sinteza citoplazmatske membrane	Polimiksini
Sinteza proteina u ribozomima	Aminoglikozidi Makrolidi Tetraciklini Hloramfenikol Klindamicin Linezolid Streptogramini
Sinteza nukleinskih kiselina	Sinteza DNA Fluorokinoloni Metronidazol Sinteza RNA Rifampin Aktinomicin D
Sinteza folne kiseline	Sulfonamidi Trimetoprim
Sinteza mikolične kiseline	Izoniazid

Na osnovu učinka u laboratorijskim uslovima, antibiotici se dijele na one koji ubijaju bakterije (**baktericidne**) i one koji sprječavaju dijeljenje bakterija (**bakteriostatske**). Baktericidni antibiotici su betalaktami, metronidazol, vankomicin, monobaktami, karbapenem, fluorokinolini, nitrofurantion, lipopeptidi, sulofmetoksazol/trimetoprim. Bakteriostatici su tetraciklini, sulfonamidi, spektinomycin, trimetoprim, hloramfenikol, makrolidi i linkozamidi. Za uspješno djelovanje bakteriostatika mora biti očuvan imuni sistem domaćina. Međutim ne postoje jasni dokazi da baktericidni antibiotici imaju statistički bolje ishode kod liječenja većine infekcija.

Spektar djelovanja je veoma važna osobina svakog antibiotika. Na osnovu spektra djelovanja antibiotici se dijele na dvije grupe:

- **Antibiotici uskog spektra** (djeluju samo na gram pozitivne ili na gram negativne bakterije)
- **Antibiotici širokog spektra** (djeluju i na gram pozitivne i gram negativne bakterije).

Prema porijeklu antibiotici se dijele na **prirodne** (iz bakterija i gljivica) i **sintetske**. Najveći broj antibiotika je porijeklom iz bakterija (npr. aminoglikozidi, tetraciklini, makrolidi, monobaktami). Penicilini, cefalosporini i fusidinska kiselina su najpoznatiji predstavnici antibiotika porijeklom iz gljivica. Sintetski antibiotici su, između ostalih, sulfonamidi, nitrofurani, oksazolidinoni i (fluoro)kinolini.

## 5.2. Neracionalna upotreba antibiotika

Sve brži nastanak rezistencije na antibiotike smanjuje učinak antibiotika kao najisplativijih lijekova koji spašavaju živote i doprinose produženju životnog vijeka i u kombinaciji sa nedostatkom razvoja novih lijekova iz ove grupe predstavljaju globalnu prijetnju po zdravlje.

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1985. godine, lijekovi se racionalno koriste "kada pacijenti primaju odgovarajuće lijekove, za odgovarajuće indikacije, u dozama koje zadovoljavaju njihove individualne potrebe, u odgovarajućem vremenskom razdoblju, po najnižoj cijeni za njih i društvu i s odgovarajućim informacijama." Neracionalna ili nepotrebna upotreba lijekova javlja se kada jedan ili više ovih uslova nije ispunjen.

U svijetu je više od 50% svih lijekova propisano, izdano ili se prodaje na neodgovarajući način, dok 50% pacijenata ne uzima te lijekove ispravno. Uobičajene vrste neracionalne upotrebe lijekova prema SZO su:

- upotreba previše lijekova po pacijentu (polifarmacija),
- neodgovarajuća upotreba antibiotika, često u neodgovarajućim dozama, za ne-bakterijske infekcije,
- prekomjerna upotreba injekcija kada su dostupni peroralni lijekovi koji prikladniji,
- propuštanje propisivanja lijekova u skladu s kliničkim smjernicama i
- neprikladno samoliječenje, često lijekovima koji se izdaju samo na ljekarski recept.

U Europskoj uniji trenutno godišnje umire 25 hiljada osoba zbog antibiotske rezistencije sa troškovima oko 1,5 biliona eura. Predviđa se da će kumulativni troškovi zbog rezistencije u Europskoj uniji porasti do 2050. godine na 2,9 triliona eura.

Stepen propisivanja antibiotika u svijetu je veoma različit. U Europi vodeća zemlja po broju propisanih definisanih dnevnih doza (DDD) antibiotika izvan bolnice na hiljadu stanovnika dnevno (TID) je Grčka sa 36,6 DDD/TID, a najmanje se antibiotici propisuju u Holandiji 10,4

DDD/TID. Prema Agenciji za lijekove i medicinska sredstva, Bosna i Hercegovina se nalazi u sredini liste po potrošnji antibiotika u Europi sa potrošnjom od 20 DDD/TID u 2016. godini.

U bolnicama se propisuje 10-20% svih propisanih antibiotika ali je njihova uloga u nastanku rezistencije veoma značajna jer se u bolnicama propisuju antibiotici zadnjeg izbora poput karbapenema i polimiksina.

Neracionalna upotreba antibiotika, pored toga što je glavni faktor za nastanak bakterijske rezistencije, povećava mogućnost za oportunističke infekcije gljivicama (*Candida albicans*) ili drugim bakterijama (*Clostridium difficile* gastroenteritis).

Svaki antibiotik ima i značajne neželjene efekte. Jedan od neželjenih efekata koji ostaje skriven na molekularnom nivou je oštećenje funkcije mitohondrija. One su "elektrana" ćelije u kojoj se stvara adenzin trifosfat (ATP), odgovorne su za mehanizam apoptoze i služe kao "centar za komunikaciju" u procesu imunog odgovora ćelije pri susretu sa virusima i bakterijama. Nepravilna funkcija mitohondrija vodi do oslabljenog imuniteta što može biti pogubno kod osoba sa teškim oblicima infektivnih bolesti.

### **5.2.1. Razlozi za neracionalnu upotrebu antibiotika**

Razlozi za neracionalnu upotrebu antibiotika se mogu podijeliti u tri grupe.

#### **A. Javnost**

##### **Nedostatak znanja i svjesnosti**

Brojna istraživanja pokazuju da ne postoji dovoljno znanje i svjesnost o upotrebi antibiotika, bakterijskoj rezistenciji, razlikama između bakterijske i virusne infekcije. Najveći stepen neracionalne upotrebe antibiotika i bakterijske rezistencije je u zemljama u kojima je najniži nivo znanja i svjesnosti o ovom problemu. McNulty sa saradnicima nalazi 2017. godine u Ujedinjenom Kraljevstvu da 43% osoba koje su u posljednjoj godini imali infekciju i terapiju sa antibioticima izjavljuje da nisu dobili nikakve informacije o antibioticima.

##### **Dostupnost antibiotika bez ljekarskog recepta**

Dostupnost antibiotika bez ljekarskog recepta je direktni pokazatelj neracionalne upotrebe antibiotika jer se ova grupa lijekova koristi bez odgovarajuće dijagnostike i dijagnoze. U zemljama Evropske unije postoji različit procent pacijenata koji su kupili antibiotik bez ljekarskog recepta od 2% u Švedskoj do 21% u Grčkoj. Iz ove statistike su izuzeti antibiotici koji se nalaze u raznim formulacijama lijekova koji se koriste za bolesti očiju, ušiju i kože a koji se u

većini zemalja nalaze na listi lijekova koji se uzimaju bez ljekarskog recepta (engl. *over the counter* – OTC). Novi narastajući problemi upotrebe antibiotika su vezani za internet. Prvi problem je online prodaja antibiotika od strane firmi koji se ne nalaze u zemlji naručioca i koje ne slijede propise o propisivanju antibiotika te zmelje. Drugi problem je sve veći broj online ordinacija gdje doktori na osnovu razgovora preko nekog medija legalno propisuju antibiotike pacijentima ali bez pregleda. Ovaj problem se pojavio i u namšoj zemlji gdje su ljekari samo na osnovu razgovora s pacijentima telefonom uz eventualni uvid u laboratorijske nalaze i RTG snimak propisivali antibiotike oboljelim od Covid-19.

### **Preostali antibiotici od prethodne upotrebe i čuvanje antibiotika kao rezerve**

Često se kod osoba koje su koristile antibiotike nađe u kući nekoliko doza koje su preostale od liječenja odprethodne bakterijske infekcije. Osobe u slučaju pojave simptoma infektivnog sindroma same započinju terapiju antibioticima ili ih daju u slučaju bolesti djeci, supružnicima, rodbini i prijateljima. Naknadno vrši pritisak na ljekare da propišu antibiotike da bi se dovršila terapija. McNulty sa saradnicima nalaze da oko 6% domaćinstava u Ujedinjenom Kraljevstvu ima u kući antibiotike koji su preostali od prethodne terapije a 4% imaju nabavljene antibiotike kao rezervu. Osobe sa preostalim lijekovima su mlađe dobi, žene, obrazovanje, svjesnije problema neracionalne upotreba antibiotika. Skoro polovina čuva lijekove za slučaj infekcije, a 18% će upotrijebiti antibiotike bez konsultacije s ljekarom. Što je duža terapija antibioticima to je veća mogućnost da pacijenti ne slijede propisano doziranje ili dužinu uzimanja lijeka. Najčešće antibiotici preostaju u slučaju respiratornih i urinarnih infekcija jer se propiše veća količina lijekova nego što je potrebna.

## **B. Zdravstveni radnici**

### **Znanje, stavovi i percepcija ljekara o problemu upotrebe antibiotika i bakterijske rezistencije**

Ljekari propisivači su krajnji odgovorni za donošenje odluke o upotrebi i vrsti antibiotika. Rezultati više istraživanja pokazuju da su glavni faktori povezani sa neracionalnim propisivanjem antibiotika strah od komplikacija zbog infekcija, želja da se udovolji pacijentovim zahtjevima i nedovoljno znanje o bakterijskoj rezistenciji ABR. Pored ovih značajni faktori su rad u hitnoj medicinskoj pomoći i preopterećenost brojnim pacijentima. Ljekari su generalno svjesni problema bakterijske rezistencije ali smatraju da to nije značajno u njihovoj praksi nego je to problem drugih zdravstvenih ustanova i drugih sredina.

## **Nedovoljna edukacija**

Postoji značajna potreba da se unaprijedi edukacija na temu propisivanja i upotrebe antibiotika na nivou dodiplomske i postdiplomske nastave. Brojna istraživanja pokazuju rezultate da studenti završnih godina medicine kao i mladi ljekari u praksi smatraju da im je potrebna dodatna edukacija na ovu temu.

## **Farmaceutska promocija**

Farmaceutska industrija promovira lijekove na brojne načine a najvažniji su kontakti licem u lice i organiziranjem različitih oblika kontinuirane medicinske edukacije. Farmaceutski predstavnici su dobro ubučeni u metodama ubjeđivanja i uticaja. U istraživanju koje je uključilo njemačke ljekare Liebi Scheurich pokazali da su ljekari koji su često posjećivali farmaceutski predstavnici imali veći broj ukupno propisanih recepata u odnosu na ljekare koji su bili rjeđe posjećivani. Također njihovi podaci pružaju dokaze da su prihvatanje poklona u vidu kancelarijskog materijala, učešće u sponzoriranoj KME i vjerovanje da su od predstavnika primili odgovarajuće informacije povezani s promjenama opštih propisivačkih navika kod ljekara. Pored promocije lijekova jedan na jedan, farmaceutske kompanije plaćaju velike iznose ljekarima za podršku kontinuirane medicinske edukacije, za plaćanje predavanja, obroka, putovanja, govora i istraživanje lijekova.

## **Interakcija između ljekara i pacijenata**

Viši od polovine ljekara priznaje da pod pritiskom pacijenata propisuju antibiotike i u slučajevima kada nisu sigurni da postoji indikacija za njihovu upotrebu. Brojna istraživanja ukazuju da je stepen propisivanja antibiotika za akutne infekcije gornjih respiratornih puteva koje su u 90% slučajeva izazvane virusima između 50-90%. U razvijenim zapadnim zemljama se oko 30-50% antibiotika neracionalno propisuje za infekcije gornjih respiratornih puteva.

## **Znanje, stavovi i percepcija farmaceuta o problemu upotrebe antibiotika i bakterijske rezistencije**

Apoteke su mjesta prvog kontakta pacijenata sa zdravstvenim sistemom. Farmaceuti imaju značajnu ulogu u sprečavanju neracionalne upotrebe antibiotika. U našoj zemlji zakonska regulativa zabranjuje izdavanje antibiotika bez ljekarskog recepta. Pored poštivanja propisa, farmaceuti mogu savjetovati pacijente o pravilnoj upotrebi antibiotika, znacima djelovanja antibiotika, neželjenim efektima, potrebi da se jave hitno ljekaru na kontrolu. Njihov rad značajno podiže saradnju pacijenta u poštivanju preporučene terapije.

## **C. Zdravstveni sistem**

### **Dostupnost lijekova i zdravstvenih usluga**

Dostupnost esencijalnih lijekova omogućava propisivanje antibiotika po savremenim kliničkim smjernicama. Dovoljan broj zdravstvenih radnika i geografska rasprostranjenost zdravstvenih ustanova (lokacija su preduslovi za kvalitetnu zdravstvenu zaštitu. Ako pacijentima nisu dostupne zdravstvene usluge, oni će pristupiti samoliječenju i pokušaju da nabave antibiotike bez lješkarskog recepta. Opterećenost brojnim pacijentima i nedostatak vremena za pregled dovodi do neracionalne upotrebe antibiotika.

### **Sistem financiranja**

Način financiranja zdravstvenog sistema, plaćanje participacije za usluge i lijekove, dodatna plaćanja, neformalna plaćanja, sistem zdravstvenog osiguranja, način plaćanja zdravstvenih radnika, stimulacija za racionalno propisivanje antibiotika utiču na upotrebu antibiotika. Ljekari koji su direktno plaćeni od pacijenata imaju tendenciju da propisuju veći broj antibiotika u nastojanju da zadovolje zahtjeve pacijenata.

### **Organizacija**

Organizacija zdravstvene zaštite ima značajnu ulogu u racionalnom propisivanju antibiotika i to na više načina. Sama dostupnost, financiranje, privatni ili javni sektor, struktura zaposlenih i vrsta zdravstvene ustanove (PZZ, SZZ, TZZ) imaju snažan uticaj na propisivanje svih lijekova. Uvođenje svih elemenata antimikrobnog upravljanja od legislative, edukacije do obezbjeđenja dovoljno finansijskih sredstava smanjuje neracionalno propisivanje antibiotika. Organizaciona kultura unutar zdravstvene ustanove i pozitivni pritisak kolega su faktori koji smanjuju neracionalno propisivanje antibiotika.

### **Nedostatak brzih dijagnostičkih testova**

Brzi testovi za identifikaciju patogena i profila osjetljivosti na antibiotike na radnom mjestu (point of care – POC) mogu značajno smanjiti upotrebu antibiotika ali u svim zemljama dominira empirijsko propisivanje. Konvencionalno uzimanje briseva, uzgoj bakterija i ispitivanje osjetljivosti zahtijevaju dosta vremena. Laboratorisjki testovi poput CRP i prokalcitonina imaju ograničeno značenje u dijagnostici bakterijskih infekcija. Samo prisustvo brzih testova sa novim tehnologijama (npr. test amplifikacije nukleinskih kiselina - NAAT) ne znači da će doći do poboljšanja upotrebe antibiotika.

## **Nedostatak podataka o lokalnoj osjetljivosti bakterija**

Dostupnost ljekarima regionalnih podataka o osjetljivosti na antibiotike za najčešće bakterije se razlikuju po evropskim zemljama. Mnoge zemlje izvještavaju samo o podacima iz malog broja bolnica na određenom geografskom području. Uzorak pacijenta za ovakve izvještaje treba biti mješovit, odnosno različite dobi, spola, oboljenja, bolnički pacijenti iz primarne zdravstvene zaštite proporcionalno s njihovom udjelom u ukupnoj populaciji

SZO je 2015. godine pokrenula Globalni sistem nadzora otpornosti na mikroorganizme (GLASS) kao globalni zajednički napor da se standardizira nadzor antimikrobne rezistencije. GLASS pruža standardizirani pristup prikupljanju, analizi i razmjeni podataka o rezistenciji na antibiotike od strane zemljama u cijelom svijetu i nastoji dokumentirati status postojećih ili novorazvijenih državnih nadzornih sistema. Više podataka o GLASS može se naći na zvaničnoj web stranici <https://www.who.int/initiatives/glass>.

### **5.3. Bakterijska rezistencija na antibiotike**

Fenomen bakterijske rezistencije nije povezan sa otkrićem i upotrebom antibiotika. Bakterijska rezistencija vjerovatno postoji od samog nastanka bakterija i neće biti iskorijenjena zbog njihovog evolucijskog karaktera i prilagodljivosti. Analizom DNA bakterija pronađenih u permafrostu starom 30 hiljada godina otkriveni su geni koji kodiraju rezistenciju na beta-laktamske, tetraciklinske i glikopeptidne antibiotike. Strukturnom i funkcijskom analizom ovih gena utvrđena je sličnost genima današnjim sojevima rezistentnim na vankomicin (VanA gen). Ova otkrića nameću zaključak da se rezistencija bakterija razvija prirodno, ali da neracionalna upotreba antibiotika u medicini, veterinarstvu i prehrambenoj industriji ubrzava njen nastanak.

Bakterijska rezistencija je dostigla alarmantnu razinu tako da je SZO izdala upozorenje da će zbog ovog problema od 2050. umirati 10 miliona osoba godišnje što je više od predviđenog broja smrti zbog malignih bolesti.

Postoji više mehanizama kojima bakterije postižu rezistenciju na antibiotike:

#### **1. Sistem za aktivno istiskivanje antibiotika membranskim efluksnim pumpama**

Efluksne pumpe izazivaju rezistentne sojeve *Mycobacterium tuberculosis*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*.

#### **2. Sprječavanje ulaska antibiotika u bakterijske ćelije**

Gram-negativne bakterije poput *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Klebsiella* spp., i *Salmonella enterica* razvijaju otpornost prolaska antibiotika u citoplazmu putem razvoja lipopolisaharidskog omotača ili blokiranjem pora.

### 3. Enzimsko uništavanje antibiotika

Enzim beta-laktamaza iz ESKAPE grupe bakterija (*Enterococcus*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. Aeruginosa* i *E. coli*) koja razgrađuje beta-laktamski prsten u beta-laktamskim antibioticima. Drugi primjer je bakterijski enzim acetiltransferaza koja inaktivira aminoglikozide i hloramfenikol.

### 4. Proizvodnja debelih biofilmova

Biofilmovi su višedimenzionalne zajednice u kojima jedna vrsta (monomikrobnibiofilm) ili više vrsta bakterija (polimikrobnibiofilm) koegzistiraju unutar samoproizvedenog izvanćelijskog matriksa. U biofilmu mogu s bakterijama koegzistirati i gljivice. Izvanćelijski matriks čini 80-85%, a mikroorganizmi 15-20% biofilma. Mikroorganizmi koji čine biofilm međusobno komuniciraju pomoću autoinduktorskih molekula i na takav način detektiraju je li broj mikroorganizama dostatan da bi se aktivirali geni odgovorni za virulenciju (detekcija kvoruma). Više od 80% hroničnih infekcija su izazvani bakterijama koje žive u biofilmu što dovodi do povećanog broja hospitalizacija, povećanja zdravstvenih troškova, morbiditeta i mortaliteta.

Bakterijski biofilmovi često se stvaraju u infekcijama gornjih i donjih respiratornih puteva, hroničnom otitis media, infekcijama oka, hroničnim ranama, infekcijama dijabetičkog stopala, infekcijama urinarnog trakta, nativnom endokarditisu i periodontitisu. Osobito težak klinički problem stvara nastanak biofilmova visokotehnološkim materijalima ugrađenim u tijelu pacijenta kao što su kateteri, endoproteze, umjetni srčani zalisci, leće, glasnice ili cijeli organi.

Eksperimentalni dokazi *in vivo* i *in vitro* dokazuju jasno da bakterije iz biofilma imaju značajno veću rezistentnost na antibiotike i veću otpornost na odbrambene mehanizme domaćina. Agresivna i intenzivna antibiotska terapija može da reducira broj bakterija i da smanji veličinu biofilma ali ne može da eradikira samu infekciju s biofilmom zbog činjenice da se u *in vivo* uslovima ne mogu postići minimalne koncentracije antibiotika za eradikaciju. Jednom nastala infekcija s bakterijskim biofilmom se veoma teško liječi.

### 5. Modificiranje ciljnih mjesta za dejstvo antibiotika

Ciljno mjesto djelovanja brojnih antibiotika je peptidoglikan ćelijskom zidu koji je neophodan za rast i opstanak bakterija a nije prisutan u ćelijama sisavaca tako da je idealno mjesto za djelovanje ove grupe lijekova. Peptidoglikan bivaciljno mutiran kako bi izbjegao antibiotsko dejstvo i tako nastaje rezistencija.

### 6. Protekcija ciljnih mjesta

Brojni antibiotici djeluju na proizvodnju proteina u ribozomima. Bakterije razvijaju mehanizme zaštite ribozoma kao mjesta za djelovanje antibiotika što je slučaj antibiotika iz grupe tetraciklina.

Pored ovih mehanizama bakterije razvijaju prijenos putem DNA genetskih determinanti rezistencije na buduće patogene vrste u kliničkom okruženju, prehrambenoj industriji, ljudskim crijevima i u poljoprivredi.

Infekcije izazvane rezistentnim bakterijama zahtijevaju više zdravstvene njege, skuplje i alternativne antibiotike koji se obično daju intravenozno i u bolnici. Rezistentne bakterije se lako prenose na druge osobe u bolnicama i u zajednici a ovom procesu pogoduje neracionalna upotreba antibiotika. Pored humanog prijenosa, rezistentne bakterije se prenose s čovjeka na životinje i obratno, kao i između životinja.

Značajan doprinos rezistencije bakterija predstavlja upotreba antibiotika na zdravim životinjama kao prevencija infekcije i za ubrzanje rasta. Smatra se da je veliki udio rezistentnih bakterija preneseno na ljude konzumacijom inficiranog mesa, osobito peradi (Salmonella, Campylobacter) i direktnim kontaktom s životinjama, osobito svinjama.(MRSA).

Brojne bakterije postaju otporne na više antibiotika (multirezistencija). Primjeri uobičajenih bakterija otpornih na više antibiotika su:

- Staphylococcus aureus otporan na meticilin (MRSA),
- Staphylococcus aureus otporan na vankomicin (VRSA)
- Enterokoki rezistentni na vankomicin (VRE),
- Enterobacteriaceae koji proizvode beta-laktamazu (ESBL) produženog spektra (Escherichia coli i Klebsiella pneumoniae),
- Pseudomonas aeruginosa,
- Clostridium difficile.

U posljednje vrijeme teške infekcije su izazvane bakterijama koje se grupno nazivaju ESKAPE patogeni u koju spadaju Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa i Enterobacter spp. i sve one spadaju u tzv. multirezistentne superbakterije. Ova grupa predstavlja ozbiljan zdravstveni problem jer su pored multirezistencije široko prisutne u zdravstvenim ustanovama.

#### **5.4. Planovi za smanjenje neracionalne upotrebe antibiotika i bakterijske rezistencije**

Svi planovi za smanjenje neracionalne upotrebe antibiotika se zasnivaju na sveobuhvatnim mjerama koje se nazivaju zajedničkim terminom **antimikrobno upravljanje** (eng. antimicrobial stewardship). Američko društvo za infektivne bolesti (Infectious Diseases Society of America - IDSA) definira antimikrobno upravljanje kao skup "koordiniranih intervencija osmišljenih za poboljšanje i mjerenje odgovarajuće upotrebe antimikrobnih sredstava promicanjem odabira

optimalnih režim antimikrobnih lijekova uključujući doziranje, trajanje terapiju i način primjene."

Prema SZO prvi korak u smanjenju neracionalne upotrebe antibiotika je uspostavljanje sistema za monitoring koji će obuhvatiti tipove, obimi razlog za neracionalnu upotrebu.

Nakon monitoringa potrebno je izraditi plan za smanjenje neracionalne upotrebe antibiotika i bakterijske rezistencije koji treba imati sljedeće elemente:

1. Formiranje multidisciplinarnog tijela sa mandatom za koordinaciju politika upotrebe lijekova
2. Izrada i diseminacija kliničkih smjernica za najčešće bakterijske infekcije
3. Lista esencijalnih lijekova zasnovana na odabranim tretmanima
4. Formiranje odbora za lijekove i terapiju (primarna zdravstvena zaštita, bolnice)
5. Farmakoterapijska obuka zasnovana na problemima iz prakse
6. Nastavak medicinskog obrazovanja tokom rada kao uslov za dobijanje licence
7. Nadzor, revizija i povratne informacije
8. Nezavisne informacije o lijekovima
9. Edukacija javnosti o lijekovima
10. Izbjegavanje finansijskih poticaja za propisivanje lijekova
11. Odgovarajuća regulativa koja se sprovodi u praksi
12. Dovoljna finansijska sredstva kako bi se osigurala dostupnost lijekova i zdravstvenih radnika

## **5.5. Propisivanje antibiotika u porodičnoj medicini**

Ljekar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti suočen s pacijentom koji ima infektivnu bolest može koristiti tri strategije za propisivanje antibiotika:

- a) bez propisanog antibiotika,
- b) odgođeno propisivanje antibiotika,
- c) hitno propisivanje antibiotika.

Strategija bez propisanog antibiotika je moguća kod akutnih virusnih infekcija gornjih respiratornih puteva kao što su otitis media, faringitis, tonsilitis, prehlada, rinosinuzitis, kašalj i bronhitis. U slučaju ove strategije pacijenta i članove porodice ako je u pitanju dijete uvjeriti da nisu potrebni antibiotici, jer je vjerojatnoća mala da su uzročnici bakterije, da oni neće ublažiti simptome i da mogu imati neželjene efekte (npr. proliv, povraćanje, gljivične infekcije i osip), da

korištenje antibiotika kada nije potrebno može izazvati bakterijsku rezistenciju. Mora se obezbijediti kontrola ako se simptomi pogoršaju ili traju duže od 4-5 dana. Potrebno je obezbijediti vrijeme za odgovore na pacijentova pitanja i zabrinutosti. Nije potrebno da pod pritiskom ljekar propiše antibiotik bojeći se pacijentovog nezadovoljstva jer uspješna komunikacija i dobar odnos puno više doprinose zadovoljstvu pacijenta.

Ako se ljekar odlučio za strategiju odgođenog propisivanja antibiotika, odnosno da sačeka 3-4 dana i da vidi kako će se razvijati klinička slika, onda mora objasniti pacijentu tačan očekivani tok razvoja bolesti i kada je potrebno da se uključi antibiotik. Pacijent treba dobiti jasne instrukcije koji su znaci i simptomi koji zahtijevaju uključanje antibiotika i na koji način će dobiti recept (npr. dolazak u ambulantu, konsultacija telefonom, već propisan antibiotik putem e-recepta). Obavezno je zakazivanje kontrole.

**Tabela 3. Centor kriteriji + Mclsaac skor za streptokoknu infekciju**

Simptom	Poeni
Visoka temperatura ( $\geq 38,5$ °C)	1
Odsustvo kašlja	1
Otečeni i bolni prednji cervikalni limfni čvorovi ( $\geq 1$ cm)	1
Tonzilarni eksudat, otok i eksudat farinksa	1
Dob	
3 – 14	1
15 – 45	0
> 45	-1
Tumačenje rezultata:	Vjerovatnoća za streptokoknu infekciju:
-1–1 poena – virusna infekcija	1 %
2–3 poena – RADT* i bris ždrijela – postupak po nalazu	10 – 35 %
$\geq 4$ poena – antibiotici za streptokoknu infekciju	51 – 53 %

\***RATD** – Rapid antigen-detection test, brzi test za otkrivanje streptokoka

Strategija hitnog propisivanja antibiotika primjenjuje se kod sljedećih bolesti i stanja:

- dokazana bakterijska infekcija brzim dijagnostičkim testovima ili sa CRP i prokalcitoninom
- obostrani akutni otitis media kod djece mlađe od 2 godine
- akutni otitis media kod djece sa otorejom
- akutna grlobolja /akutni faringitis/ i akutni tonzilitis gdje je četiri ili više Centor kriterija prisutno (Tabela 3)
- pneumonija (izračunati CURB65/CRB65 skor, tabela 4)

- mastoiditis, peritonzilarni apsces, peritonzilarni celulitis, intraobitalne infekcije, - intrakranijalne infekcije, infekcije urinarnog trakta, akutni abdomen
- osobe s infektivnim sindromom koje imaju značajne komorbiditete ili stanja (bolesti srca, pluća, bubrega, jetre, neuromuskularnog sistema, imunosupresija, istična fibroza, djeca rođena prije vremena).

Bez obzira na odabranu strategiju potrebno je pacijentima propisati simptomatsku terapiju i dati savjete kada se trebaju doći na redovnu i hitnu kontrolu.

**Tabela 4. CURB65/CRB65 skor težine vanbolničke pneumonije**

Klinički faktor	Bodovi
Konfuzija	1
Urea >7mmol/l	1
Respiracije ≥30/min	1
Sistolni pritisak <90 mmHg ili dijastolni pritisak ≤60 mmHg	1
Dob ≥65	1
Rizik za smrtni ishod unutar 30 dana: 0 – nizak rizik, 1-2 – umjeren rizik i ≥3 – visok rizik	

U tabeli 5 su prikazani najčešće infekcije s kojim se susreće porodični ljekar sa antibioticima prvog i alternativnog izbora

**Tabela 5. Najčešće infekcije u praksi porodičnog ljekara sa najvjerojatnijim uzročnicima, antibioticima prvog i alternativnog izbora**

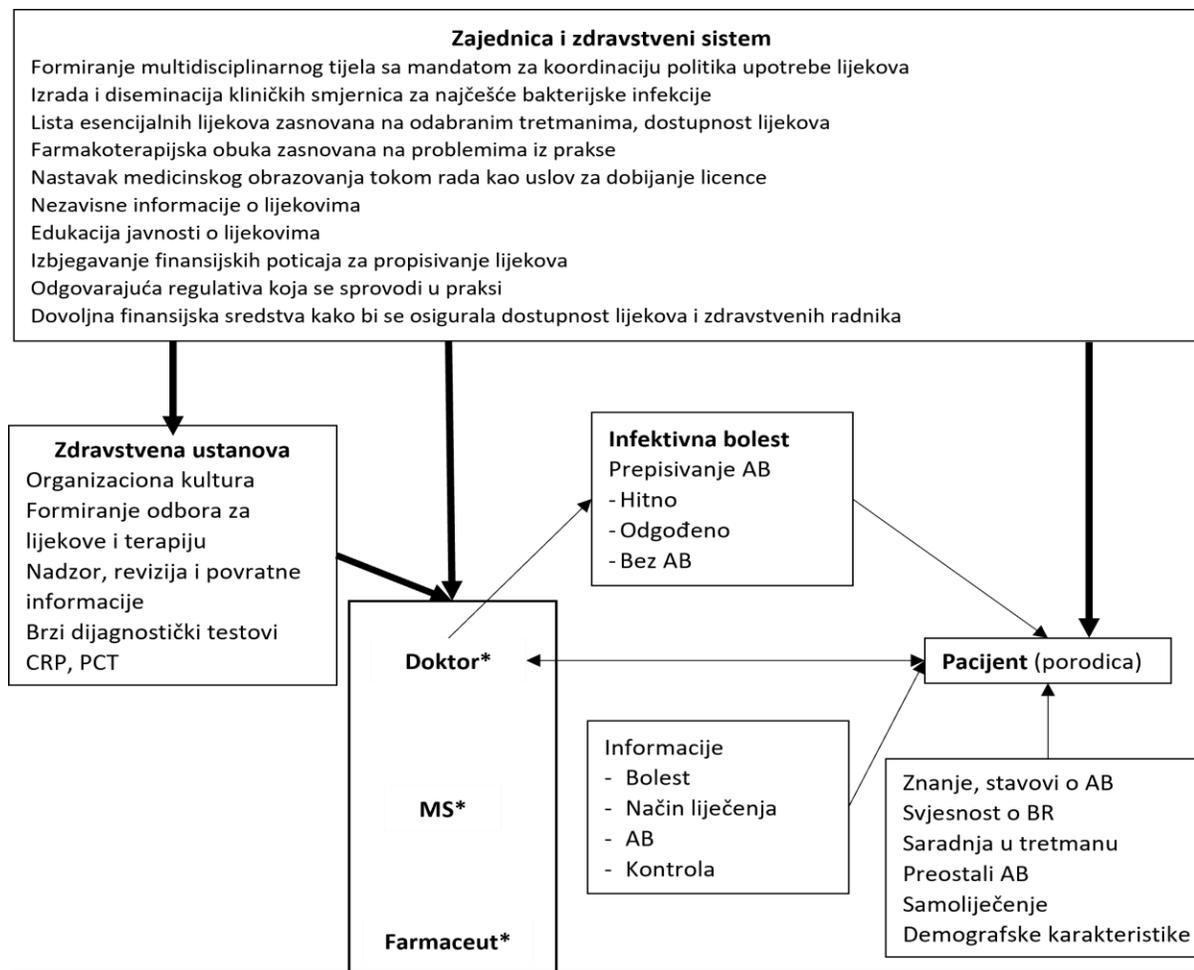
Akutni cistitis, nekomplikovani		
Najverovatniji uzročnik	Prvi izbor	Alternativni izbor
Escherichia coli, Staphylococcus saprophyticus, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterococcus spp., Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp.	Fosfomicin 3g p.o. jednokratno ili Nitrofurantoin 2x100mg p.o. 5 dana ili cefaleksin 2x1.000mg 5 dana ili Fluorokinolini 3-5 dana (npr. ciprofloksacin 2x250mg p.o. ili norfloksacin 2x400mg p.o.)	Amoksiciklin/klav. 3x 500/125mg p.o. 5 dana ili Sulfometoksazol/trimetoprim 2x 160/800mg p.o. (ako je rezistencija E. coli < 20%) 3-7 dana
	Trudnice Cefaleksin 4x250mg p.o. 5 dana ili Amoksiciklin/klav. 3x 500/125mg p.o. 5 dana	Trudnice Nitrofurantoin 2x100mg p.o. 5 dana

<b>Pneumonija, vanbolnička</b>		
Najverovatniji uzročnik	Prvi izbor	Alternativni izbor
Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae Virusi kod 29% pacijenata (parainfluenza, influenza A i B, respiratorni sincicijalni virus, adenovirus).	Odrediti CCURB65/CRB65 skor Nizak rizik: Amoksicilin ili doksiciklin ili makrolid 5 dana (ako je lokalna rezistencija pneumokoka <25%)  Umjeren rizik: amoksicilin + makrolid 7-10 dana  Visok rizik, prisutni komorbiditeti: Amoks/klav (ili cefotaksim ili piperacilin-tazobaktam ili ceftarolin) + makrolid 7-10 dana	Nizak rizik: Makrolid ili doksiciklin  Umjeren i visok rizik: Respiratorni fluorokinolini: Levofloksacin ili Moksifloksacin  Komentar Pacijente s umjerenim i visokim rizikom uputiti u bolnicu!
<b>HOPB, akutna egzacerbacija</b>		
Najverovatniji uzročnik	Prvi izbor	Alternativni izbor
Virusi 25 - 50%, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis	Antibiotici samo u slučajevima umjerenog i teškog pogoršanja. Makrolidi ili amoksiciklin ili doksiciklin 5 dana.	Pacijent ranije primao antibiotike ili veoma teška foma Amoks/kalv ili levofloksacin ili moksifloksacin
<b>Bronhitis, akutni</b>		
Najverovatniji uzročnik	Prvi izbor	Alternativni izbor
Virusi u 90% slučajeva Bordetella pertussis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae	Nije potreban antibiotik	Kod starijih osoba sa komorbiditetom makrolid ili doksiciklin 5 dana Sumnja na pertussis - makrolidi
<b>Faringotonsilitis, akutni</b>		
Najverovatniji uzročnik	Prvi izbor	Alternativni izbor
Virusi Streptococcus grupe A, C ili G, Arcanobacterium haemolyticum	Izračunati Centor skor -1-1 poena – bez antibiotika 2-3 poena – brzi streptokokni test ili i bris ždrijela – postupak po nalazu ≥ 4 poena – Penicilin V ili amoksiciklin 10 dana	Cefalopsorini 1. generacije 10 dana Makrolidi (azitoromicin 5 dana)
<b>Sinuzitis, akutni</b>		
Najverovatniji uzročnik	Prvi izbor	Alternativni izbor
Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catharralis	Simptomatska terapija Antibiotici samo u slučaju trajanja simpotma duže od 7 dana ili se pogoršavaju ili kod umjerene i teške kliničke slike (umjeren do jak bol ili temperatura ≥ 38,3 ° C) ili kod osoba sa oslabljenim imunitetom Amoksicilin Amoks/klav 7 dana	Sulfometoksazol/trimethoprim Makrolidi Cefalospirini U slučaju neuspjeha početne terapije levofloksacin ili moksifloksacin

Nazofaringitis, akutni (obična prehlada)		
Najverovatniji uzročnik	Prvi izbor	Alternativni izbor
Virusi (rhinovirusi)	Nisu potrebni antibiotici Simptomatska terapija	

Prilagođeno prema Pelemiš M. i saradnici, Aring AM i Chan MM, Metlay JP

Umjesto zaključka na slici 1 je shematski pojednostavljeno prikazano antimikrobno upravljanje i racionalna upotreba antibiotika.



Slika 1. Elementi antimikrobnog upravljanja i (ne)racionalne upotrebe antibiotika

AB – antibiotici, BR – bakterijska rezistencija, CRP – C reaktivni protein, PRC – prokalcitonin

\*Znanje, stavovi, svjesnost problema rezistencije, spol, radno iskustvo, radno mjesto, specijalizacija

### Slika 1. Shema antimikrobnog upravljanja i faktora (ne)racionalne upotrebe antibiotika

## Literatura

1. Aring AM, Chan MM. Acute rhinosinusitis in adults. *Am Fam Physician*. 2011; 1;83(9):1057-63. PMID: 21534518.
2. D'Costa, V., King, C., Kalan, L. et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 477, 457–461 (2011). <https://doi.org/10.1038/nature10388>
3. Fleming-Dutra KE et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016 May 3;315(17):1864-73. doi: 10.1001/jama.2016.4151
4. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019 Oct;51:72-80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
5. Jatic Z et al. *Praktikum porodične medicine*, Sarajevo: Medicinski fakultet, 2021. ISBN 978-9926-455-22-4
6. Kronman MP, Gerber JS, Grundmeier RW, Zhou C, Robinson JD, Heritage J, Stout J, Burges D, Hedrick B, Warren L, Shalowitz M, Shone LP, Steffes J, Wright M, Fiks AG, Mangione-Smith R. Reducing Antibiotic Prescribing in Primary Care for Respiratory Illness. *Pediatrics*. 2020; 146(3):e20200038. doi: 10.1542/peds.2020-0038
7. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4): e956-65. doi: 10.1542/peds.2014-0605.
8. Lescure D, Paget J, Schellevis F, van Dijk L. Determinants of Self-Medication With Antibiotics in European and Anglo-Saxon Countries: A Systematic Review of the Literature. *Front Public Health*. 2018 Dec 17;6:370. doi: 10.3389/fpubh.2018.00370
9. Lescure D, Paget J, Schellevis F, van Dijk L. Determinants of Self-Medication With Antibiotics in European and Anglo-Saxon Countries: A Systematic Review of the Literature. *Front Public Health*. 2018 Dec 17;6:370. doi: 10.3389/fpubh.2018.00370. PMID: 30619809; PMCID: PMC6304439.
10. Lieb K, Scheurich A. Contact between doctors and the pharmaceutical industry, their perceptions, and the effects on prescribing habits. *PLoS One*. 2014, 9(10):e110130. doi: 10.1371/journal.pone.0110130.
11. Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago JM, Figueiras A. Misprescription of antibiotics in primary care: a critical systematic review of its determinants. *J Eval Clin Pract*. 2012 Apr;18(2):473-84. doi: 10.1111/j.1365-2753.2010.01610.x
12. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.

13. Pelemiš M et al. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika. Radna grupa za izradu nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse, Posebna radna grupa za racionalnu upotrebu antibiotika. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2018
14. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012, 33(4):322-7. doi: 10.1086/665010.
15. Stoll M, Hubenschmid L, Koch C, Lieb K. Voluntary disclosures of payments from pharmaceutical companies to healthcare professionals in Germany: a descriptive study of disclosures in 2015 and 2016. *BMJ Open.* 2020, 17;10(9):e037395. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037395.
16. Teixeira Rodrigues A, Ferreira M, Piñeiro-Lamas M, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Determinants of physician antibiotic prescribing behavior: a 3 year cohort study in Portugal. *Curr Med Res Opin.* 2016, 32(5):949-57. doi: 10.1185/03007995.2016.1154520.
17. Tommasi, R., Brown, D., Walkup, G. et al. ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14, 529–542 <https://doi.org/10.1038/nrd4572>
18. Varela, M.F. et al. Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Antibiotics* 2021, 10, 593. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050593>
19. Wilson JW, Schurr MJ, LeBlanc CL, et al. Mechanisms of bacterial pathogenicity. *Postgraduate Medical Journal* 2002;78:216-224.
20. World Health Organization. The World Medicines Situation; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2011.
21. Xiangchen Li, Jian Cheng, Xiaonan Liu, Xiaoxian Guo, Yuqian Liu, Wenjing Fan, Lina Lu, Yanhe Ma, Tao Liu, Shiheng Tao, Huifeng Jiang, Origin and Evolution of Fusidane-Type Antibiotics Biosynthetic Pathway through Multiple Horizontal Gene Transfers, *Genome Biology and Evolution*, 2020, 10(12):1830–1840, doi:10.1093/gbe/evaa163
22. Ziebuhr, W., Ohlsen, K., Karch, H. et al. Evolution of bacterial pathogenesis. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 56, 719–728 (1999). <https://doi.org/10.1007/s000180050018>

## SKRAĆENICE

HLP	Hiperlipoproteinemije
SZO	Svjetske zdravstvene organizacije
KVB	kardiovaskularne bolesti
ASKVB	aterosklerotske kardiovaskularne bolesti srca
KV	kardiovaskularni
SCORE	<i>Systematic COronary Risc Evaluation</i>
AKS	akutni koronarni sindrom
IM	infarkt miokarda
TIA	tranzitorni ishemijski atak
DM	dijabetes melitus
DMT1	dijabetes melitus tip 1
FH	familijarna hipelipoproteinemija
eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i>
DMT2	dijabetes melitus tip 2
VLDL	<i>very low density lipoproteins</i>
IDL	<i>intermediate density lipoproteins</i>
LDL	<i>low density lipoproteins</i>
HDL	<i>high density lipoproteins</i>
Lp(a)	<i>lipoprotein (a)</i>
TC	<i>total cholesterol</i>
PCSK9	<i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>
MTP	<i>microsomal triglyceride transfer protein</i>
MTP	inhibitor mikrosomalnog transportnog proteina
EPA	eikozapentaenoinska kiselina
DHA	dokozaheksaenoinska kiselina
PUFA	<i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
CETP	<i>cholesteryl ester transfer protein</i>
Apo B	apolipoprotein B
ApoA1	apolipoprotein A1
ACE inhibitor	<i>Angiotensin converting enzyme inhibitor</i>
ANGPTL3	<i>Angiopietin-like protein 3</i>
ARB	blokator angiotenzinskih receptora
BMI	<i>body mass index</i>
CI	confidence interval
CCB	Calcium channel blockers
CRP	C – reactive protein
DHA	docosahexaenoic acid
DKP	dijastolni krvni pritisak
DPP-4	dipeptidil peptidaza-4
DXA	dvoenergetska apsorpciometrija X-zraka
GLP-1	<i>glucagon-like peptide-1</i>
HOMA-IR	<i>homeostasis model assessment</i>

I <sup>2</sup>	test heterogenosti u meta-analizi
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IDL	lipoprotein intermedijarne gustoće
IL-6	interleukin 6
KP	krvni pritisak
LDLR	<i>low density lipoprotein receptor</i>
MD	medijana
MetS	metabolički sindrom
MRS	spektroskopija magnetne rezonance
NAFLD	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NASH	nealkoholni steatohepatitis
OGTT	oralni test tolearncije glukoze
PAI-1	inhibitor aktivatora plazminogena-1
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron sistem
sdLDL-C	small dense low-density lipoprotein-cholesterol
SGLT2	<i>sodium-glucose cotransporter 2</i>
SKP	sistolni krvni pritisak
SNP	<i>Single-nucleotide polymorphism</i>
TBF	<i>total body fat</i>
TG	trigliceridi
TNF-alpha	faktor tumorske nekroze alfa
TRL	<i>triglyceride-rich lipoproteins</i>
VDRL	<i>very low density lipoprotein</i>
SARS-CoV	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
MERS-CoV	<i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
S - protein	<i>spike proteins</i>
E - protein	<i>envelope protein</i>
M - protein	<i>membrane protein</i>
N - protein	<i>nucleocapsid protein</i>
INF	interferon
RNK	ribonukleinska kiselina
RBD	<i>receptor-binding domain</i>
TMPRSS2	transmembranske serinske proteaze 2
RT	<i>reverse transcription</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
ARDS	akutni respiratorni distres sindrom
SpO2	saturacija kiseonika u krvi
CT	kompjuterizovana tomografija
RT – PCR	<i>real-time reverse transcription polymerase chain reaction</i>
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
IL- 6	interleukin 6
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
DVT	duboka venska tromboza

PE	plućna embolija
CAP	<i>Community Acquired Pneumonia</i>
HAP	<i>Hospital Acquired Pneumonia</i>
MAPK	mitogen aktivna protein kinaza
CF	cistična fibroza
MERS	bliskoistočni respiratorni sindrom
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
IDS	<i>Infectious Diseases Society</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
AIFA	<i>Agency The Italian Medicines Agency</i>
DDD	definisanih dnevnih doza
OTC	over the counter
ATP	adenozin trifosfat
KME	kontinuirana medicinska edukacija
POC	<i>point of care</i>
NAAT	amplificiranje nukleinskih kiselina
GLASS	Globalni sistem nadzora otpornosti na mikroorganizme
ESKAPE	<b>Enterococcus, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, P. Aeruginosa i E. coli</b>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
RATD	<i>Rapid antigen-detection test</i>
AB	antibiotik
BR	bakterijska rezistencija
PRC	prokalcitonin