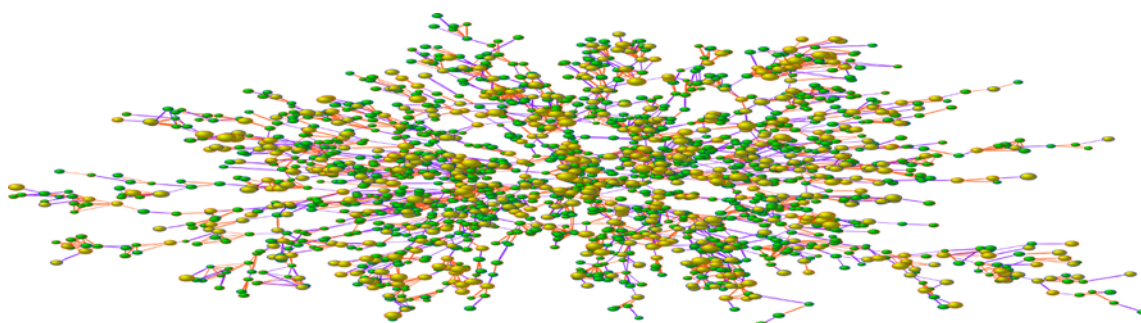


МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА
И РЕПУБЛИЧКИ ФОНД ЗА ЗДРАВСТВЕНО ОСИГУРАЊЕ
СРБИЈЕ

ФАРМАКОТЕРАПИЈСКИ ПРОТОКОЛИ

За најчешће болести и стања у примарној
здравственој заштити
- прво издање -



Београд 2014. ГОДИНА

ПРЕДГОВОР

Лекари у примарној здравственој заштити, често се налазе пред великом енигмом, шта прописати пацијенту у вези постављене дијагнозе, у којим дозама и како дати упутство за ефективно лечење. Ови протоколи нису усмерени ка томе да им онемогуће клиничке слободе и знања већ како да их унапреде и олакшају.

Ова књига је намењена као свакодневни приручник сваком од 7000 изабраних лекара, колико их данас има у установама примарне заштите Републике Србије. Она се не бави свим обољењима и стањима у примарној заштити, већ само најчешћим, њих око 200 која представљају свакодневно најфреквентнијих 80% дијагноза које постављају ови лекари.

Настали су у Републичком фонду за здравствено осигурање, а Министарство здравља им је пружало пуну подршку у осећању да могу бити од вишеструке користи свима нама лекарима, а посебно онима који треба свакодневно да их користе.

Селекција протокола је сачињена према терапији прописиваној за најчешћа обољења и стања регистрована у примарној здравственој заштити на основу података којима располаже Републички фонд за здравствено осигурање.

Протоколи садрже препоручену терапију за најчешће болести и стања у примарној здравственој заштити.

Препоручена терапија обухвата:

- Лекове који се већ налазе на Листи лекова и који се прописују на рецепт или налог;
- Лекове који су у поступку стављања на Листу лекова;
- Лекове за које постоји препорука да се ставе на Листу лекова;
- Лекове за које постоји препорука да се региструју и ставе на Листу лекова.

У изради ових протокола учествовало је око 240 аутора, којима је координирало 25 именованих координатора.

Протоколи су прошли рецензију од стране клиничких фармаколога, наставника Института за фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију Медицинског факултета у Београду, а затим последњу контролу и усаглашавање од стране независне групе експерата сачињене од 8 чланова и то представника Медицинског факултета, Војно медицинске академије, Републичког фонда за здравствено осигурање и Министарства здравља.

Главни циљ је да уједначимо терапијске приступе широм наше земље, тако да се и у Сурдулици и на Врачару људи исто и истим лековима и истим дозама лече.

Ипак ови протоколи нису “Свето писмо”. Спремни смо да их сваке године мењамо и допуњујемо, прерађујемо у складу са напретком струке и науке, као и медицинских и фармаколошких напредака. Штампаче 7000 нових приручника сваке године, много је јефтиније од погрешне или непримерене терапије, од које зависе хиљаде живота и здравље људи, којима смо посветили нашу мисију. Свима који нам указују на грешке, заблуде или боље приступе бићемо веома захвални и мењати своје ставове.

SADRŽAJ

PREDGOVOR	2
SADRŽAJ	2
ANEMIJE	8
ANEMIJE –D50-D51	9
ANTIBAKTERIJSKI LEKOVI	17
ANTIBAKTERIJSKI LEKOVI	18
INFEKCIJE KOŽE, MEKIH TKIVA I KOSTIJU	18
KOSTI I ZGLOBOVI	23
INFEKCIJE GORNJIH DISAJNIH PUTEVA	25
PNEUMONIJA	28
INFEKCIJE GENITOURINARNOG TRAKTA	31
INTRA ABDOMINALNE INFEKCIJE	36
MENINGITIS	39
OSTALE INFEKCIJE	41
MULTI- REZISTENTNI MIKROORGANIZMI	43
BOL AKUTNI	45
BOL AKUTNI	46
POJEDINA SPECIFIČNA STANJA:	47
PROCENA JAČINE BOLA I TERAPIJA	48
BOL KANCERSKI	55
BOL KANCERSKI	56
NEOPIOIDNI ANALGETICI	56
SLABI OPIOIDI	56
JAKI OPIOIDI	56
KOANALGETICI	58
LAKSATIVI I ANTIEMETICI	58
LEKOVI ZA PREVENCIJU I OTKLANJANJE NEŽELJENIH DEJSTAVA OPIOIDA	58
BOLESTI VENA	64
PROŠIRENJE VENA NOGU I83	65
ZAPALJENJE VENA I ZAPALJENJE VENE SA STVARANJEM KRVNOG UGRUŠKA I80	68

GRIZLICA NA NOZI L97	72
GANGRENA R02	76
DEKUBITUS	79
DEKUBITUS L 89	80
DERMATOVENEROLOGIJA	89
IMPETIGO L01	90
ZAGNOJ, ČIR I GRUPA ČIREVA KOŽE L02	94
DRUGE LOKALIZOVANE INFEKCIJE KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA - CELLULITIS/ERYSIPELAS L08	97
KONTAKTNI ALERGIJSKI DERMATITIS L23	99
URTIKARIJA – KOPRIVNJAČA L50	102
EGZANTEM T78.4, L50.9	104
UJED ILI UBOD NEOTROVNIH INSEKATA I DRUGIH NEOTROVNIH ARTROPODA W57, X23	105
DIJAGNOSTIKA I LEČENJE DOBROĆUDNIH PROMENA U DOJKAMA	107
DOBROĆUDNE PROMENE U DOJKAMA N60	108
ENDOKRINOLOGIJA	113
DIJABETES	114
TIP 1 DIJABETESA E10	114
TIP 2 DIJABETESA E11	114
POREMEĆAJI RADA ŠTITASTE ŽLEZDE	119
TIREOTOKSIKOZA-POVEĆANA FUNKCIJA ŠTITASTE ŽLEZDE E 05	119
SMANJENE FUNKCIJE ŠTITASTE ŽLEZDE E 03	119
POREMEĆAJI METABOLIZMA MASTI I DRUGI POREMEĆAJI MASTI U KRVI E 78	121
GASTROENTEROLOGIJA	123
SINDROM POREMEĆENOG VARENJA ILI FUNKCIONALNA DISPEPSIJA K 30	124
GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST ILI GERB K 21	125
ULKUSNA BOLEST	127
Želudačni ulkus K 25	127
Duodenalni ulkus K26,	127
Gastrojejunalni ulkus K28	127
SINDROM PRENADRAŽENIH CREVA (IBS) K58	129
KRONOVA BOLEST K50	131
ULCEROZNI KOLITIS K 51	131
GINEKOLOGIJA	135
NEPLODNOST N97	136
ZAPALJENJE JAJOVODA I JAJNIKA N70	140

CERVICITIS N 71	143	
DRUGE INFLAMACIJE VAGINE I VULVE N76	148	
POJAČANO, UČESTALO I NEUREDNO KRVAVLJENJE IZ MATERICE N92	149	
AMENOREJA N91	150	
MENOPAUZALNI I DRUGI PERIMENOPAUZALNI POREMEĆAJI N95	153	
KRVARENJE U RANOJ TRUDNOĆI O20	156	
PRETEĆI POBAČAJ O20.0	158	
KONTRACPCIJA Z30	159	
KONTROLA NORMALNE TRUDNOĆE Z34	163	
VISKORIZIČNE TRUDNOĆE Z35	165	
NEGA I PREGLED POSLE POROĐAJA Z 39	166	
INFektivNE BOLESTI	171	
AKUTNE CREVNE INFEKCIJE A00 – A09	172	
POVEĆANJE LIMFNIH ČVOROVA R59	175	
GROZNICA (POVIŠENA TEMPERATURA) NEPOZNATOG POREKLA R50	180	
KARDIOVASKULARNE BOLESTI	182	
POVIŠEN KRVNI PRITISAK, NEPOZNATOG POREKLA I10	183	
ANGINA PECTORIS (STEZANJE U GRUDIMA) I20	185	
SRČANA INSUFICIJENCIJA I50	187	
TREPERENJE PRETKOMORA I LEPRŠANJE PRETKOMORA- ATRIJALNA FIBRILACIJA – I48	191	
MIOKARDITIS I41 i I51.4	193	
AKUTNI PERIKARDITIS I30	196	
STANJE POSLE KORONARNE ANGIOPLASTIKE ILI IMPLANTACIJE KORONARNOG STENTA Z95.5	200	
STANJE POSLE KORONARNE HIRURGIJE ILI PRISUSTVO AORTOKORONARNOG BAJPASA GRAFTA Z95.1	204	
STANJE POSLE VALVULARNE HIRURGIJE (IMPLANTACIJE VEŠTAČKE VALVULE)	208	
Stanje posle valvularne hirurgije ili implantacije veštačke valvule Z95.2	208	
Prisustvo veštačkog zaliska srca Z95.2	208	
Prisustvo heterologog zaliska srca Z95.3	208	
Prisustvo druge zamene zaliska srca Z95.4	208	
ZASTOJ SRCA I46	210	
NEFROLOGIJA	225	
HRONIČNA BOLEST BUBREGA (HBB)	226	
PRIPREMA ZA LEČENJE METODAMA ZAMENE FUNKCIJE BUBREGA Z49.0	229	
PERITONEUMSKA DIJALIZA I HEMODIJALIZA Z49, Z49.1, Z49.2, Z99.2	232	

NEUROLOGIJA	240
VIŠEŽARIŠNA SKLEROZA G 35	241
SIMETRIČNA ODUZETOST DVA ILI SVA ČETIRI EKSTREMITETA G82	249
PARKINSONOVA BOLEST G 20	250
ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR (I63, I64, I69)	255
POSLEDICE MOŽDANOG UDARA (I69, G81)	260
NESTABILNOST I VRTOGLAVICA R42	264
GLAVOBOLJE R 51 CEPHALALGIA G45 CEPHALALGIAE ALIAE	266
OTORINOLARINGOLOGIJA	269
ZAPALJENJE SPOLJAŠNJEG UVA H60	270
NEGNOJNO ZAPALJENJE SREDNJEG UVA H65	271
GNOJNO ZAPALJENJE SREDNJEG UVA H66	271
AKUTNO ZAPALJENJE NOSNOG DELA ŽDRELA J00	272
AKUTNO ZAPALJENJE SINUSA J01	273
AKUTNO ZAPALJENJE ŽDRELA J02	274
AKUTNO ZAPALJENJE KRAJNIKA (Tonsillitis acuta) J03	275
AKUTNO ZAPALJENJE GRKLJANA I AKUTNO ZAPALJENJE DUŠNIKA J04	277
ALERGIJSKA KIJAVICA I VAZOMOTORNA KIJAVICA J30	280
PSIHIJARIJA	296
DRUGI MENTALNI POREMEĆAJI IZAZVANI MOŽDANIM OŠTEĆENJEM, DISFUNKCIJOM MOZGA I ORGANSKIM BOLESTIMA F 06	297
ANKSIOZNI POREMEĆAJI F40	299
MENTALNI POREMEĆAJI I POREMEĆAJI PONAŠANJA ZBOG UPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI (PAS) F 10	303
MENTALNI POREMEĆAJI I POREMEĆAJI PONAŠANJA ZBOG UPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI (PAS) F 11	305
DEPRESIVNI POREMEĆAJI	310
ZBRINJAVANJE URGENTNIH PSIHIJATRIJSKIH STANJA U RAZVOJNOM DOBU U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI	313
SHIZOFRENIJA F20-F29	318
PULMOLOGIJA	322
AKUTNI I HRONIČNI BRONHITIS J20, J40 i J42	323
PNEUMONIJA J15, J18	326
HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA J44	329

BRONHIJALNA ASTMA (J45)	335
REUMATOLOGIJA	340
LEČENJE CERVICALNOG I LUMBALNOG SINDROMA	341
LEČENJE OSTEOPOROZE M80, M81	344
OSTEOARTRITIS (ARTROZA) ŠAKA, KOLENA (GONARTROZA) I KUKA (KOKSARTROZA) M15, M16, M17346	
SEROPOZITIVNI REUMATOIDNI ARTRITIS M05	347
ARTHRITIS URICA (GIHT) M10	351
UROLOGIJA	358
HIPERPLAZIJA PROSTATE (BPH) N40	359
BUBREŽNA KOLIKA, NESPECIFIČNA N23	360
Nephrolithiasis et ureterolithiasis N20	360
Calculus renis N20.0	360
Calculus ureteris N20.1	360
Calculus renis et calculus ureteris N20.2	360
ORHITIS I EPIDIDIMITIS N45	362
CISTITIS N30	363
NEUROMUSKULARNA DISFUNKCIJA MOKRAĆNE BEŠIKE N31	366
PROSTATITIS N41	368
URETRITIS I SINDROM URETRE N34	370

ANEMIJE

ANEMIJE -D50-D51

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

I Klasifikacija anemija

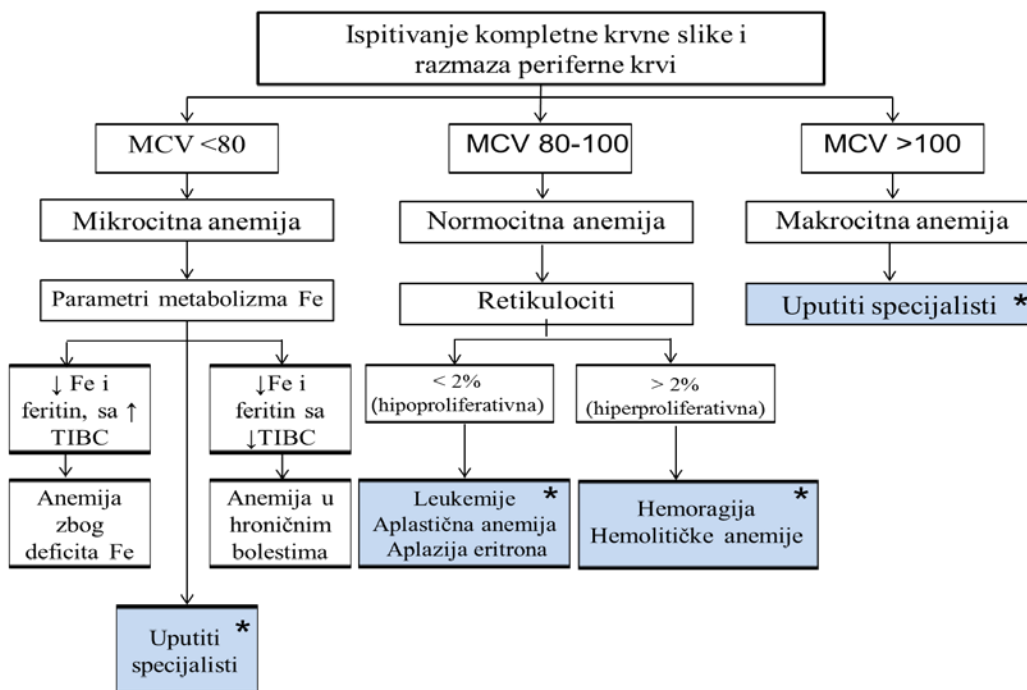
Anemija može biti:

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

II Dijagnostika anemija

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

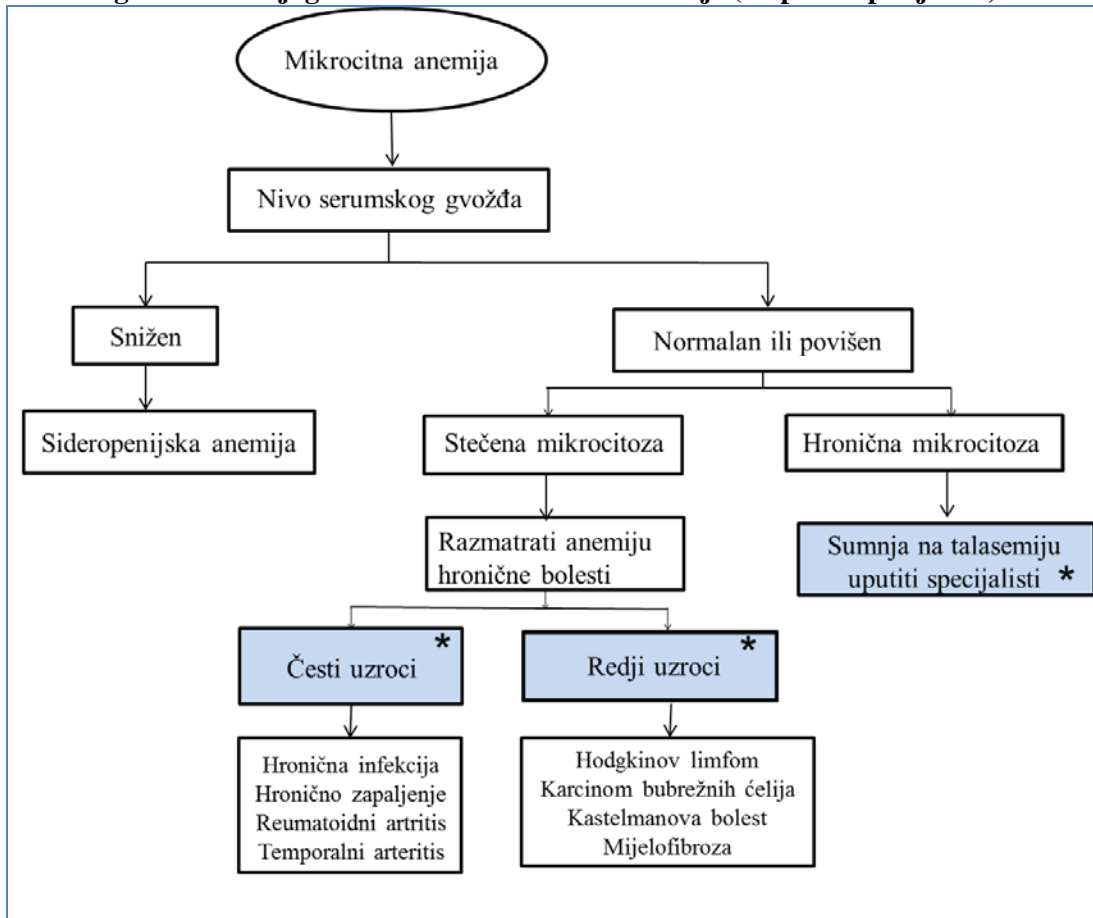
Grafikon 1. Algoritam za dijagnostikovanje anemija (*uputiti specijalisti)



Dijagnostički algoritam za MIKROCITNU anemiju

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

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



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

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

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

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

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

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

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

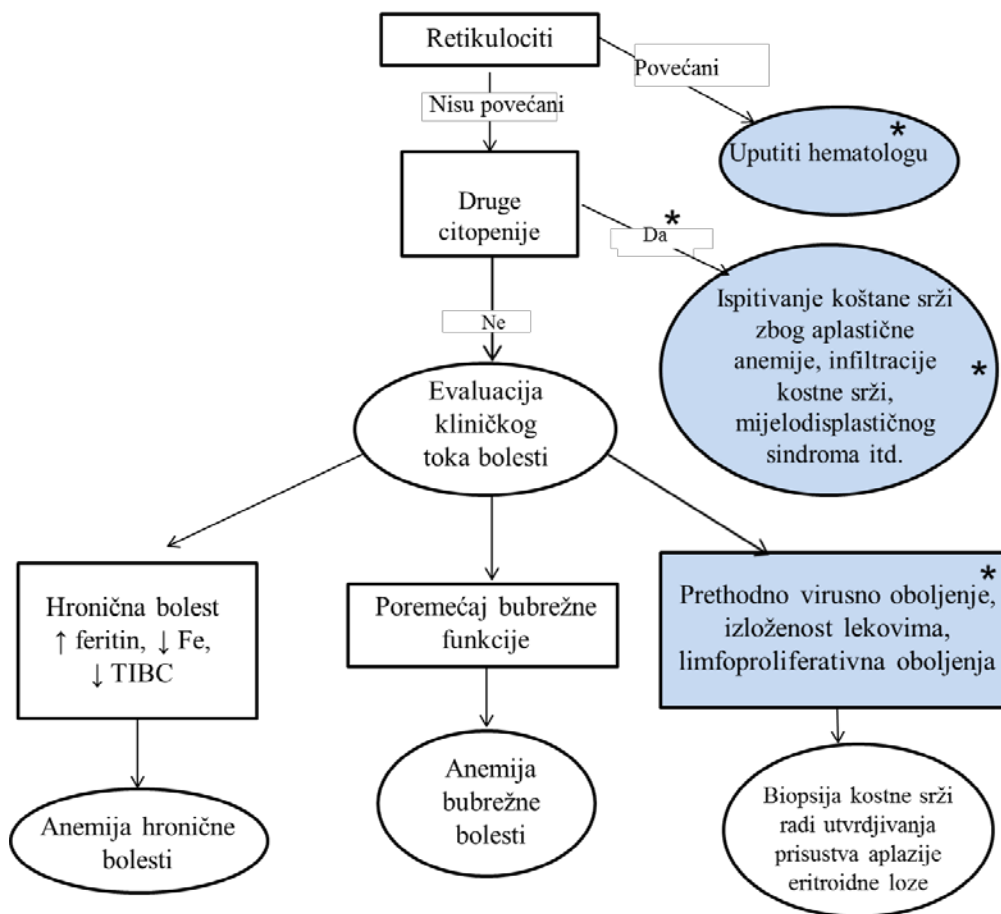
Dijagnostički algoritam za NORMOCITNU anemiju

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

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

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

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



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

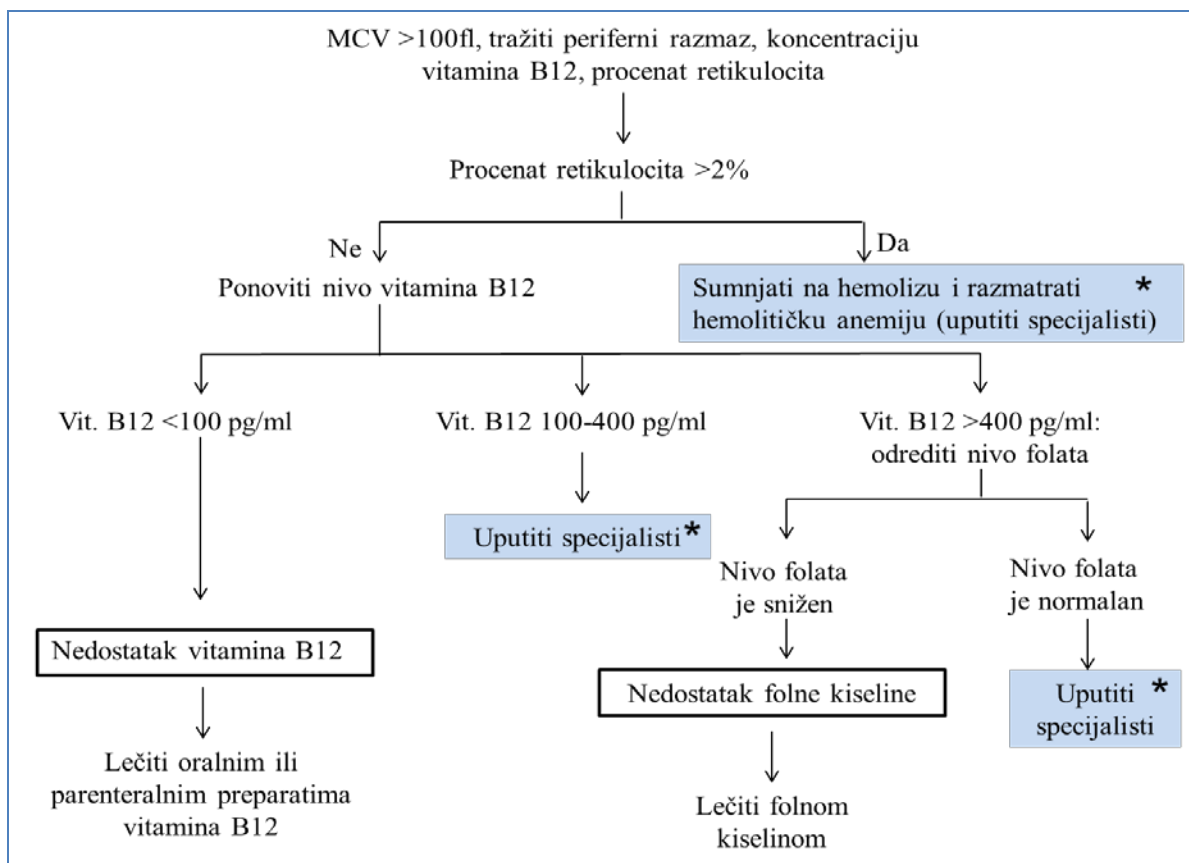
U slučaju prisustva normocitne anemije sa smanjenim procentom retikulocita i neupadljivim nalazom u razmazu periferne krvi diferencijalna dijagnoza uključuje anemiju hronične bolesti, anemiju u sklopu bubrežne insuficijencije, nutritivnu anemiju i aplaziju eritroidne loze. Dalje ispitivanje u ovim slučajevima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

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

Dijagnostički algoritam za MAKROCITNU anemiju

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

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



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

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

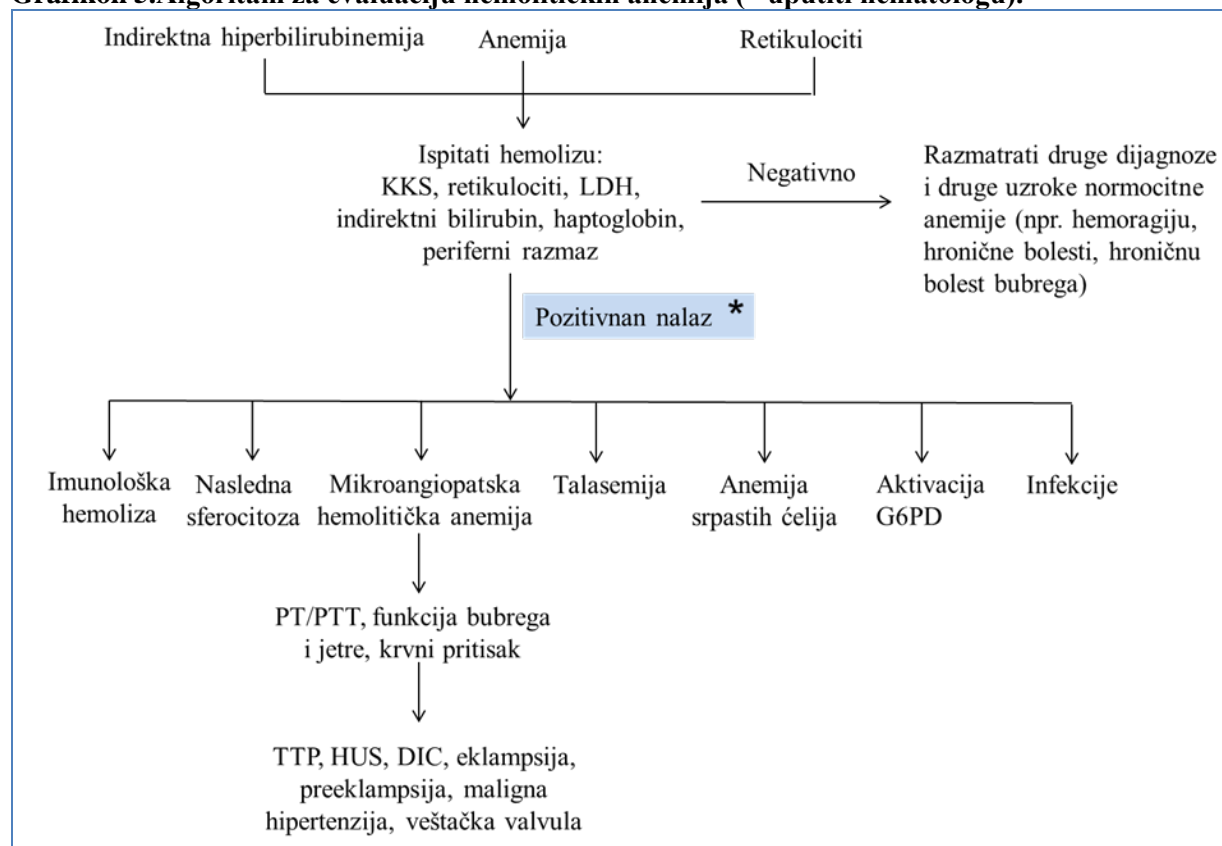
Ukratko, laboratorijsku dijagnostiku makrocitne anemije određuje klinička slika, uključujući podatke o uzimanju lekova i zloupotrebi supstanci. Procena počinje analizom razmaza periferne krvi i određivanjem serumskih folata, vitamina B12 i eventualno homocisteina i metil-malonata (MMA). Nekad je takođe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

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

Dijagnostički algoritam hemolitičke anemije

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

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



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

III Terapija anemija

Grafikon 6. Terapijski algoritam sideropenijske anemije

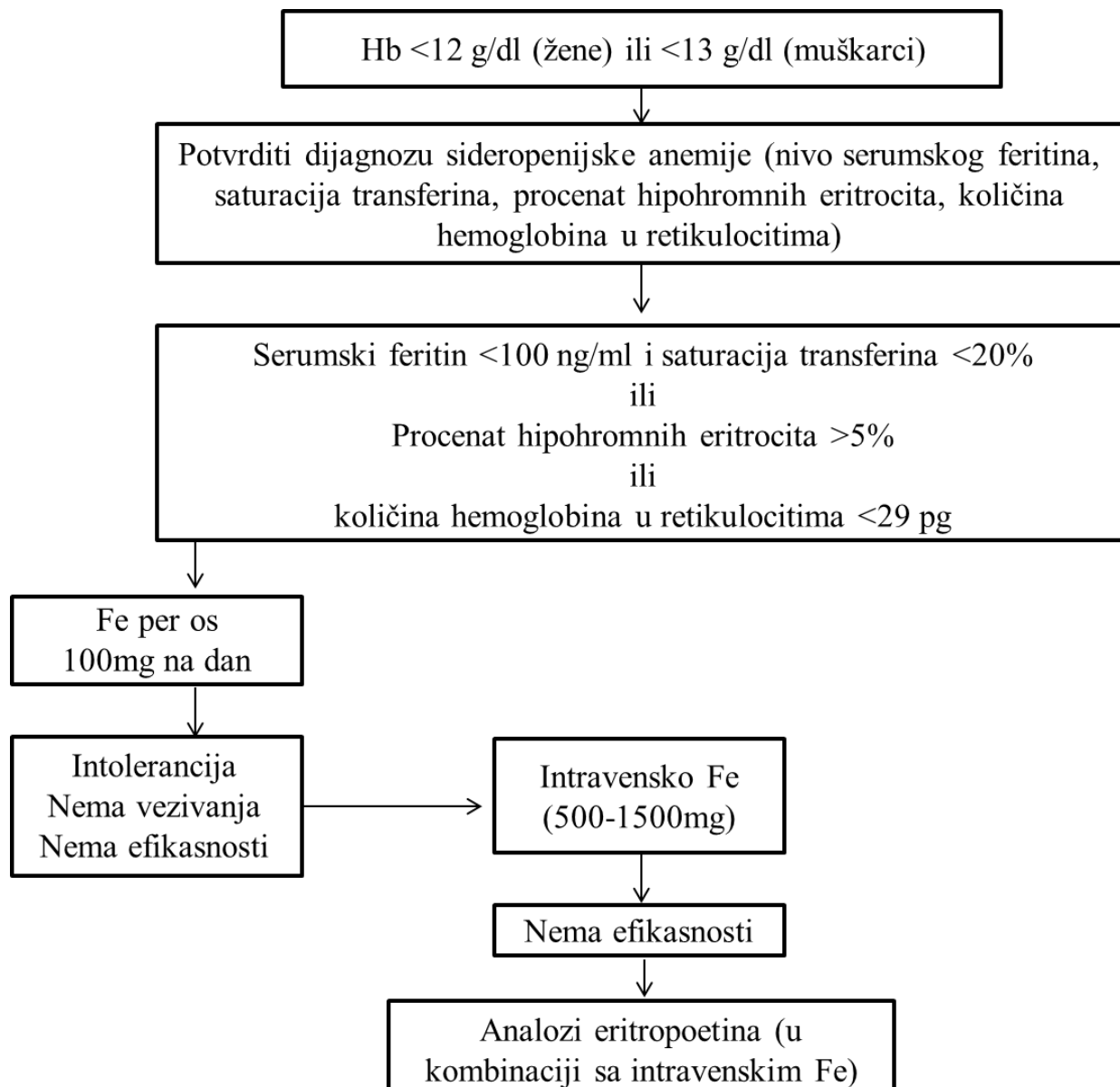


Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji SIDEROPENIJSKE anemije (D50)

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

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

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

ANTIBAKTERIJSKI LEKOVI

ANTIBAKTERIJSKI LEKOVI

INFEKCIJE KOŽE, MEKIH TKIVA I KOSTIJU

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

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

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

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

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

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

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

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

*Nije registrovan u Srbiji

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

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

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

*Nije registrovan u Srbiji

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

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

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

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

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

*Nije registrovan u Srbiji

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

KOSTI I ZGLOBOVI

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

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

Tabela 5: Antibiotici u terapiji akutnog osteomijelitisa

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

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC**-napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

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

Tabela 6: Antibiotici u terapiji septičnog artritisa

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

*Nije registrovan u Srbiji

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC**-napomena prema Listi lekova

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

Tabela 7: Antibiotici u terapiji protetskih zglobnih infekcija

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

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

INFEKCIJE GORNJIH DISAJNIH PUTEVA

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

Tabela 8: Antibiotici u terapiji akutnog sinuzitisa

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

STAC – napomena prema Listi lekova

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

Tabela 9: Antibiotici u terapiji akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa

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

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

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

Tabela 10: Antibiotici u terapiji akutnog bakterijskog faringitisa

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

PNEUMONIJA

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 11: Antibiotici u terapiji pneumonija stečenih van bolnice

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

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

***Registrovan - nije na Listi lekova

STAC** – napomena prema Listi lekova

Tabela 12: Antibiotici u terapiji bolničkih pneumonija i VAP

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

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

***Registrovan - nije na Listi lekova

STAC** – napomena prema Listi lekova

INFEKCIJE GENITOURINARNOG TRAKTA

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

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

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

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

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

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

Tabela 13: Antibiotici u terapiji akutnog nekomplikovanog cistitisa

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

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 14: Antibiotici u terapiji akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa

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

STAC** – napomena prema Listi lekova

Tabela 15: Antibiotici u terapiji akutnih komplikovanih infekcija urinarnog trakta

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

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC** – napomena prema Listi lekova

Tabela 16: Antibiotici u terapiji prostatitisa

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

STAC** – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

INTRA ABDOMINALNE INFEKCIJE

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

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

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

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

STAC** – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

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

Tabela 18: Antibiotici u terapiji teških vanbolničkih abdominalnih infekcija

Generički naziv leka	Oblik leka i jačina	Preporučena doza za odrasle	Preporučena doza za decu	Trajanje terapije
Piperacilin+tazobaktam**	Lagena, (2 + 0.25) g ili (4 + 0.5) g	(4 + 0.5) g na 8 sati	(100 + 12.5) mg/kg na 8 sati	4-7 dana za ustanovljene infekcije, sem ukoliko nije teško da se postigne adekvatna kontrola izvora infekcije.
Imipenem+cilastatin**	Lagena, (500+500) mg	(500+500) mg na 6 sati ili (1+1)g na 8 sati	15 – 25 mg/kg na 6 sati	
Meropenem**	Lagena, 500 mg	1g na 8 sati	10-20 mg/kg Na 8 sati	
Doripenem***	Lagena, 500 mg	500 mg na 8 sati	-	
Cefepim-STAC	Lagena, 500 mg ili 1g	2g IV na 8 do12 sati	50 mg/kg na 12 sati	Kod brzog uklanjanja izvora infekcije, terapiju ograničiti na 24 sata
Ceftazidim	Lagena, 500 mg ili 1g	2g IV na 8 sati	150 mg/kg dnevno, podeljeno na 3 doze	
Ciprofloksacin-STAC	Ampula, 100mg/10ml	400 mg na 12 sati	12 – 15 mg/kg na 12 sati	U slučaju kliničkih znaka infekcije nakon 4-7 dana, terapiju prilagođavati na osnovu antibiograma
Metronidazol-STAC	Infuzionna boca, 5 mg/ml	500 mg na 8 sati	7 – 10 mg/kg na 8 sati	
Tigeciklin**	Lagena, 50mg	100 mg inicijalna doza, pa 50 mg na 12 sati	Ne koristi se kod dece	

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

***Registrovan - nije na Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

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

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

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

Tabela 19: Antibiotici u nastavku terapije intraabdominalnih infekcija

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

STAC – napomena prema Listi lekova

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

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

Tabela 20: Antibiotici u terapiji *Clostridium difficile* infekcije

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

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

***Registrovan - nije na Listi lekova

MENINGITIS

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

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

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

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

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

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

Tabela 21: Antibiotici u terapiji meningitisa

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

*Nije registrovan u Srbiji

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

STAC** – napomena prema Listi lekova

OSTALE INFEKCIJE

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

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

Tabela 22: Antibiotici u terapiji sepsa

Generički naziv leka	Oblik leka i jačina	Preporučena doza za odrasle	Preporučena doza za decu
Piperacilin+tazobaktam**	Lagena, (2 + 0.25) g ili (4 + 0.5) g	(4 + 0.5) g na 8 sati	(100 + 12.5) mg/kg na 8 sati
Imipenem+cilastatin**	Lagena, (500+500) mg	(500+500) mg na 6 sati ili (1+1)g na 8 sati	15 – 25 mg/kg na 6 sati
Meropenem**	Lagena, 500 mg	1g na 8 sati	10-20 mg/kg Na 8 sati
Doripenem***	Lagena, 500 mg	500 mg na 8 sati	-
Cefepim-STAC	Lagena, 500 mg ili 1g	2g IV na 8 do12 sati	50 mg/kg na 12 sati
Ceftazidim-STAC	Lagena, 500 mg ili 1g	2g IV na 8 sati	150 mg/kg dnevno, podeljeno na 3 doze
Vankomicin**	Lagena, 500 mg ili 1g	1 g na 12 sati	10 mg/kg na 6 sati
Ciprofloksacin-STAC	Ampula, 100mg/10ml	400 mg na 8-12 sati	12 – 15 mg/kg na 12 sati
Levofloksacin-STAC	Infuzija, 500mg/100ml	500 mg IV na 12 ili 24 sata	Ne koristi se kod dece
Amikacin-STAC	Ampula od 100 i 500 mg/2 ml	15 mg/kg dnevno	15 mg/kg dnevno
Gentamicin	Ampula od 20, 40, 80 ili 120 mg/2 ml	3-6 mg/kg dnevno	3-6 mg/kg dnevno
Linezolid**	Infuzionaboca, 2 mg/ml	600 mg na 12 sati	Kod dece se ne primenjuje

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

***Registrovan - nije na Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

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

Tabela 23: Antibiotici u terapiji bakterijskog endokarditisa

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

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

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

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

Tabela 24: Antibiotici u terapiji febrilne neutropenije

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

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

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

***Registrovan - nije na Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

MULTI- REZISTENTNI MIKROORGANIZMI

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

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

Tabela 25: Antibiotici u terapiji infekcija izazvanih multirezistentnim organizmima

Generički naziv leka	Oblik leka i jačina	Preporučena doza za odrasle	Preporučena doza za decu
Linezolid**	Infuzionaboca, 2 mg/ml	600 mg na 12 sati	Kod dece se ne primenjuje
Tigeciklin**	Lagena, 50mg	100 mg inicijalna doza, pa 50 mg na 12 sati	Ne koristi se kod dece
Daptomicin*	Lagena, 350 ili 500 mg	4-6 mg/kg na 24 sata	-
Imipenem+cilastatin**	Lagena, (500+500) mg	(500+500) mg na 6 sati ili (1+1)g na 8 sati	15 – 25 mg/kg na 6 sati
Meropenem**	Lagena, 500 mg	1g na 8 sati	10-20 mg/kg Na 8 sati
Kolistimetat natrijum ***	Lagena, 1,000,000 – 2,000,000 IJ	1 – 2,000,000 IJ na 8 sati	50,000 IJ/kg dnevno, podeljenona 3 doze
CeftazidimSTAC	Lagena, 500 mg ili 1g	2g IV na 8 sati	150 mg/kg dnevno, podeljeno na 3 doze
Cefepim-STAC	Lagena, 500 mg ili 1g	2g IV na 8 do12 sati	50 mg/kg na 12 sati
Ampicilin + sulbaktam-STAC	Lagena, 1g+500mg	3 g na 6 sati	(200 + 100) mg/kg dnevno, podeljeno na 4 doze
Fosfomicin***	Granule za oralni rastvor, kesica od 3g	Jedna doza PO od 3 g	Ne daje se deci mlađoj od 12 godina

*Nije registrovan u Srbiji

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

***Registrovan - nije na Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

BOL AKUTNI

BOL AKUTNI

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

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

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

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

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

U akutni bol spadaju:

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

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

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

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

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

POJEDINA SPECIFIČNA STANJA:

Tretman akutnog postoperativnog bola:

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

Akutni bol u abdomenu:

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

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

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

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

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

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

Akutni bol u grudnom košu

- Bol u grudnom košu može biti:

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

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

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

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

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

zahtevaju hitan specijalistički tretman. Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir:

- Infarkt miokarda i stabilna angina pectoris
- Disekcija aorte

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

Infarkt miokarda

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

Bubrežna kolika

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

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

Akutni bol u leđima

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

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

Migrenozna glavobolja

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

PROCENA JAČINE BOLA I TERAPIJA

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog bola

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

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

***Registrovan - nije na Listi lekova

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Nije na Listi RFZO.

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

BOL KANCERSKI

BOL KANCERSKI

NEOPIOIDNI ANALGETICI

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

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

SLABI OPIOIDI

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

TRAMADOL: KRATKODELUJUĆE I DUGODELUJUĆE FORMULACIJE

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

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

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

JAKI OPIOIDI

KRATKODELUJUĆI LEKOVI: MORFIN

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

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

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

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

DUGODELUJUĆI LEKOVI

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

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

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

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

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

METADON

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

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

KOANALGETICI

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

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

Koanalgetici

LAKSATIVI I ANTIEMETICI

LEKOVI ZA PREVENCIJU I OTKLANJANJE NEŽELJENIH DEJSTAVA OPIOIDA

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

Tabela 7. Laksativi i antiemetici

Tabela 1. Neopioidni analgetici

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

Tabela 2. Slabi opioidi: tramadol

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

Tabela 3. Jaki opioidi, kratkodjelujući lekovi – Morfin

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

Tabela 4. Jaki opioidi, dugodelujući lekovi

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

Tabela 5. Jaki opioidi - Metadon

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

Tabela 6. Koanalgetici

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

Tabela 7. Laksativi i antiemetici

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

BOLESTI VENA

PROŠIRENJE VENA NOGU I83

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

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

Profilaksa venskih oboljenja

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

Dijagnostički postupci za otkrivanje etiologije

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

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

Anamneza	- Prisutan neki od faktora rizika - Tipične smetnje
Klinički pregled	- Vidljivi venskih varikoziteti - Mogu biti uočljivi i drugi znaci koji ukazuju na hroničnu vensku slabost
Rutinske laboratorijske analize:	- Laboratorijski nalazi nisu od značaja kod bolesnika sa hroničnim proširenjem vena bez komplikacija
Color Duplex sonografski pregled krvnih sudova donjih ekstremiteta	- Kod bolesnika sa varikoznim venama u slučaju potrebe može se kompletirati dijagnoza ultrazvučnim pregledom dubokih, površinskih, perforantnih vena, u slučaju da se planira hirurško lečenje ili se sumnja na komplikacije.

Lečenje

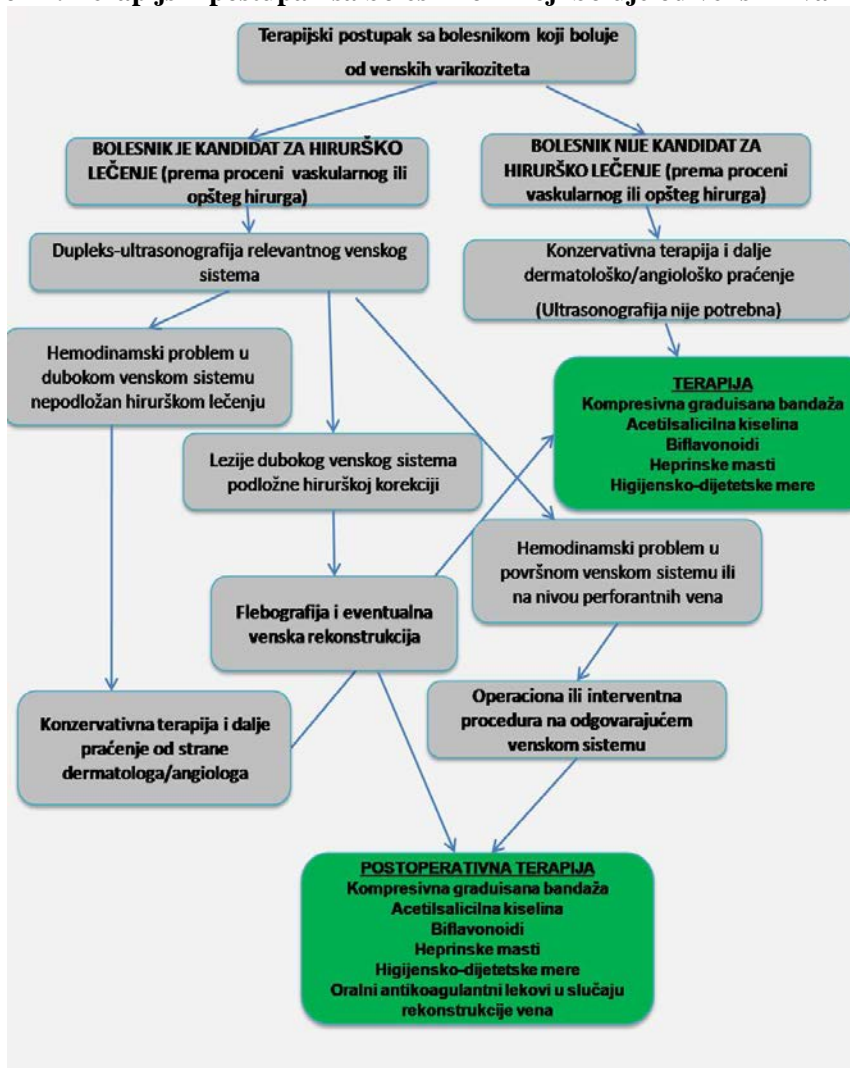
Cilj lečenja je kontinuirana potpora venskom sistemu u obavljanju osnovne funkcije – dopremanje krvi ka srcu. Zbog toga se savetuje obavezna elastična graduisana kompresivna bandaža, dok se smanjenje inflamacije venskog zida, redukcija edema i tegoba postiže flavonoidima i lokalnim heparinskim mastima,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

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

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji

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

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



ZAPALJENJE VENA I ZAPALJENJE VENE SA STVARANJEM KRVNOG UGRUŠKA I80

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

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

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

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

Dijagnostički postupci za otkrivanje etiologije

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

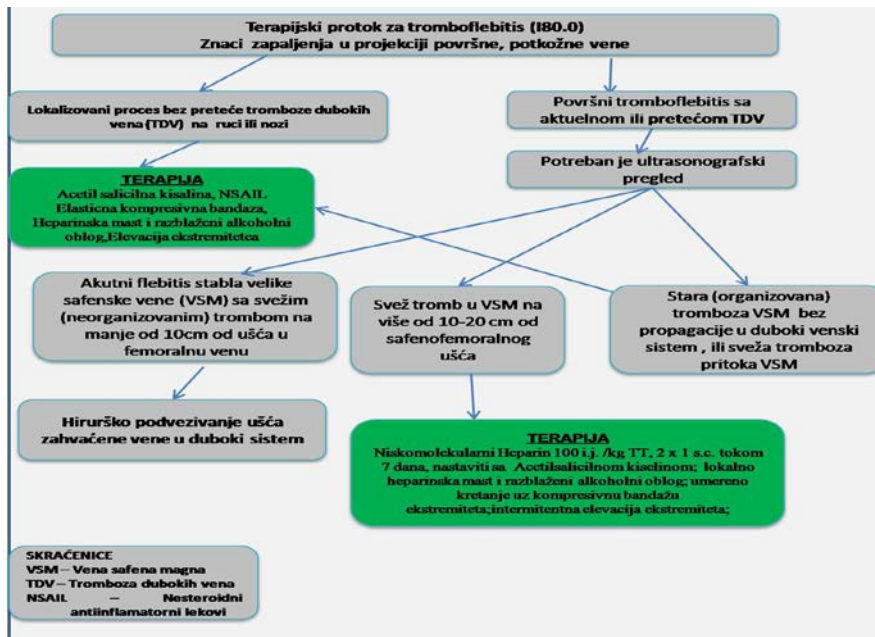
Tabela 1. Osnovni dijagnostički postupci za dijagnozu tromboze dubokih ili površnih vena

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

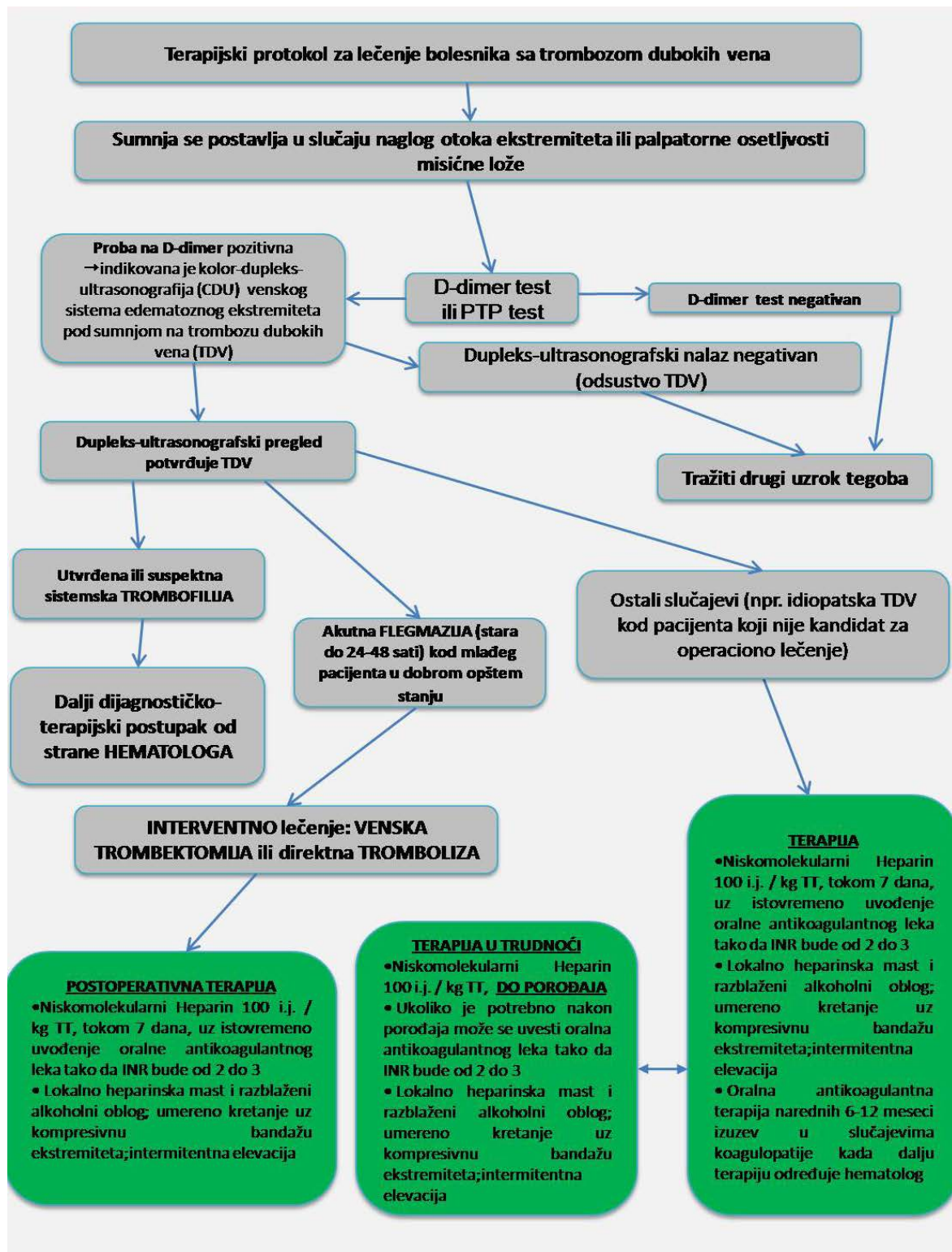
Lečenje

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

Grafikon 2. Terapijski protokol za tromboflebitis



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



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

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

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

GRIZLICA NA NOZI L97

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

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

Dijagnostički postupci za otkrivanje etiologije

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

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

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

Tabela 1. Osnovni dijagnostički postupci za grizlicu na nozi

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

Lečenje

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

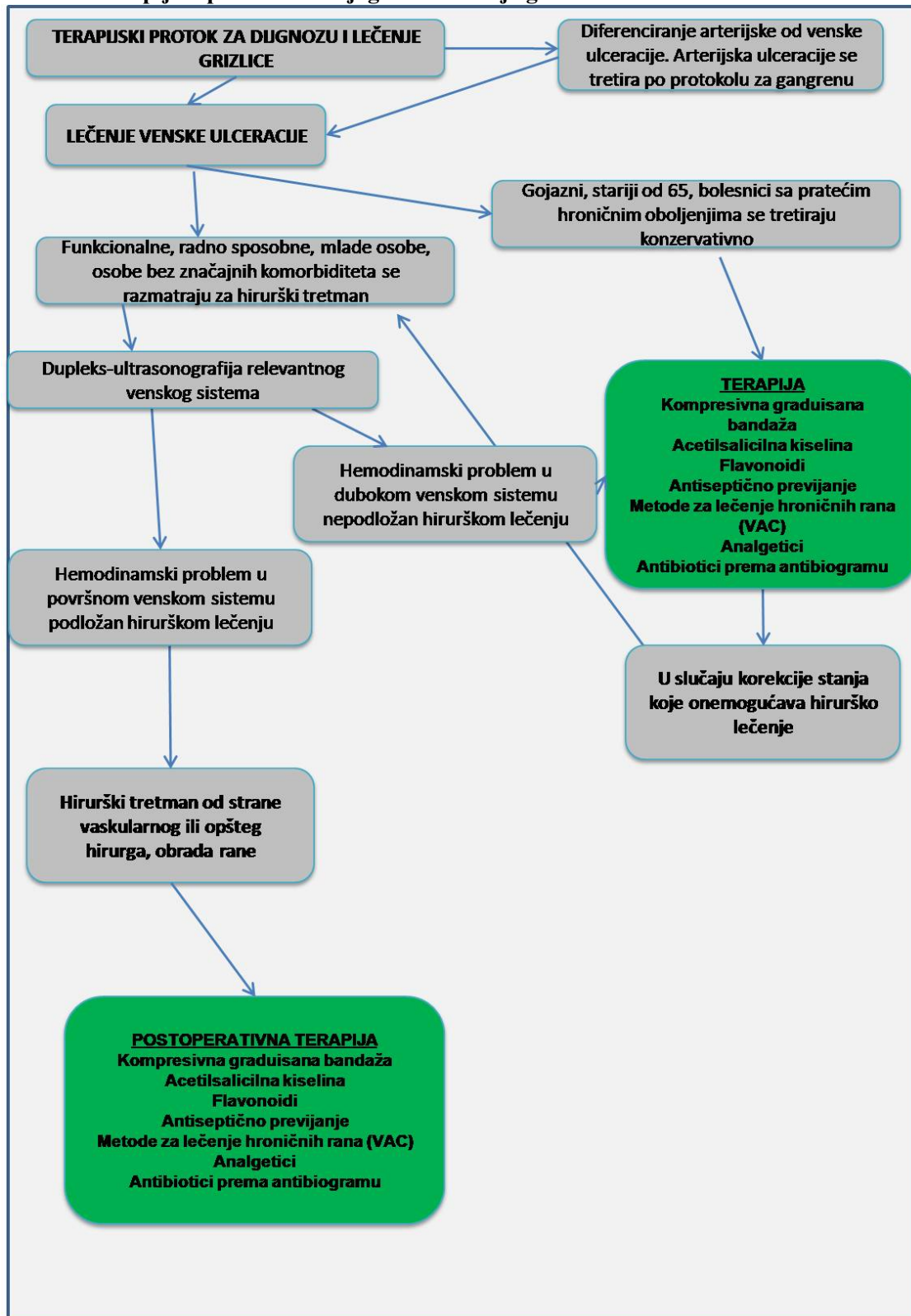
L 97.2

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

Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji grizlice

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

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



GANGRENA R02

Živan Maksimović, Igor Končar, Miloš Sladojević

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

Dijagnostički postupci za otkrivanje etiologije

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

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

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

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

Tabela 1. Osnovni dijagnostički postupci za grizlicu na nozi

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

Lečenje

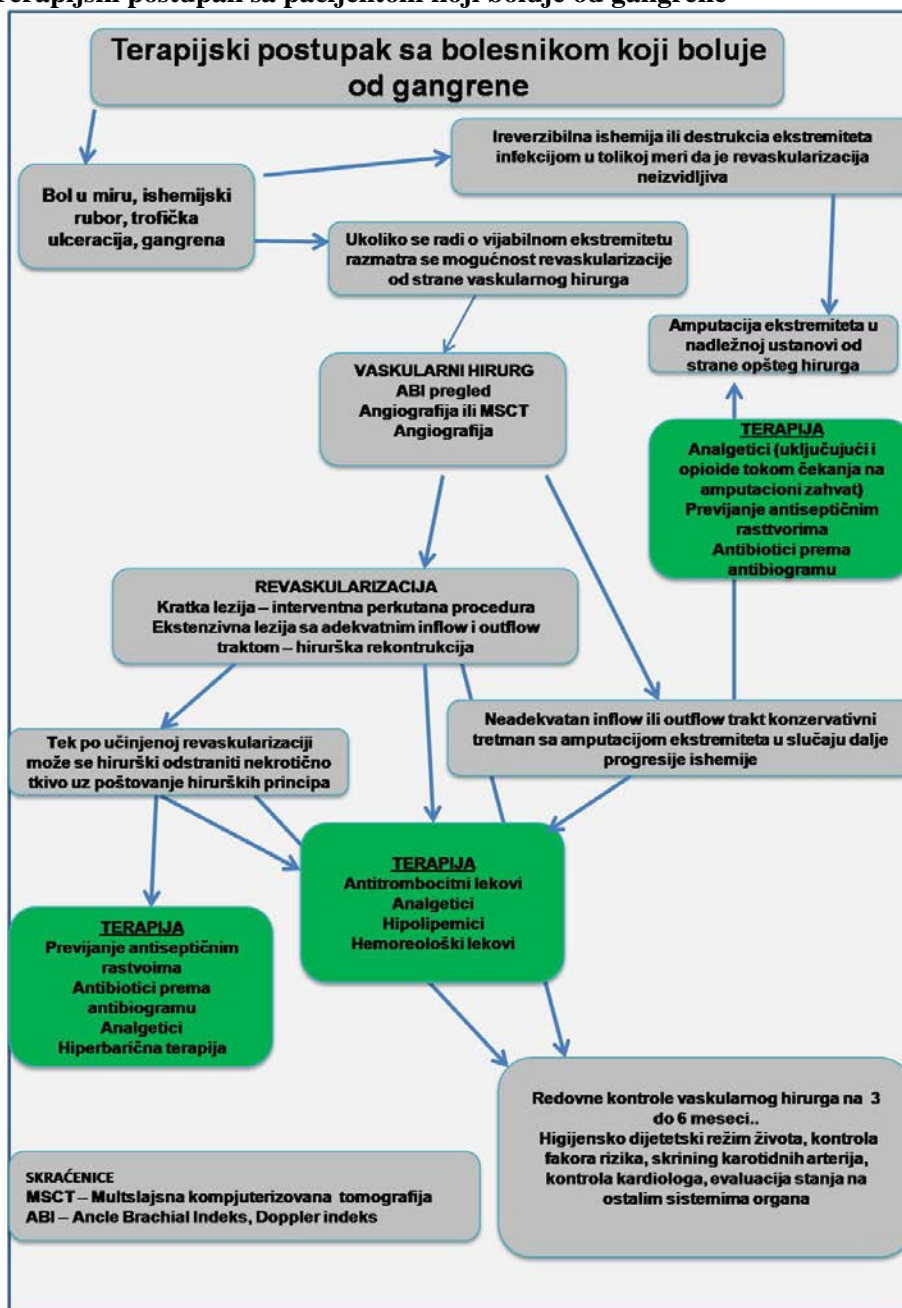
Cilj lečenja je korekcija stenozantno okluzivnih lezija vaskularnom odnosno endovaskularnom procedurom uz naknadno odstranjenje nekrotičnog tkiva po demarkaciji. **ODSTRANJIVANJE NEKROTIČNOG PROCESA PRE PREDHODNO RAZMOTRENE REVASKULARIZACIJE JE KONTRAINDIKOVANO.** Prateća terapija ima za cilj smanjenje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

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

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

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

Grafikon 1. Terapijski postupak sa pacijentom koji boluje od gangrene



DEKUBITUS

DEKUBITUS L 89

Definicija bolesti

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

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

Napomena

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

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

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

A. gradacija (prema MKB 10)

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

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

L89.1 Dekubitus II stepena - Decubitus gradus II

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

L89.2 Dekubitus III stepena - Decubitus gradus III

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

L89.3 Dekubitus IV stepena - Decubitus gradus IV

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

L89.4 Dekubitus Va stepena - Decubitus gradus Va

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

L89.5 Dekubitus Vb stepena - Decubitus gradus Vb

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

L89.8 Dekubitus X stepena - Decubitus gradus X

Dekubitalni ulkus neoznačenog stepena.

L89.9 Dekubitus neoznačen - Decubitus non specificatus

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

PROCENA RIZIKA

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

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

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

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

Izračunavanje rizika po Bradenovoj skali:

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

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

MERE PREVENCIJE

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

PROCENA LOKALNOG STANJA

- A. Lokalizacija
- B. Dimenzije

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

Uputstvo za upotrebu skale:

Posmatraj i izmeri dekubitalni ulkus.

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

Zabeleži izmerene i procenjene vrednosti za svaku od navedenih karakteristika.

Saberu dobijene brojčane vrednosti u ukupan zbir.

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

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

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

Površina

Izmeriti najveću dužinu (od glave prema peti) i najveću širinu (levo – desno) uz pomoć centimetra. Pomnožiti vrednosti da bi se dobila površina rane u cm². Važno je ne koristiti se pretpostavkom, već uvek merenjem i to uvek na isti način!

Količina eksudata

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

Vrsta tkiva na površini rane

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

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

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

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

Dijagram zarastanja dekubitalnog ulkusa

Praćenje trenda zarastanja dekubitalnog ulkusa u odnosu na trajanje lečenja
 (Koristiti poseban zapisnik za svaki pojedinačni dekubitalni ulkus)

Uputstvo za upotrebu zapisnika:

Posmatraj i izmeri dekubitalni ulkus u redovnim vremenskim intervalima, koristeći PUSH skalu.
 Datirati i uneti međuzbirove I ukupne zbirove u zapisnik zarastanja dekubitalnog ulkusa.

DIJAGRAM ZARASTANJA DEKUBITALNOG ULKUSA									
Datum									
Površina									
Količina eksudata									
Vrsta tkiva na pov. rane									
Ukupni zbir									

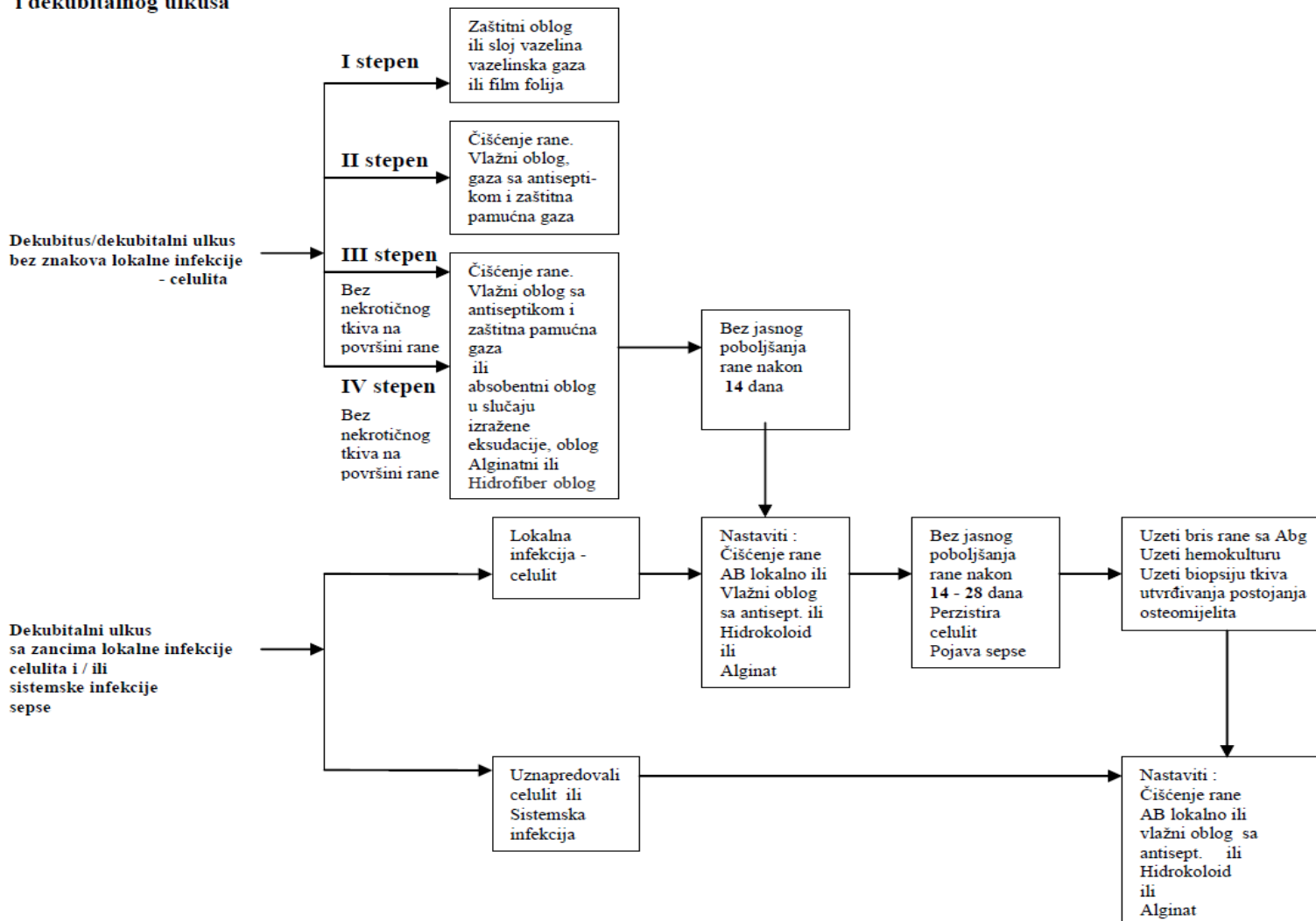
- C. Stepen (1. A)
- D. Lokalni znaci infekcije - celulitis
- E. Bol (uključujući njegov intenzitet, bolno mesto, trajanje)
- F. Stanje okolne kože
- G. Postojanje sinusa, fistula, tunela ili džepova u rani
- H. Zadah

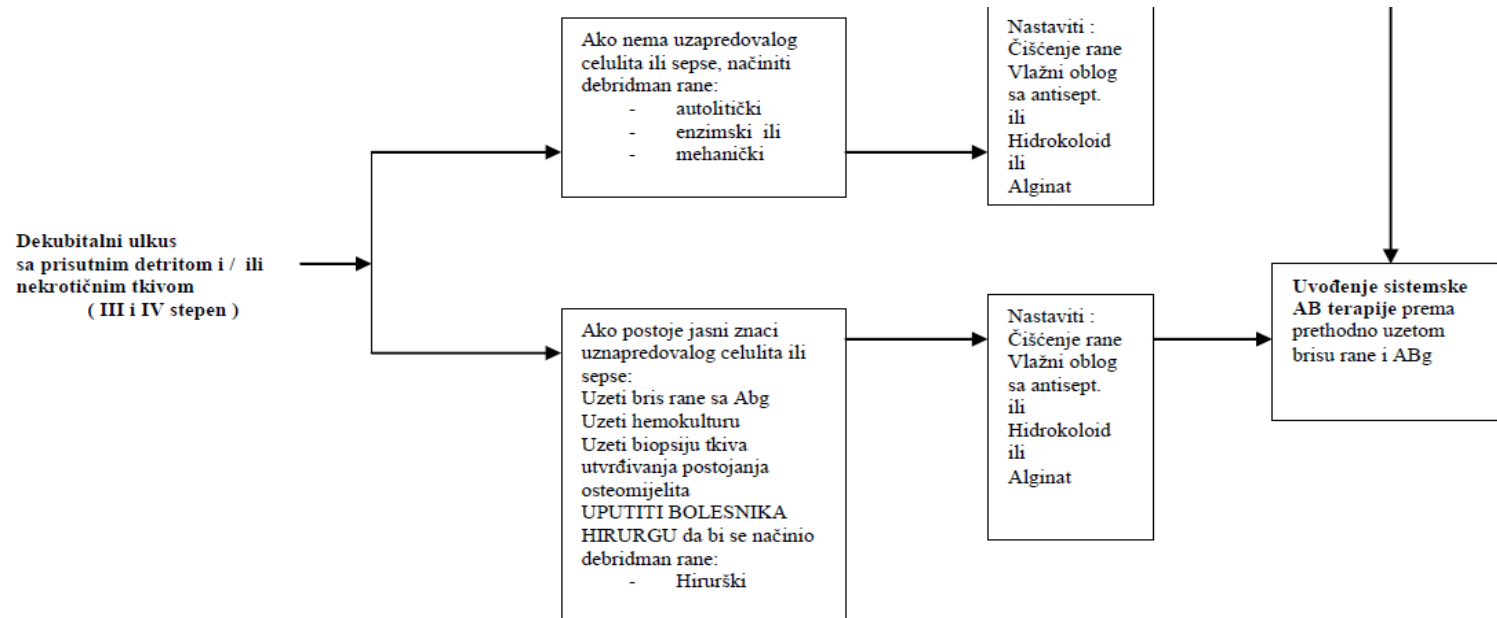
LEČENJE

- A. Razmotriti preduzete mere prevencije
- B. Laboratorijske analize krvi i urina – u opsegu ne manjem od:
 krvna slika i leukocitarna formula, pregled urina, urinokultura, sedimentacije eritrocita glikemija, urea, kreatinin, fibrinogen, C-reaktivni protein, alkalna fosfataza, ALT, AST i laktat dehidrogenaza
- C. Uzimanje uzoraka za mikrobiološku analizu i analiziranje osetljivosti izolovanih mikroba na antibiotike (Abg)
- D. Ne ordinirati sistemsku antibiotsku (AB) terapiju ako su prisutni samo lokalni znaci infekcije (4.D)
- E. Adekvatna kontrola bola, posebno pri obradi rane i debridmana
- F. Redovni monitoring dekubitusa/dekubitalnog ulkusa i okolne kože. Svaku promenu i komplikaciju treba dokumentovati.
- G. Procena nutritivnog statusa pacijenta i korekcija nutritivnog deficita po potrebi.
- H. Lokalni tretman dekubitusa/dekubitalnog ulkusa

- prema algoritmu

Algoritam lečenja dekubitusa i dekubitalnog ulkusa





Pojašnjenje termina korišćenih u algoritmu lečenja dekubitusa i dekubitalnog ulkusa

Čišćenje rane

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

Zaštitna obloga

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

Vlažna obloga

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

Hidrokoloidna obloga

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

Alginati

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

Hidrofiber obloga

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

Film folija

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

Celulitis

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

1. Autolitički debridman

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

2. Enzimski debridman

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

3. Mehanički debridman

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

4. Hirurški (oštri)

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

UPUĆIVANJE HIRURGU

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

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

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

DERMATOVENEROLOGIJA

IMPETIGO L01

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

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

Postoje dve forme impetiga:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u lokalnoj terapiji impetiga

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

[§]Primena van indikacije (off-label).

* Nije registrovan u Srbiji .

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

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

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

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

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

ZAGNOJ, ČIR I GRUPA ČIREVA KOŽE L02

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

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

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

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

[§]Primena van indikacije (off-label).

* Nije registrovan u Srbiji

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

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

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

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

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 1. Terapijske preporuke za lečenje celulitisa kod adultnog pacijenta

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

*Nije registrovan u Srbiji

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

Tabela 2. Specijalne ekspozicije – terapija prema očekivanim mikroorganizmima

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

STAC – napomena prema Listi lekova

KONTAKTNI ALERGIJSKI DERMATITIS L23

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

Karakteristike kortikosteroida za opštu terapiju: Kortikosteroidi ~~iskazuju~~ su antiinflamatorni i imunosupresivni lekovi. Više doze kortikosteroida umanjuju produkciju imunoglobulina od strane B limfocita. U nižim dozama smanjuju produkciju interleukina (IL)-2, glavnog faktora proliferacije

aktiviranih T limfocita, smanjuju sekreciju interferona (IFN)-gama i tako utiču na funkciju T limfocita i aktivnost urođeno ubilačkih ćelija (NK ćelija). Kortikosteroidi se ordiniraju u srednjoj i nižoj jutarnjoj dozi tokom 10-15 dana, sa postupnim snižavanjem doze do isključenja. Kortikosteroidni preparati za sistemsku primenu navedeni su u **Tabeli 1**.

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

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

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

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

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

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

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

*Nije registrovan u Srbiji

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

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

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

URTİKARIJA – KOPRIVNJAČA L50

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

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

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

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

Principi lečenja urtikarija:

1. Izbegavati potencijalne trigere:

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

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

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

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

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

Tabela 1 - Neki antihistaminici koji se koriste u terapiji koprivnjače

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

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

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

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

EGZANTEM T78.4, L50.9

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

Principi lečenja egzantema:

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

Tabela 1 - Neki antihistaminici

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

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 2 - Neki kortikosteroidi za opštu primenu

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

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

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

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

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

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

Tabela 1 - Neki kortikosteroidi za opštu primenu

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

Tabela 2 - Neki antihistaminici

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

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

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

*Nije registrovan u Srbiji

DIJAGNOSTIKA I LEČENJE DOBROĆUDNIH PROMENA U DOJKAMA

DOBROĆUDNE PROMENE U DOJKAMA N60

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

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

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

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

Anamneza

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

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

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

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

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

Hormonski – hiperestrogenizam. – Rak dojke je hormonozavisni tumor i visok nivo estrogena u krvi predstavlja ozbiljan faktor rizika:

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

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

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

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

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

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

Fizikalni pregled

Položaj bolesnika

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

Inspekcija

Inspekcijom se procenjuje spoljašnji izgled dojki.

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

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

Palpacija

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinički pregled se ne razlikuje kod muškaraca i žena.

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

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

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

Na osnovu anamneze određuje se evolutivna faza bolesti.

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

DOBROĆUDNE PROMENA U DOJKAMA

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

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

Neproliferativne

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

Proliferativne bez atipije

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

Atipična hiperplazija

Atipična duktalna hiperplazija
Atipična lobularna hiperplazija

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

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

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

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

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

FIBROADENOMI

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

ENDOKRINOLOGIJA

DIJABETES

TIP 1 DIJABETESA E10

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

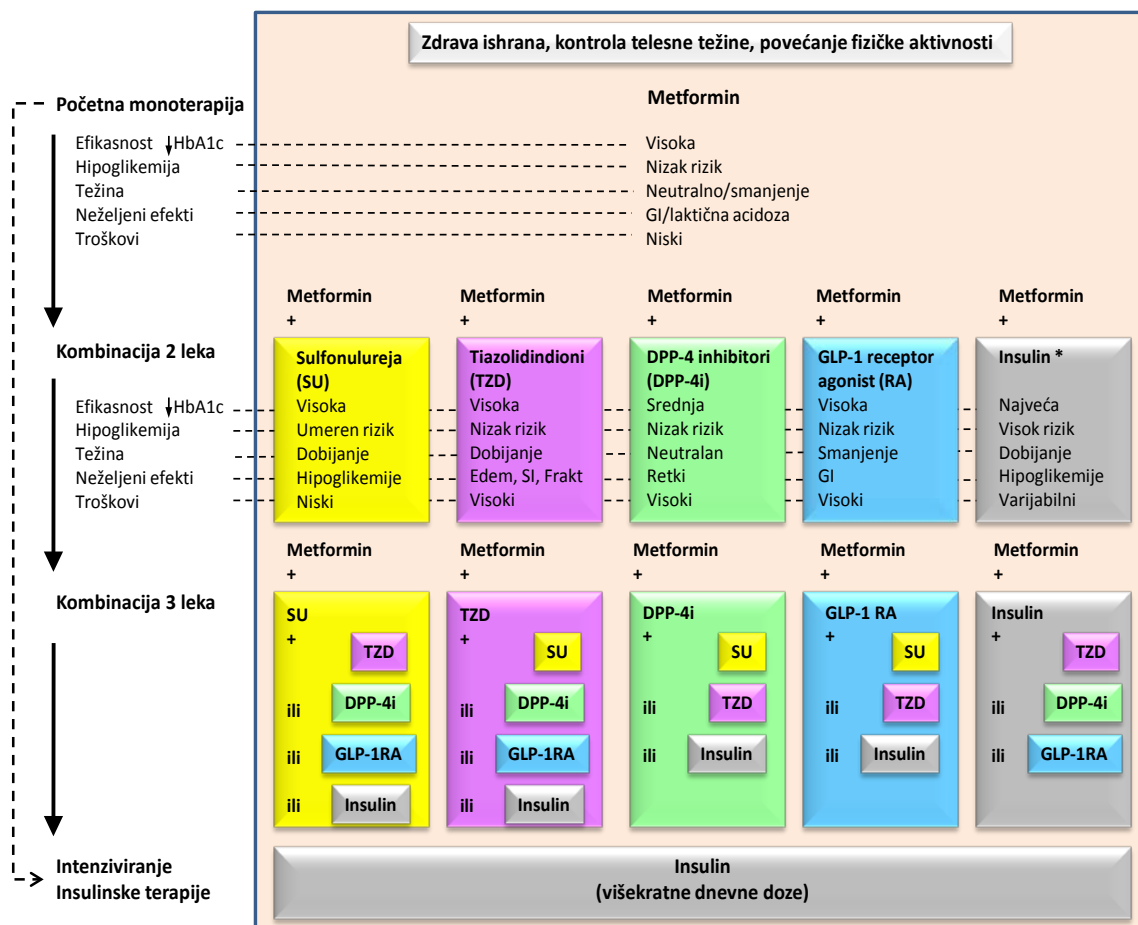
TIP 2 DIJABETESA E11

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

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

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

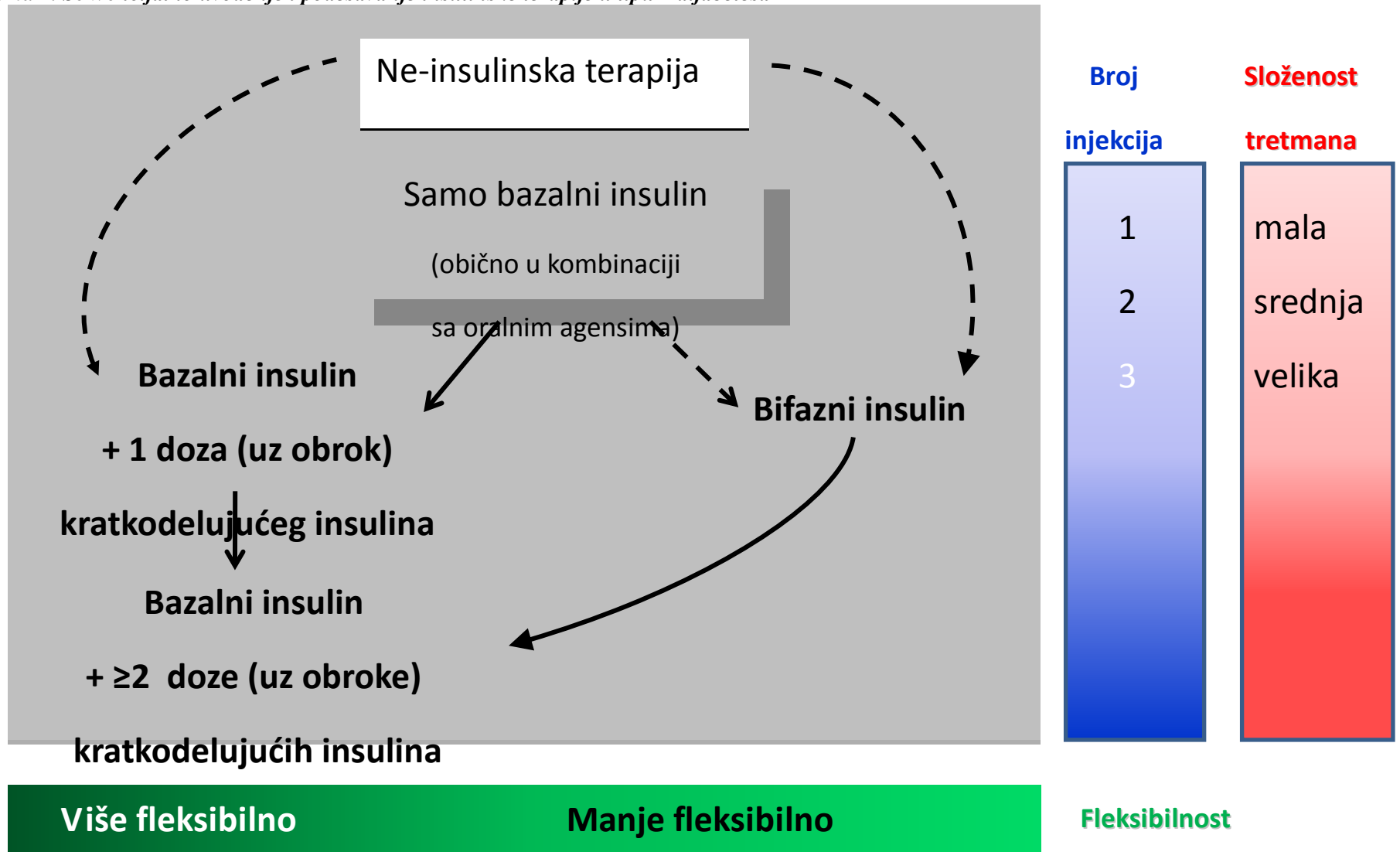
Shema 1. Uvodjenje i podešavanje terapije antihyperglikemijskim agensima u tipu 2 dijabetesa



*

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

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



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

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

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

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

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

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

POREMEĆAJI RADA ŠTITASTE ŽLEZDE

TIREOTOKSIKOZA-POVEĆANA FUNKCIJA ŠTITASTE ŽLEZDE E 05

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

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

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

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

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

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

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

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

SMANJENE FUNKCIJE ŠTITASTE ŽLEZDE E 03

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

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

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

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

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

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

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji

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

POREMEĆAJI METABOLIZMA MASTI I DRUGI POREMEĆAJI MASTI U KRVI E 78

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

Primarna prevencija KVB

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

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

Sekundarna prevencija KVB

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

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

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

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

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

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

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

MEDIKAMENTNO LEČENJE HIPERLIPOPROTEINEMIJA:

1. Izolovana hiperholesterolemija

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

2. Hipertrigliceridemija s normalnim ili sniženim vrednostima HDL holesterola

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

3. Kombinovane hiperlipoproteinije: hipertrigliceridemija udružena sa hiperholesterolemijom

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

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

Tabela 1. Preporučeni lekovi koji se koriste u terapiji lipidskih poremećaja

Trajanje terapije Višegodišnje, individualno, prema potrebama pacijenta

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

Napomena:

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

***Registrovan - nije na Listi lekova

GASTROENTEROLOGIJA

SINDROM POREMEĆENOG VARENJA ILI FUNKCIONALNA DISPEPSIJA K 30

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

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

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

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

- epigastrični bolni sindrom i
- postprandijalni distress sindrom.

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

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

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

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

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

U alarmne simptome spadaju:

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

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

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

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

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

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

GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST ILI GERB K 21

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

***Registrovan - nije na Listi lekova

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

ULKUSNA BOLEST

Želudačni ulkus K 25

Duodenalni ulkus K26,

Gastrojejunalni ulkus K28

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Nije registrovan u Srbiji

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

SINDROM PRENADRAŽENIH CREVA (IBS) K58

U funkcionalne poremećaje creva spadaju (Rim III kriterijumi):

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

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

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

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

Dijagnostički kriterijumi za funkcionalnu nadutost su:

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

Za dijagnozu funkcionalne nadutosti moraju biti zadovoljena oba kriterijuma.

Dijagnostički kriterijumi za funkcionalnu konstipaciju su:

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

Dijagnostički kriterijumi za funkcionalnu dijareju su:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Nije registrovan u Srbiji

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

KRONOVA BOLEST K50

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

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

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

ULCEROZNI KOLITIS K 51

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

gangrenosum), pojava duboke venske tromboze i plućne embolije, automina hemolitička anemija, primarni sklerozirajući holangitis.

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

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

Celokupnu terapiju propisuje lekar specijalista gastroenterolog.

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

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

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

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

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

GINEKOLOGIJA

NEPLODNOST N97

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

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

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

Ispitivanje oba partnera treba da počne u isto vreme.

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

ANAMNEZA

Treba uzeti detaljnu anamnezu oba partnera.

Ženski i muški partner:

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

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

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

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

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

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

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

KLINIČKI PREGLED

Pregledati oba partnera.

Ženski partner:

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

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

Pregled grudnog koša: srce i pluća

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

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

Muški partner:

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

Pregled dojki: ginekomastija

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

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

ISPITIVANJA

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

Ženski partner:

Osnovno ispitivanje

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

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

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

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

Prošireno ispitivanje:

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

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

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

Hromozomska kariotipizacija: ukoliko se sumnja na genetske poremećaje

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

Muški partner:

Osnovno ispitivanje:

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

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

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

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

Najniže vrednosti prihvaćenih referentnih vrednosti za analizu spermograma	
U najmanje dva slučaja	Referentne vrednosti
Volumen ejakulata	1.5ml
pH	7.2
Koncentracija spermatozoida	15x10 ⁶ spermatozoida/ml
Ukupan broj spermatozoida spermatozoida/ejakulatu	39x10 ⁶
Procenat pokretljivosti	40%
Progresivno pokretni	32%
Normalna morfologija	4% normalnih
Aglutinacija	odsutna
Viskozitet likvefakcije	≤ 2cm posle

Prošireno ispitivanje:

Antispermatozoidna antitela

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

Postejakultaorna analiza urina

Ultrazvuk: transrektalni ultrazvuk, skrotalni ultrazvuk

Testikularna biopsija

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

KRITERIJUMI ZA RANO UPUĆIVANJE KLINICI KOJA SE BAVI INFERTILITETOM

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

TRETMAN

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

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

Ženski partner:

Neinvazivni tretman

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

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

Intrauterina inseminacija (IUI)

Invazivni tretmani

Tubarna hirurgija: laparoskopiska adhezioliza, kateterizacija tuba

Histeroskopiska hirurgija: resekcija adhezija polipa

In vitro fertilizacija (IVF) i embriotransfer (ET)

Muški partner:

Neinvazivni tretman

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

Intrauterusna inseminacija (IUI)

Invazivni tretman

ICSI

Hirurško dobijanje spermatozoida - PESA, TESA, TESE, MESA

ZAPALJENJE JAJOVODA I JAJNIKA N70

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

Tabela 1. Uzročnici pelvične inflamatorne bolesti

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

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

Tabela 2. Dijagnostički postupci kod sumnje na PID

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

Dijagnostički kriterijumi

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

Tabela 3. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze PID

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

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

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

Tabela 4. Indikacije za hospitalizaciju pacijentkinja sa PID

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

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

Tabela 5. Protokoli lečenja PID-a

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

STAC** – napomena prema Listi lekova

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

CERVICITIS N 71

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

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

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

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

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

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

- primarna
- sekundarna

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

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

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

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

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

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

Tabela 1. Dijagnostički postupci za utvrđivanje etiologije cervicitisa

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

LEČENJE

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

Aerobna bakterijska infekcija

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

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

Anaerobna bakterijska infekcija (Bakterijska vaginoza)

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

Protokoli izbora za bakterijsku vaginozu

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

Alternativni protokoli

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

Trichomonas vaginalis

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

Protokoli izbora za trihomonijazu

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

Kandidijaza

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

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

Lokalna terapija kandidijaze

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

ILI

Isokonazol vag. tableta 2x300 mg*, odjednom

ILI

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

*Nije na Listi lekova RF

Peroralna terapija kandidijaze

Flukonazol kaps. 150 mg u jednoj dozi

ILI

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

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

Hlamidija trahomatis

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

Protokoli izbora za infekciju Hlamidijom trahomatis

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

ili

Azitromicin 1g p.o. u jednoj dozi

Alternativni protokoli

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

ili

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

U toku trudnoće, može se dati

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

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

Virusne infekcije grlića materice

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

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

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

Terapija HSV infekcije

Aciklovir 200 mg 5x dnevno, tokom 5 dana

Aciklovir 400 mg 3x dnevno

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

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

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

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

*Nije na Listi lekova

DRUGE INFLAMACIJE VAGINE I VULVE N76

Aleksandar Stefanović, Katarina Jeremić, Zoran Vilendečić

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

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

Izabrani terapijski modaliteti su predstavljeni u Tabeli 1.

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

POJAČANO, UČESTALO I NEUREDNO KRVAVLJENJE IZ MATERICE N92

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

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

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

Hormonska terapija disfunkcijskih uterušnih krvarenja

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

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

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

Medikamenti u terapiji disfunkcijskog uterušnog krvarenja

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

Tabela 1. Hormonska terapija iregularnog krvarenja

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

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

***Registrovan - nije na Listi lekova

AMENOREJA N91

Milan Terzić, Katarina Jeremić, Jelena Dotlić

AMENOREJA

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

Tabela 1. Uzroci amenoreje

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

OLIGOMENOREJA

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

Tabela 2. Uzroci oligomenoreje

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

HIPOMENOREJA I BRAHIMENOREJA

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

Tabela 3. Uzroci hipomenoreje i brahimenoreje

Hipomenoreja	Brahimenoreja
Granična gojaznost Intrauterusne intervencije (operacije) Anomalije endometrijuma	Intrauterusne intervencije (operacije) Anomalije endometrijuma

Dijagnostičke procedure su predstavljene u Tabeli 4.

Tabela 4. Dijagnostičke procedure

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

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

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

Od hormonske terapije savetuje se upotreba:

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

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

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

*Nije registrovan u Srbiji

MENOPAUZALNI I DRUGI PERIMENOPAUZALNI POREMEĆAJI N95

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

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

Tabela 1. Pregled tegoba vezanih uz smanjenu proizvodnju estrogena

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

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

Tabela 2. Pozitivni efekti i rizici primene HST

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

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

Tabela 3. Apsolutne i relativne kontraindikacije za primenu HST

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

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

Tabela 4. Hormonska supstituciona terapija – prikaz lekova

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

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

Postmenopauzalno krvarenje

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

Inicijalni tretman

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

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

Tretman pacijentkinja nakon eksplorativne kiretaže/histeroskopije

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

Tretman pacijentkinja sa rekurentnim postmenopauzalnim krvarenjem

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

KRVARENJE U RANOJ TRUDNOĆI 020

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

Tabela 1. Uzroci krvarenja u prvom trimestru trudnoće

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

Tabela 2. Dijagnostičke procedure

Anamnestički podaci	
Opšti i ginekološki pregled	arterijski pritisak, puls, telesna temperatura obavezan pregled spekulomom, da bi se utvrdilo poreklo i intenzitet krvarenja
Ultrazvučni pregled	
Laboratorijske analize	Krvna grupa i Rh faktor Rh antitela Krvna slika Urin Biohemija kompletna Testovi hemostaze

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

TERAPIJA

U zavisnosti od etiologije krvarenja primenjuju se:

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

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji

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

PRETEĆI POBAČAJ O20.0

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

Tabela 1. Uzroci pretećeg pobačaja

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

Tabela 2. Dijagnostičke procedure

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

TERAPIJA

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

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

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji

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

KONTRACENCIJA Z30

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

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

Tabela 1. Podela, efikasnost kontraceptivnih sredstava i praktične napomene

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

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

Oralna kontracepcija

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

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

Tabela 3. Prikaz mogućih nusfekata estrogenske i progestinske komponente kontraceptivne pilule

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

Intrauterina kontracepcija

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

- Nuliparitet i mlađe životno doba pacijentkinje nisu kontraindikacije za ovu vrstu kontracepcije; može se primeniti u postpartalnom periodu, a nakon navršene četvrte nedelje od porođaja.
- Aplikacija se obavlja u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi pred kraj menstrualnog ciklusa.
- Prva kontrola se zakazuje za 6 do 8 nedelja, a potom jednom godišnje.

Urgentna (postkoitalna) kontracepcija

- Urgentna kontracepcija se može obaviti primenom visokih doza levonorgestrela, primenom ulipristala ili aplikacijom intrauterinog uloška. Pre primene razmotriti način primene, neželjene efekte terapije, kao i buduće kontraceptivne želje pacijentkinje.
- Urgentnu kontracepciju ne primenjivati ukoliko je prošlo više od 120 sati od rizičnog seksualnog odnosa.
- Prvu kontrolu zakazati nakon sledeće menstruacije u cilju razmatranja dalje kontracepcije.

Prilog 1. Apsolutne i relativne kontraindikacije kontraceptivnih sredstava

Oralna kontracepcija	
Apsolutne kontraindikacije	Relativne kontraindikacije
tromboflebitis ili tromboembolijsko oboljenje istorija DVT ili tromboembolijskih poremećaja oboljenja cerebralnih ili koronarnih krvnih sudova karcinom dojke karcinom endometrijuma ili druga estrogen - zavisna neoplazija nedijagnostikovano abnormalno genitalno krvarenje holestaza u trudnoći ili pojava žutice prilikom prethodne primene OK tumori jetre trudnoća pušači stariji od 35 godina izrazita gojaznost (BMI veći od 39) nepokretan pacijent fokalne migrene (vizuelni poremećaji, hemiplegije) dijabetes hipertenzija dojenje primena lekova koji mogu interagovati sa kontraceptivima	porodična sklonost karcinomu dojke hiperlipidemija poremećaj funkcije jetre depresija epilepsija SLE Mb. Crohn BMI = 30-39
Intrauterina kontracepcija	
Apsolutne kontraindikacije	Relativne kontraindikacije
alergija na levonorgestrol ili bakar Wilsonova bolest suspektna trudnoća nejasno krvarenje iz uterusa dokazana STD teži poremećaj oblika uterusne šupljine aktivno oboljenje jetre ili tumor jetre veštački srčani zalisci teža imunodeficijencija trofoblastno oboljenje sa povišenim hCG aktivno arterijsko oboljenje	povišen rizik od bakterijskog endokarditisa oboljenje srčanih zalistaka pelvična inflamatorna bolest (PID) menoragija (izabrati LGN IUD) povišen rizik od STD

Prilog 2. Lista lekova koji se izdaju na teret RFZO

Sastav leka
Lista A
etinil estradiol, levonorgestrel
Lista A1
etinil estradiol, dezogestrel etinil estradiol, gestoden etinil estradiol, drospirenon

Tabela 1. Kontraceptivna sredstva

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza
Z30	levonorgestrel, etinil estradiol	film tableta; 0.15mg+0,03mg; blister, 1x21kom	1 tableta dnevno
	dezogestrel, etinil estradiol	tableta; 150mcg+20mcg; blister, 1x21kom	1 tableta dnevno
	gestoden , etinil estradiol	obložena tableta; 75mcg+20mcg; blister, 1x21kom	1 tableta dnevno
	drospirenon, etinil estradiol	film tableta; 3mg+0,03mg;	1 tableta dnevno
	drospirenon, etinil estradiol	film tableta; 3mg+0,02mg	1 tableta dnevno

KONTROLA NORMALNE TRUDNOĆE Z34

Trudnoća predstavlja fiziološko stanje u reproduktivnom periodu žene. Trajanje trudnoće je 38 nedelja od trenutka oplodjenja (266 dana) ili 40 nedelja od prvog dana poslednjeg menstrualnog krvarenja (280 dana). Tačno određivanje starosti trudnoće se vrši prema poslednjem menstrualnom krvarenju i/ili pomoću ultrazvučnog pregleda.

Tabela 1. Osnovni kriterijumi za dijagnostikovanje trudnoće

Izostanak menstrualnog krvarenja	Više od 7 dana
Komercijalni test na trudnoću	Pozitivan test
Određivanje nivoa beta HCG u serumu	Vrednosti veće od 25 ij/ml, ako je 5-25ij/ml ponoviti
Ultrazvučni pregled	Jasno vizuelizovanje gestacijskog meška
Ginekološki pregled	Uvećanje uterusa, razmekšanje uterusa, lividitet genitalija

Tabela 2. Osnovne preporuke za vođenje normalne trudnoće

Anamnestički podaci	<p>Godine starosti, alergija na lekove i hranu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lična anamneza: Prethodne bolesti, hronične bolesti, operacije, teže povrede. • Porodična anamneza: hronične i nasledne bolesti u familiji oba roditelja, maligniteti. • Ginekološka anamneza: Menarha, menstrualni ciklus- dužina i trajanje, datum prvog dana poslednjeg menstrualnog krvarenja, određivanje očekivanog termina porođaja. Anamneza pariteta: Porođaji (vrsta, telesna težina deteta/dece, komplikacije u prethodnoj trudnoći i zdravstveno stanje dece; Pobačaji namerni, spontani u kojoj gestacijskoj starosti, rezultati ev. HP analize ili citogenetike.
Fizikalni pregled	Opšti pregled, merenje arterijskog krvnog pritiska, pulsa, telesne težine (pri svakoj kontroli) i telesne visine na početku trudnoće.
Ginekološki pregled	<ul style="list-style-type: none"> • Bimanuelni pregled i pregled pod spekulom (pri svakoj kontroli) • PAP i/ili kolposkopija u I trimestru ukoliko je isti pregled nije rađen u poslednjih 6 meseci ili više
Ultrasonografski pregled	<ul style="list-style-type: none"> • I trimestar: određivanje prisustva i lokalizacije trudnoće u materici, određivanje starosti gestacije kao i njene vitalnosti (prisustvo srčane radnje embriona i pokreta), pregled materice i adneksa obostrano. • U periodu od 11-13,6 nedelja gestacije ultrazvučni pregled i kombinovani biohemijski skrining na hromozomopatije (Double test) • II trimestar: ultrazvučni pregled između

	<p>21. i 24. nedelje gestacije uz sagledavanje fetalne anatomije i morfologije (rast , razvoj i dinamika ploda).</p> <ul style="list-style-type: none"> • III trimestar (od 32. do 34. nedelje gestacije): biometrija, morfologija i dinamika ploda, određivanje biofizičkog profila i eventualna Doppler sonografija.
Laboratorijske analize	<p>Određivanje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krvne grupe i Rh faktora pri prvom pregledu. • Krvna slika, leukocitarna formula, biohemijske analize (glukoza, urea, kreatinin, Na, K, Fe, proteini, hepatogram), pregled urina i urinokultura jednom u trimestru i pred porođaj. • Cervikalni i vaginalni bris prilikom prvog pregleda, jednom u trimestru i pred porođaj.
Dodatne analize	<ul style="list-style-type: none"> • U I trimestru- Pacijentkinje stare 35 ili više godina- Upućivanje u sekundarnu ili tercijarnu ustanovu u gentesko savetovalište • Kod opterećene lične i porodične anamneze i prisustva riziko faktora OGTT test između 24. i 28. nedelje gestacije, a po potrebi i ranije. • Rh negativne pacijentkinje: <ul style="list-style-type: none"> ○ određivanje Rh antitela u I trimestru ○ Određivanje Rh antitela između 24. i 28. nedelje gestacije
Kardiotokografija	Krajem trećeg trimestra (posle 35. nedelje gestacije 1x nedeljno)

TERAPIJA

Najčešće terapija u normalnoj trudnoći nije potrebna. Preporuka je da se prekonceptivno i do 12. nedelje gestacije koristi folna kiselina u dozi 0,4 mg jednom dnevno per os.

VISKORIZIČNE TRUDNOĆE Z35

Viskorizična trudnoća je stanje u kome različiti rizični faktori mogu da dovedu do pogoršanja stanja zdravlja majke i nepovoljnog perinatalnog ishoda.

Kriterijumi za postavljane dijagnoze viskorizične trudnoće su prikazani u Tabeli 1. U Tabeli 2. prikazani su dijagnostički postupci koje je potrebno sprovesti na nivou primarne zdravstvene zaštite u cilju otkrivanja trudnoće visokog rizika.

Tabela 1. Kriterijumi za viskorizičnu trudnoću

Maternalni faktor	Fetalni faktor
Trombocitopenija	Intrauterusni zastoj u rastu ploda
Hipertenzija (dijastolni pritisak veći od 90mmHg)	Makrozomija
Preeklampsija	Multipla trudnoća
Antepartalna hemoragija	Smanjena količina plodove vode
Izoimunizacija	Povećana količina lodove vode
Ponovljene infekcije urinarnog trakta	Pretermimska ruptura plodovih ovojaka.
Preegzistriajuća oboljenja po organskim sistemima ili sistemske bolesti vezivnog tkiva	Prevremeni porođaj
Intolerancija glukoze	Karlična, poprečna ili kosa prezentacija ploda posle 36. nedelje trudnoće
HIV infekcija	Prolongirana trudnoća (duže od 42 nedelje)
Pozitivna anamneza na prethodni prevremeni porođaj (37 nedelja ili manje)	Ponovljena krvarenja, pre 20. nedelje trudnoće (2 i više epizoda)
Aktivna infekcija genitalnim herpesom	Patološka insercija posteljice
Anemija (Hemoglobin manji od 90mg/dl)	
Seksualno prenosive bolesti	
Životna dob majke (mlađa od 16 godina i prvorođak starija od 35 godina)	
Telesna težina majke manja od 50kg.	
Trudnoća nastala postupkom asistiranog oplodjenja.	
Višerotka (više od tri porođaja)	

Tabela 2. Dijagnostički postupci

Anamnestički podaci	Poseban osvrt na prisustvo naslednih i hroničnih bolesti povreda i operacija; anamneza pariteta sa preciznim podacima o prethodnim trudnoćama i njihovim ishodima; detaljna lična i porodična anamneza oca deteta
Fizikalni pregled	Merenje krvnog pritiska i težine pacijentkinje; ginekološki pregled; kolposkopski pregled (u prvom trimestru).
Laboratorijske analize	Krvna slika i leukocitarna formula, testovi hemostaze (aPTT), biohemija sa elektrolitnim statusom i hepatogramom, Rh antitela (ukoliko je trudnoća Rh negativna, jednom u prvom trimestru i ponovna između 24. i 28. nedelje trudnoće), pregled urina, urinokultura, cervikalni i vaginalni bakteriološki bris
Dopunske laboratorijske analize	Ukoliko se rutinskim biohemijskim analizama konstatuju povišene vrednosti šećera u krvi, u slučaju pozitivne porodične anamneze na dijabetes, kao i ultrasonografski detektovanog akcelerisanog rasta ploda, povećane količine plodove vode i prethodno rođen makrozomičan fetus, potrebno je uraditi: TEST OPTEREĆENJA GLUKOZOM (sa 100g glukoze - između 24 i 28 nedelje trudnoće)

Ultrasonografski pregled

1. Prvi ultrazvučni pregled u prvom trimestru (do 8. nedelje gestacije).
2. Kombinovani ultrazvučno biohemijski skrining na hromozomopatije (od 11. do 14. nedelje gestacije - Double test).
3. Ultrazvučni pregled od 20. do 24. nedelje trudnoće sa posebnim osvrtom na fetalnu anatomiju i morfologiju.
4. Ultrazvučni pregled u trećem trimestru (od 30. do 34. nedelje gestacije).

LEČENJE

U slučaju ispunjenja kriterijuma za trudnoću visokog rizika uputiti pacijentkinju u stacionarnu zdravstvenu ustanovu radi dopunskog ispitivanja i lečenja.

NEGA I PREGLED POSLE POROĐAJA Z 39

Puerperijum (babinje) je period posle porođaja koji traje 6 nedelja. Tokom ovog perioda kod porodilje dolazi do involucije genitalnih organa u pregravidno stanje, sa izuzetkom dojki. Fiziološke promene tokom ovog perioda obuhvataju promene na kardiovaskularnom sistemu, promene na spoljašnjim i unutrašnjim genitalnim organima, promene lohija u pogledu izgleda i kvaliteta sve do uspostavljanja regularnog menstrualnog ciklusa.

Promene kardiovaskularnog sistema obuhvataju gubitak krvi, povećanje diureze, povećan periferni venski otpor i smanjenje krvnog volumena i srčane frekvencije. Tokom porođaja porodilja izgubi izvesnu količinu krvi i na taj način volumen krvi se vraća na normalne pregravidne vrednosti. Višak tkivne tečnosti se vraća iz tkiva u krvne sudove i nestaju otoci sa lica, potkolenica i drugih delova tela, proširene vene iščezavaju ili se smanjuju.

Povrede i promene nastale tokom porođaja postepeno zarastaju i nestanu pa se polni organi žene vraćaju u pregravidno stanje do uspostavljanja menstrualnog ciklusa. Za žene koje ne doje menstrualni ciklus se

uspostavlja u periodu od 4-10 nedelja, dok se ciklusi za žene koje doje uspostavljaju u periodu od 4-12 meseci po porođaju.

Atonija uretera i mokraćne bešike se objašnjava porođajnom traumom i nagnječenjem sfinktera i izvodnog mokraćnog kanala i može onemogućiti spontano mokrenje. U tim slučajevima izvršiti kateterizaciju, uz striktno poštovanje asepsa i antiseptiku.

Moguće je da prvih dana posle porođaja, porodilja ima privremenu prolaznu hipotoniju creva usled dekompresije i pritiska kontrahovanog uterusa na završni deo creva. Ako se za tri dana stolica ne normalizuje, kod porodilja čija medica nije šivena može se obaviti klistiranje ili im se daje neko blaže laksativno sredstvo, a kod porodilja sa epiziotomijom klizmu sprovesti petog postporođajnog dana.

Nega spoljašnjih genitalija obuhvata obuku o izmeni higijenskog uložka, kontrolu i obuku o proceni stanja lohija, pregled medice (zarastanje i infekcija) i negu medice i epiziotomije (bar 2 x dnevno, a sa šavom - posle svake nužde).

Nega dojki podrazumeva toaletu toplom vodom i sapunom naročito pre podoja, primenu adekvatnog grudnjaka od prirodnih materijala, redovno pražnjenje dojki i posebnu negu ragada ukoliko dođe do njihove pojave.

Najčešće tegobe u puerperijumu:

- Perineum: kod pacijentkinja sa šavom (epiziotomija i ruptura perineuma sa suturom), zahteva prevenciju od bola i infekcije (analgetici – *diklofenak tabl. 50mg/12 h per os, metamizol-natrijum, amp. a 5 ml i.m./12h* i antibiotici – *gentamicin 120 mg i.m./24 h, ceftriakson 2000mg i.m./24 h, amikacin 500 mg i.m./8h, amoksicilin caps. 500 mg/8h per os, ciprofloksacin tabl. 500 mg/12h, per os, metronidazol tabl. 400 mg/8h per os, eritromicin tabl. 500 mg/6 h per os*).
- Mikcija: Postpartalno može doći do prolazne retencije urina, i otežanog mokrenja. To stanje zahteva aplikaciju urinarnog katetera i praćenje diureze, sve do uspostavljanja spontanog mokrenja.
- Defekacija: u slučaju nastanka opstipacije, ordiniranje blažih laksativnih sredstava.

Kod pacijentkinja se hemoroidima se savetuje nega i lokalna primena terapije.

1. Mastitis: u cilju prevencije neophodno je redovno pražnjenje dojki, higijena i toaleta kao i eventualna antibiotska terapija (prema rezultatu brisa mleka), kao i započinjenje eventualne ablaktacije (*bromokriptin 2.5mg/12 per os u trajanju od 10 do 14 dana*).
2. Psihološki problemi: Većina pacijentkinja pokazuje znake emocionalne tuge i strepnje o sposobnosti brige oko deteta. Potrebno je ohrabrivati pacijentkinju i objasniti događanja.
3. Postpartalna psihoza: javlja se kod 1-2 pacijentkinje na 1000 žena i manifestuje se kao manija ili depresija, ili čak ponekad kao šizofrenija. Stanje nastaje naglo, od 5 do 15-og dana, sa konfuzijom, anksioznošću, i tugom. Ponekad je neophodna hospitalizacija, poželjno sa bebom. Neophodna je konsultacija psihijatra radi tretmana i terapije.
4. Postpartalna hemoragija:

a) Primarna postpartalna hemoragija: definiše se kao gubitak više od 500 ml krvi u toku prvih 24 sata od porođaja. Uobičajen gubitak krvi iznosi od 200 do 600 ml, pre kontrakcije materice. Obilnija krvarenja su prouzrokovana atonijom uterusa ili rezidualnim placentalnim tkivom. Obilnija krvarenja su retko posledica rupture uterusa ili pomećaja u koagulacionom statusu. Ukoliko govorimo o zaostaloj posteljici, potrebno je uraditi manuelnu ekstrakciju i manuelnu/instrumentalnu reviziju kavuma materice u uslovima opšte anestezije. U drugim slučajevima primenjujemo manuelnu masažu materice i i.v. ili i.m. ordiniranje uterotonika (*oksitocin 10 ij/8h,12h i.v. ili i.m., i metilergometrin 0.2 mg/12 h i.m.*), kao i transfuziju krvi,

nadoknadu kristaloidima i koloidima i simptomatsku terapiju.

b) Sekundarna postpartalna hemoragija: definiše se kao abnormalno krvarenje posle 24 sata od porođaja, u periodu do 6 nedelja. Najčešći uzrok predstavlja zaostali deo posteljice ili urasla posteljica. Kliničkim pregledom konstatujemo uvećan i osetljiv uterus i neformiran grlič, dok ultrasonografski nalaz je nezaobilazan u dijagnostici rezidualnog tkiva u kavumu materice. Stanje sa lošom involucijom uterusa tretiramo uterotonicima (*oksitocin 10 ij/8h, 12h i.v. ili i.m., i metilergometrin 0.2 mg/12 h i.m.*), a ukoliko se utvrdi rezidualno tkivo u kavumu uterusa, neophodna je kiretaža uz antibiotsku profilaksu.

5. Postpartalna anemija: *predstavlja veoma često stanje i mora se uvek pravovremeno dijagnostikovati i adekvatno tretirati antianemijskim preparatima (gvožđe II fumarat 350 mg/12h per os, folna kiselina 5 mg/8-24h per os, kao i transfuzijom- nadoknadom sveže krvi ukoliko su vrednosti hemoglobina ispod 70 g/l.*
6. Febrilnost u puerperijumu: definiše se temperaturom iznad 38 °C i više u toku prvih 14 dana posle porođaja. Najčešće je uzrok infekcija anaerobnim streptokokama. Stanje zahteva detaljan pregled pacijentkinje, pregled dojki, ginekološki i ultrasonografski pregled, kontrolu kompletne krvne slike, CRP, *uzimanje briseva lohija, dojki, urinokulture i eventualno hemokulture i obaveznu antibiotsku terapiju, najpre ex juvantibus, a potom i prema antibiogramu (antibiotici – gentamicin 120 mg i.m./24 h, ceftriakson 2000mg i.m./24 h, amikacin 500 mg i.m./8h, amoksicilin caps. 500 mg/8h per os, ciprofloksacin tabl. 500 mg/12h, per os, metronidazol tabl. 400 mg/8h per os, eritromicin tabl. 500 mg/6 h per os).*
7. Tromboembolijski poremećaji: javljaju se kod manje od jedne pacijentkinje u 1000. Sreću se kod gojaznih i pacijentkinja starije životne dobi. Duboka venska tromboza predstavlja stanje praćeno subfebrilnom temperaturom i slabošću, kao i palpatorno bolnim mišićima obuhvaćenog ekstremiteta. Neophodna je konsultacija vaskularnog hirurga i Doppler dubokih vena. Neophodna je primena niskomolekularnog heparina (*nadroparin-kalcijum 2850 ij/12h/24h s.c.*) uz redovno praćenje testova hemostaze i apsolutno mirovanje u postelji. Plućna embolija je praćena dispnejom, pleuralnim bolom i cijanozom. To je veoma ozbiljno stanje i letalni ishod može nastupiti iznenada, u roku od 2 do 4 h. Neophodna je hitna konsultacija anesteziologa, pulmologa i kardiologa uz terapiju intravenskom primenom niskomolekularnog heparina u infuziji, kao i permanentno mirovanje.

Tabela 1. Dijagnostički postupci kod porođene pacijentkinje

Anamneza	Datum i vreme porođaja, način porođaja (vaginalno ili carski rez), tok porođaja, način završavanja – upotreba vakuma ili forcepsa, postojanje epiziotomije, revizije kavuma materice, stanje grlića. Anamneza oboljenja i tegoba tokom trudnoća kao i preegzitirajućih
Fizikalni pregled	Procena opšteg stanja pacijentkinje TT, TA, puls
Ginekološki pregled	Izgled spoljašnjih genitalija i epiziotomije. Pregled vagine, grlića pod spekulimima. Palpatorni pregled grlića, uterusa, kao i adneksalnih regiona. Oceniti kontrahovanost uterusa, kao i stanje grlića Oceniti izgled i miris lohija Izgled i palpatorni pregled dojki
Laboratorijske analize	Kompletna krvna slika, leukociti CRP Testovi hemostaze, fibrinogen Biohemija Urin, urinokultura Brisevi lohija i mleka

Mikrobiološke analize	Bakteriološki bris lohija i mleka
Ultrazvučni pregled	Pregled male karlice vaginalnom sondom Pregled uterusa, adneksalnih regiona, sadržaja Douglasovog prostora Obratiti pažnju na kavum uterusa, endometrijum, kao i eventualni sadržaj u kavumu i postojanje rezidualnog placentnog tkiva

Terapija u puerperijumu:

- uterotonici (derivati oksitocina - *oksitocin 10 ij/8h,12h i.v. ili i.m., i alkaloidi razne glavice metilergometrin 0.2 mg/12 h i.m.*)
- antibiotici (širokog spektra i prema antibiogramu - *gentamicin 120 mg i.m./24 h, ceftriakson 2000mg i.m./24 h, amikacin 500 mg i.m./8h, amoksicilin caps. 500 mg/8h per os, ciprofloksacin tabl. 500 mg/12h, per os, metronidazol tabl. 400 mg/8h per os, eritromicin tabl. 500 mg/6 h per os*)
- antikoagulansi (niskomolekularni heparin - *nadroparin-kalcijum 2850 ij/12h/24h s.c.*)
- simptomatska terapija (koloidni i kristaloidni rastvori, antianemijska terapija - *gvožđe II- fumarat 350 mg/12h per os, folna kiselina 5 mg/8-24h per os, antipiretici -analgetici - diklofenak tabl, 50mg/12 h per os, metamizol-natrijum, amp. 5 ml i.m./12h*).
- Transfuzija krvi, krvnih derivata, plazme

Tabela 2: Znaci, simptomi i terapija stanja koji ukazuju na životnu ugroženost porođene pacijentkinje

Znaci i simptomi	Stanje	Terapija	Postupak
Profuzno i obilno krvarenje ili perzistentan gubitak krvi Malaksalost, vrtoglavica, palpitacije, tahikardija Hipotenzija	Postpartalna hemoragija	Uterotonici derivati oksitocin – (oksitocin 10 ij/8h,12h i.v. ili i.m., i alkaloidi ražane glavice metilergometrin 0.2 mg/12 h i.m.) Koloidni i kristaloidni rastvori, antianemijska terapija (<i>gvožđe II- fumarat 350 mg/12h per os, folna kiselina 5 mg/8-24h per os</i>) Transfuzija derivata krvi i plazme	Ukoliko stanje zahteva, hitno uputiti pacijentkinju u ustanovu višeg ranga (tercijarnu ustanovu) radi dalje terapije i neophodnog tretmana.
Febrilnost, groznica, malaksalost, zaudaranje lohija, krvarenje, pelvični bol, povišeni laboratorijski parametri infekcije	Infekcija	Antibiotici širokog spektra i prema antibiogramu (<i>gentamicin 120 mg i.m./24 h, ceftriakson 2000mg .im./24 h, amikacin 500 mg i.m./8h, amoksicilin caps. 500 mg/8h per os, ciprofloksacin tabl. 500 mg/12h, per os, metronidazol tabl. 400 mg/8h per os, eritromicin tabl. 500 mg/6 h per os</i>)	Ukoliko tegobe perzistiraju i pored primenjene terapije, neophodno je uputiti pacijentkinju u ustanovu višeg ranga (tercijarnu ustanovu)

<p>Hipertenzija, glavobolja, vrtoglavica, audiovizuelne smetnje, muka, gađenje povraćanje, bol pod desnim rebarnim lukom, tonično-klonični grčevi bez umokravanja, proteinurija, hemoliza, trombocitopenija, povišeni enzimi jetre</p>	<p>Preeclampsia Eclampsia Help</p>	<p>Antihipertenzivi (<i>nifedipin tabl. 20 mg/8h, metildopa tabl. 250mg, 3x1 – 4x2 tbl./24h, MgSO4 20%, i.m./i.v., diazepam tabl. 5 mg/8-24h, diazapam amp. 10 mg, i.m./i.v.</i>)</p> <p>Simptomatska terapija</p>	<p>Ukoliko stanje zahteva, hitno uputiti pacijentkinju u ustanovu višeg ranga (tercijarnu ustanovu) radi dalje terapije i neophodnog tretmana.</p>
<p>Crvenilo, bol i otok zahvaćenog ekstremiteta Iznenadni oštar bol u grudnom košu</p>	<p>Tromboembolizam</p>	<p>Terapija prema savetu vaskularnog hirurga</p>	<p>Pacijentkinju uputiti na konsultatvni pregled vaskularnog hirurga, potom ordinirati terapiju po savetu</p>

INFEKTIVNE BOLESTI

AKUTNE CREVNE INFEKCIJE A00 – A09

ZARAZNE BOLESTI CREVA (AKUTNE CREVNE INFEKCIJE)

A04.9 Infectio intestinalis bacterialis, non specificata

A04.7 Enterocolitis per Clostridium difficile

Dijareja se definiše kao pojava učestalih tečnih stolica (3 i više) u toku 24 h. Akutna dijareja je najčešće infektivne etiologije, ali treba imati u vidu da u diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir i druga oboljenja abdomena odnosno digestivnog trakta (hirurška, ginekološka, urološka i sl.).

Dijagnostički postupci u akutnoj infektivnoj dijareji

Anamnestički podaci i fizikalni pregled

ISTORIJA BOLESTI

Klinička slika

Gastroenteritis (neinvazivne crevne infekcije- trovanje hranom izazvano *Staph. aureus*-om, virusne infekcije, infekcije izazvane *E.coli*, parazitske infekcije): mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu u vidu grčeva i proliv, retko subfebrilne temperature

Febrilni gastroenteritis (invazivne crevne infekcije- *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridium difficile*): povišena temperatura, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu u vidu grčeva i proliv, primese krvi i sluzi u stolici

Epidemiološki podaci

Konzumiranje neispravnih namirnica, pojava sličnog oboljenja u neposrednoj okolini, putovanja, inkubacija (kod neinvazivnih infekcija kratka, kod invazivnih duža)

Fizikalni pregled

Izmeriti temperaturu, utvrditi stepen dehidracije (osećaj žeđi, vlažnost sluzokoža, turgor kože, krvni pritisak, puls, diureza), uobičajeni internistički pregled sa posebnim osvrtom na pregled abdomena

Laboratorijska dijagnostika

RUTINSKE

LABORATORIJSKE ANALIZE

Krvna slika sa leukocitnom formulom,

C-reaktivni protein, urea, K, Na

Leukociti u brisu rektuma

obojenom metil –plavim

MIKROBIOLOŠKA

DIJAGNOSTIKA

Koprokultura (3 dana za redom)

Prisutni kod invazivnih crevnih infekcija

Koprokulture se uzimaju posle 48 h opservacije, ako ne dođe do povlačenja tegoba, zatim kod svakog bolesnika sa primesama krvi i sluzi u stolici ili ako postoje epidemiološki razlozi

Pregled stolice na parazite (3 dana za redom)

Ako je u pitanju „putnički proliv“ ili kod polongirane dijareje nepoznate etiologije

Pregled stolice za *C.difficile* (brzi test za toksine A i B)

Ako postoji sumnja na postantibiotsku dijareju

TERAPIJA

Peroralna rehidracija

Voda, crni čaj, posle prestanka povraćanja

Dijetalna ishrana

Parenteralna rehidracija

Sol Ringeri 500 ml iv, Sol Glycosae 5% 500 ml i Sol

U slučaju ozbiljnije dehidracije (sa padom krvnog pritiska)

NaCl 0,9% 500 ml iv

Probiotici

Crevni antiseptici

Kod bolesnika koji imaju „putnički proliv“
Kod bolesnika sa febrilnim
gastroenteritisom: koji traje duže od tri
dana, kod male dece, starijih hroničnih
bolesnika i imunodeficijentnih stanja, kao i
kod svakog bolesnika koji ima primese krvi
u stolici

Antibiotici

Odrasli

Ampicillin 2x1 gr P.O. 5-7 dana ili
Amoksicilin 2x1 gr P.O. 5-7 dana
Trimetoprim sulfametoksazol 2x2 tbl a 480 mg P.O. 5-
7 dana (u slučaju alergije na peniclin)

Deca

Ampicillin 4x250mg ili 50 mg /kg dnevno podeljeno
u 3-4 doze P.O. 5-7 dana
ili Amoksicilin 3x250 mg ili 40-90 mg /kg dnevno
podeljeno u 3 doze P.O. 5-7 dana
*Trimetoprim sulfametoksazol 2x1 tbl od 480 mg ili
8mg /kg trimetoprima dnevno podeljeno u 2 doze
P.O. 5-7 dana (u slučaju alergije na peniclin)

Odrasli

Gentamycin 160 mg IV 5-7 dana

Kod bolesnika koji ne može da uzima
peroralnu terapiju

Deca

Ceftriaxon 1 gr ili 50mg /kg u jednoj dozi I.V. ili
I.M. 5-7 dana

Odrasli

Metronidazol 3x 500 mg 10 dana

Kod bolesnika sa postantibiotskom
dijarejom

Deca

Metronidazol 3x 250 mg ili
20mg /kg dnevno podeljeno u 4 doze 10 dana

Antiparazitarni lekovi

Antiemetici

Antiperistaltički lekovi

Analgetici i spazmolitici

U zavisnosti od izolacije i osetljivosti
Kontraindikovani dok traje povraćanje
Kontraindikovani kod crevnih infekcija
Dozvoljeni ako se isključi hirurško
oboljenje

U slučaju da se tegobe ne povlače, bolesnika treba uputiti na pregled lekaru specijalisti (infektologu) ili ga uputiti u odgovarajuću stacionarnu zdravstvenu ustanovu

Tabela: Lekovi koji se koriste u terapiji

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije	Doziranje leka kod dece
A04.9	Ampicilin	kapsule 250 mg ili 500 mg	2x2 kapsule 500 mg	5-7 dana	Deca: 4x250mg ili 50 mg /kg dnevno podeljeno u 3-4 doze 5-7 dana
	Amoksicilin	kapsule 250mg ili 500 mg	2x2 kapsule 500 mg	5-7 dana	Deca: 3x250 mg ili 40-90 mg /kg dnevno podeljeno u 3 doze 5-7 dana
	Trimetoprim/sulfamet oksazol	tablete 480 mg	2x2 tablete 480 mg	5-7 dana	Deca: 2x1 tbl od 480 mg ili 8mg /kg trimetoprima dnevno podeljeno u 2 doze 5-7 dana (u slučaju alergije na peniclin)
	Ciprofloksacin	film tablete 500 mg	2x1 tablete 500 mg	5-7 dana	
	Gentamicin	ampule 40 mg i 80 mg	2x1 ampule 80 mg i.m.	5-7 dana	Deca: 2x1 amp a 40 mg ili 2mg/kg podeljeno u 3 doze 5-7 dana
A04.7	Metronidazol	tablete 400 mg	3x1 tablete 400 mg	10 dana	Deca: 3x 250 mg ili 20mg /kg dnevno podeljeno u 4 doze 10 dana

POVEĆANJE LIMFNIH ČVOROVA R59

Pod klinički značajnom limfadenopatijom se generalno smatra svako uvećanje limfnog čvora preko 15 mm ili značajna promena u njegovoj strukturi i strukturi okoline.

Savetovan redosled ispitivanja prikazan je na grafikonu 1. (uokvireni deo se najčešće sprovodi u okviru primarne zdravstvene zaštite, ostale analize u ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa).

U slučaju postavljanja sumnje na neki od infektivnih uzročnika limfadenopatije, a na osnovu navedenih kriterijuma, potrebno je pacijenta uputiti infektologu odmah po pribavljenju osnovnih laboratorijskih analiza (maksimalno nakon 48 sati od postavljanja sumnje).

U slučaju sumnje na hematološko ili imunološko oboljenje pacijent se upućuje najhitnije nadležnom specijalisti (internista, pedijatar).

Grafikon 1. Savetovan redosled ispitivanja limfadenopatije

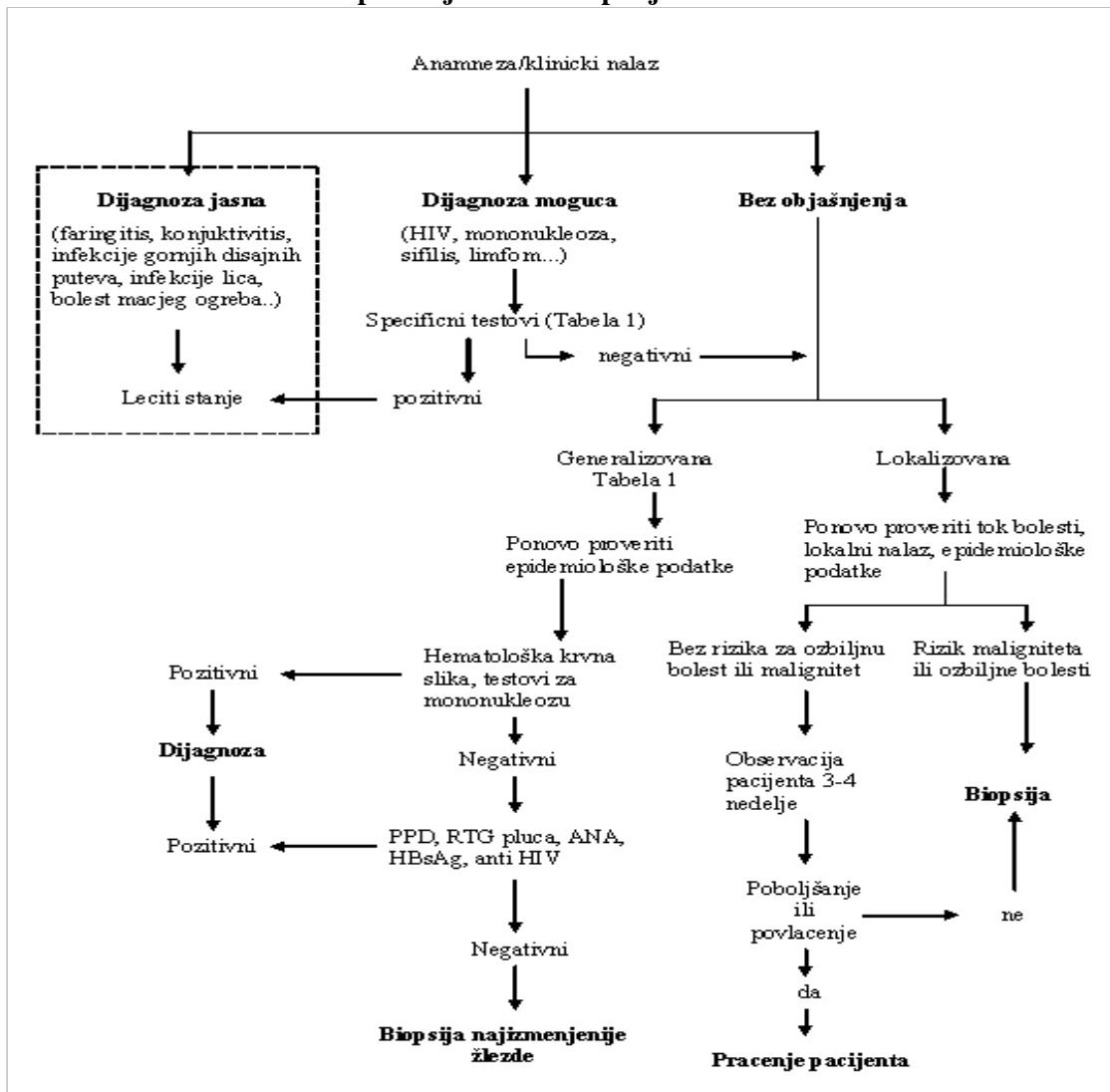


Tabela 1. Dijagnostičke smernice, savetovani testovi i lečenje limfadenopatije

POREMEĆAJ	DIJAGNOSTIČKI TEST	TERAPIJA
-----------	--------------------	----------

Mononukleozni sindromi

Simptomatska

POREMEĆAJ	DIJAGNOSTIČKI TEST	TERAPIJA
Epstein-Barr virus*	ELISA IgM antitela, PCR	Simptomatska, strogo mirovanje Teža klinička slika lečenje od strane infektologa
Toksoplazmoza*	IgM toksoplazma antitela	80 do 90% pacijenata su asimptomatski, odluka o terapiji klinički ispoljenih oblika bolesti po nalazu infektologa
Citomegalovirus*	ELISA IgM antitela, PCR	Često blagi simptomi; pacijenti mogu imati hepatitis, terapija simptomatska. Teže kliničke slike, retinitis, kod imunosuprimiranih po nalazu infektologa
Početni stadijumi HIV infekcije, akutna retrovirusna bolest**	ELISA anti HIV antitela, Western Blot, PCR	“Flu-like” sindrom, ospa Terapija po nalazu infektologa
Bolest mačjeg ogreba	Obično klinički kriterijumi; biopsija ako je neophodno	Obično ne zahteva terapiju. Kod težih oblika oralno azitromicin ili fluorohinoloni u adekvatnoj dozi
Faringitis uzrokovan streptokokama grupe A, gonokokom*	Bris guše	Prirodni penicilini (oralno ili parenteralno u zavisnosti od težine kliničke slike), amoksisilin; kod alergičnih klindamicin parenteralno – 10 dana terapije Gonokok – ceftriakson
Tuberkulozni limphadenitis**	PPD, IGRA test, biopsija	
Sekondarni sifilis**	ELISA Treponema palidum antitela, potvrdni testovi	

POREMEĆAJ	DIJAGNOSTIČKI TEST	TERAPIJA
Hepatitis B**	Testovi funkcije jetre, HBsAg	
Limfogranuloma venereum**	Serologija	
Šankroid**	Klinički kriterijumi, kultura	
Lupus eritematosus**	Klinički kriterijumi, ANA, nivo komplementa	
Reumatoidni artritis**	Klinički kriterijumi, reumatoidni faktor	
Limfomi**	Biopsija	
Leukemije**	Hematološka krvna slika, kosna srž	
Serumska bolest*	Klinički kriterijumi, komplement	Antihistaminici, po potrebi kortikosteroide Teže forme uputiti imunologu
Sarkoidoza**	Serumska ACE, Biopsija	
Kawasaki sindrom*	Klinički kriterijumi	Simptomatska terapija, po potrebi konsultacija infektologa
Lajmska bolest*	ELISA IgM antitela, Western blot	
Male boginje*	Klinička slika, ELISA IgM antitela	
Rubela*	Klinička slika, ELISA IgM antitela	
Tularemija**	Kultivacija (visoko rizična –	

POREMEĆAJ	DIJAGNOSTIČKI TEST	TERAPIJA
	specijalizovane laboratorije), serologija	
Bruceloza**	Hemokultura (visoko rizična – specijalizovane laboratorije), serologija	
Visceralna leišmanijaza**	Pregled punktata kosne srži, serologija	
Kuga**	Hemokultura, serologija	
Trbučni tifus**	Hemokultura, serologija	
Stil-ova bolest**	Klinički kriterijumi	
Dermatomiozitis**	Mišićni enzimi, ENMG, biopsija mišića	
Amiloidoza**	Biopsija	

* - Uzrokuje i generalizovanu limfadenopatiju.

** - Uputiti bolesnika na lečenje u zdravstvenu ustanovu sekundarnog ili tercijernog nivoa

CMV = citomegalovirus; HIV = virus humane imunodeficijencije; PPD = prečišćeni proteinski derivat - tuberkulin; HBsAg = hepatitis B površinski antigen; ACE = angiotenzin konvertujućii enzim; ANA = antinuklearna antitela; ENMG = elektroneuromiografija; IGRA = testovi oslobađanja interferona gama

U tabeli 1. Prikazana je terapija za najčešće dijagnoze u PZZ praćene limfadenopatijom:

A 28.1 Morbus post excoiationem felis

A 69.2 Morbus Lyme

J 02.0/J03.0 Pharyngitis (Tonsillitis) streptococcica

J 02.8/J03.0 Pharyngitis (Tonsillitis) acuta propter organismus specificatos alios

Tabela1. Terapija kod najčešćih dijagnoza praćenih limfadenopatijom

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
A 28.1	azitromicin	kapsule	500 mg Kod dece 100 – 400 mg dnevno	5 dana
	ciprofloksacin	tablete	500mg na 12h	10 dana
	levofloksacin	tablete	500 mg	10 dana
A 69.2	doksiciklin	kapsule/tablete	100 mg na 12 sati	21 dan
	amoksicilin	kapsule	500 mg na 8 sati Kod dece 62,5 – 250 mg na 8 sati	21 dan
J 02.0/ J 03.0	klindamicin- STAC	ampule	600-900 mg i.v. na 8 sati Kod dece 15 – 40 mg dnevno, podeljeno u 3 – 4 doze	10 dana
	fenoksimetil penicilin kalijum	tablete	600 000 – 1 200 000 ij na 6 – 8 sati Kod dece 150000 – 600000 ij na 8 sati	10 dana
J 02.8/ J 03.8	ceftriakson STAC**	liobočice	2,0 gr jednom dnevno Kod dece 20 – 80 mg/kg dnevno, podeljeno u dve doze	10 dana

STAC-napomena prema Listi lekova

STAC**-napomena prema Listi lekova

GROZNICA (POVIŠENA TEMPERATURA) NEPOZNATOG POREKLA R50

Febrilno stanje nepoznatog porekla označava višekratno pojavljivanje telesne temperature iznad 38,3° C tokom tri nedelje, čije poreklo ostaje nerazjašnjeno nakon tri posete lekaru primarne zdravstvene zaštite.

Dijagnostički postupci za otkrivanje uzroka febrilnog stanja

Brojna kliničko-laboratorijska ispitivanja, kod najvećeg broja obolelih, verifikuje izazivača ili pruža pravilna dijagnostičko-terapijska opredeljenja. U **Tabeli 1.** prikazan je optimalan broj dijagnostičkih postupaka koji se može sprovesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Tabela 1 . Osnovni dijagnostički postupci za otkrivanje uzroka febrilnog stanja nepoznatog porekla u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Anamneza: sa posebnim osvrtom na epidemiološke podatke	Boravak u endemskim i tropskim krajevima, kontakt sa životinjama, bolesti u okolini, prethodne bolesti, posebno hirurške intervencije
Fizikalni pregled	
Ginekološki i urološki pregled	
Pregled stomatologa (po potrebi)	
Rutinske laboratorijske analize: krvna slika i leukocitarna formula, pregled urina, sedimentacije eritrocita, fibrinogen, C-reaktivni protein, funkcione probe jetre (serumске aminotransferaze, bilirubin, alkalna fosfataza, gama glutamiltranspeptidaza) i bubrega (ureja, kreatinin), kreatinin kinaza, laktat dehidrogenaza, elektroforeza proteina, serumski ferritin	
Radiografija pluća	Po potrebi i jedan od profilnih snimaka
EKG pregled	
Ehosonografski pregled trbuha	Posebnu pažnju posvetiti eventualnom uvećanju limfnih žlezda kao i organima male karlice
Ehosonografski pregled srca(ukoliko je moguće)	Ukoliko postoji sumnja na osnovu fizikalnog, Rö i EKG pregleda

Naproxen test (naproxen 375 mg oralno na 12h, tokom 3 dana; deca 10 mg/kg dnevno, podeljeno u dve doze) ima značajne dijagnostičke implikacije. Promptni i dramatični pad temperature govori, u principu, za malignu bolest, dok manji pad ili odsustvo pada temperature govori u prilog infekcije.

Lečenje

Bolesnike sa nejasnim febrilnim stanjem, dobrog opšteg stanja, ne treba lečiti dok se ne postavi egzaktna dijagnoza. Primena antibiotika ili antiinflamatornih lekova, kakvi su glikokortikoidi, otežava dijagnostički postupak. Davanje antipiretika, npr. paracetamola ili ibuprofena, je dozvoljeno.

Bolesnika treba odmah, po ispunjenju kriterijuma za nejasno febrilno stanje, uputiti u stacionarnu zdravstvenu ustanovu radi šireg ispitivanja i lečenja.

KARDIOVASKULARNE BOLESTI

POVIŠEN KRVNI PRITISAK, NEPOZNATOG POREKLA I10

Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

Dijagnoza arterijske hipertenzije se postavlja na osnovu najmanje dva merenja arterijskog pritiska u sedećoj poziciji, u toku najmanje dva lekarska pregleda. Za merenja u lekarskoj ordinaciji hipertenzija je definisana kao vrednosti sistolnog pritiska ≥ 140 mmHg i/ili dijastolnog pritiska ≥ 90 mmHg. Da bi se isključila hipertenzija „belog mantila“ i kontrolisao efekat terapije preporučuju se merenja u kućnim uslovima i merenja aparatima za ambulatorno merenje arterijskog pritiska. Za kućna merenja i dnevne vrednosti merene aparatima za ambulatorno merenje hipertenzijom se smatraju vrednosti $\geq 135/85$ mmHg.

Da bi se procenio ukupan kardiovaskularni rizik, isključilo asimptomatsko oštećenje ciljnih organa i sekundarne forme hipertenzije, za svakog bolesnika je neophodno uzeti detaljnu anamnezu i uraditi klinički pregled, kao i sledeću dopunsku dijagnostiku:

- Krvna slika, ukupni holesterol, HDL, LDL, trigliceridi, glikemija, Na^+ i K^+ , mokraćna kiselina, urea, kreatinin (jačina glomerularne filtracije), mikroskopski pregled sedimenta urina, proteinurija; mikroalbuminurija.
- Elektrokardiogram
- Dodatni testovi indikovani na osnovu gore navedenih osnovnih ispitivanja.

U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite:

- Sumnja na sekundarne forme arterijske hipertenzije.
- Sumnja na hipertenzivno oštećenje nekog od ciljnih organa (kardiološka, nefrološka, oftalmološka ili neurološka konsultacija).
- Hipertenzivna kriza prvog stepena (prisutni znaci akutnog oštećenja ciljnih organa)
- Maligna hipertenzija (veoma visok arterijski pritisak uz akutnu ishemiju ciljnih organa)
- Arterijska hipertenzija u trudnoći.
- Rezistentna (refrakтерна) arterijska hipertenzija i pored primene adekvatnih doza tri antihipertenziva od kojih je jedan diuretik.

Lekovi koji se koriste u terapiji arterijske hipertenzije

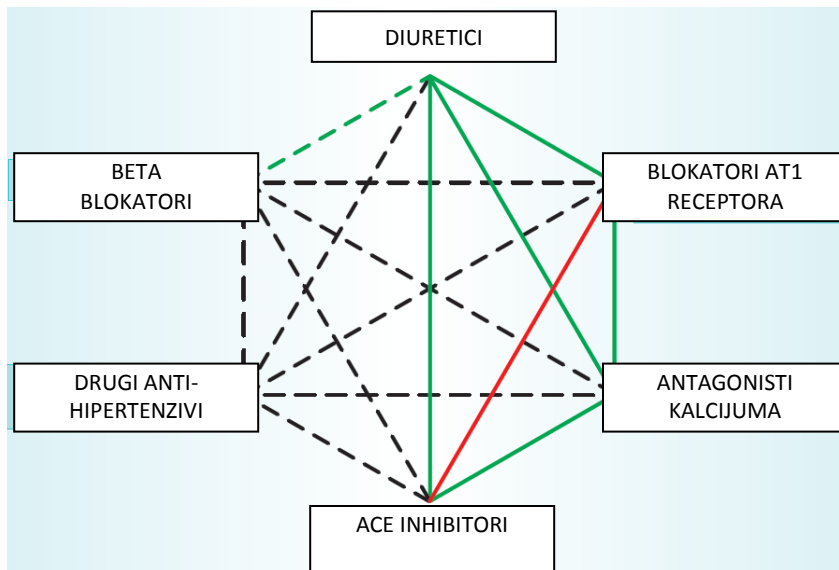
Kod bolesnika koji nemaju pridružene komorbiditete lečenje arterijske hipertenzije se može započeti ma kojim od dole navedenih klasa lekova, bilo kao mono-terapija ili kombinovanjem lekova (Tabele 1-6). U slučaju da postoje specifični komorbiditeti ili stanja, sledeće klasa lekova imaju prednost, kao prvi lek izbora:

- **Prethodni infarkt miokarda:** beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima i blokatori receptora za angiotenzin II.
- **Srčana insuficijencija:** diuretici, beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori receptora za angiotenzin II i mineralokortikoidi.
- **Dijabetes ili bubrežna insuficijencija:** inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima ili blokatori receptora za angiotenzin II
- **Trudnoća:** metildopa, labetalol, nifedipin.

Lekovi koji se koriste u terapiji arterijske hipertenzije: kombinovani preparati

Kod bolesnika sa veoma visokim arterijskim pritiskom ili visokim kardiovaskularnim rizikom, lečenje hipertenzija se može započeti fiksnom kombinacijom gore navedenih antihipertenzivnih lekova (Tabela 7). **Preporučene kombinacije su obeležene zelenom bojom, moguće kombinacije isprekidanim linijama, a nedozvoljena kombinacija inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i inhibitora receptora za angiotenzin II je obeležena crvenom bojom (Slika 1).**

Slika 1. Fiksne kombinacije lekova preporučene za lečenje arterijske hipertenzije



ANGINA PECTORIS (STEZANJE U GRUDIMA) I20

Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

Angina pektoris je najčešći simptom u koronarnoj bolesti, sa prevalencom u populaciji odraslog stanovništva od oko 2-4%. To je u suštini skup simptoma koji proističu iz srčane ishemije. Uzrok angine pektoris su najčešće opstruktivne promene na koronarnim arterijama, a retko, ishemija miokarda nastaje kao posledica spazma koronarnih arterija ili endotelne disfunkcije. Stabilna angina pektoris se odnosi na pacijente čiji simptomi se uglavnom ne menjaju ili samo sporo napreduju. Pacijente koji se brzo pogoršavaju, sa teškim ili nestabilnim simptomima treba uputiti kao hitan slučaj do prve nadležne bolnice; oni nisu obuhvaćeni ovim preporukama.

U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo:

Indikacije za hitno upućivanje:

- Bol na minimalan napor,
- Bol u mirovanju (koji se može javiti tokom noći),
- Angina koja se brzo pogoršava uprkos pojačanju medikamentne terapije.

Indikacije za rano upućivanje:

- pojava angine pektoris kod pacijenata sa prethodnim infarktomiokarda, koronarnim bajpasgraftom ili perkutanom koronarnom angioplastikom,
- pacijenti koji se pojavljuju sa dokazom o prethodnom infarktu miokarda ili drugim značajnim abnormalnostima,
- pacijenti koji imaju slab odgovor na medikamentnu terapiju,
- pacijenti koji imaju sistolni ejekcioni šum, sugerišući aortnu stenozu.

Indikacije za rutinsko upućivanje:

- sumnja na anginu pektoris (test opterećenja),
- da se potvrdi ili opovrgne dijagnoza kod onih sa neodređenim ili atipičnim simptomima,
- osobe koje nisu odgovorile na tretman ili modifikaciju faktora rizika,
- prisustvo velikog broja faktora rizika ili jako nepovoljna porodična anamneza,
- značajan ko-morbiditet.

Lekovi koji se koriste u terapiji stabilne angine pektoris (Tabela 2, 5, 7, 8, 9, 10, 14)

Farmakološka terapija za poboljšanje prognoze u pacijenata sa stabilnom anginom

Acetilsalicilna kiselina u dozi od 75 do 150 mg/dan je terapija izbora kod pacijenta sa stabilnom anginom pektoris. **Klopidogrel** se može koristiti kao alternativa kod pacijenata koji su alergični ili rezistentni na Acetilsalicilna kiselina.

Statini se preporučuju kod svih pacijenata sa koronarnom bolešću.

Inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE-inhibitori) se preporučuju kod svih pacijenata sa anginom i dokazanom koronarnom bolešću, posebno kod istovremenog postojanja hipertenzije, oslabljene funkcije leve komore, prethodnog infarkta miokarda sa disfunkcijom leve komore, dijabetesa.

Blokatori receptora za angiotenzin II se preporučuju kod pacijenata sa stabilnom anginom kod kojih su indikovani ACE-inhibitori, ali ih pacijenti ne tolerišu jer izazivaju kašalj ili angioedem.

Beta blokatori u pacijenata posle infarkta miokarda ili sa srčanom insuficijencijom.

Farmakološka terapija za ublažavanje simptoma i/ili smanjenje ishemije u pacijenata sa stabilnom anginom

Sublingvalni nitroglicerol je kratkodelujući nitrat, lek prvog izbora pri pojavi anginoznih simptoma. Pored lingvaleta, primenjuje se nitroglicerol u obliku spreja, koji ispoljava brži antiishemijski efekat. Za prevenciju anginoznih bolova koriste se dugodelujući nitrati: izosorbid dinitrat, mononitrati i transdermalni nitroglicerinski flasteri.

Beta blokatori su prva linija antianginalne terapije kod pacijenata sa stabilnom anginom pektoris. Efikasni su beta blokatori koji nemaju agonističku aktivnost i najčešće se koriste: metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol i karvedilol. Ove lekove ne treba kombinovati sa verapamilom i diltiazemom, zato što se mogu javiti veoma ozbiljne bradikardije, hipotenzija i/ili srčana insuficijencija. Beta blokatore nikada ne treba naglo prekidati kod bolesnika sa anginom pektoris, zbog rizika od provociranja ishemije miokarda.

Blokatori kalcijumskih kanala koji pripadaju dihidropiridinima (nifedipin, amlodipin, felodipin) imaju dokazan antianginalni efekat i mogu uspešno da se kombinuju sa beta blokatorima. Blokatori kalcijumskih kanala koji ne pripadaju dihidropiridinima (verapamil i diltiazem) imaju izraženiji efekat na sinusni čvor i AV sprovođenje, tako da smanjuju srčanu frekvenciju i kontraktilnost miokarda, i sprečavaju anginozne tegobe. Mogu biti dobar izbor kod bolesnika koji ne tolerišu beta blokatore, ali ih ne treba kombinovati sa beta blokatorima.

Trimetazidin je noviji lek koji u uslovima ishemije u miocitima štiti energetske supstance, kao što je adenozin trifosfat. Pored toga inhibiše intracelularnu oksidaciju masnih kiselina i potencira oksidaciju glukoze, čime je u uslovima ishemije povoljniji metabolizam.

SRČANA INSUFICIJENCIJA I50

Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

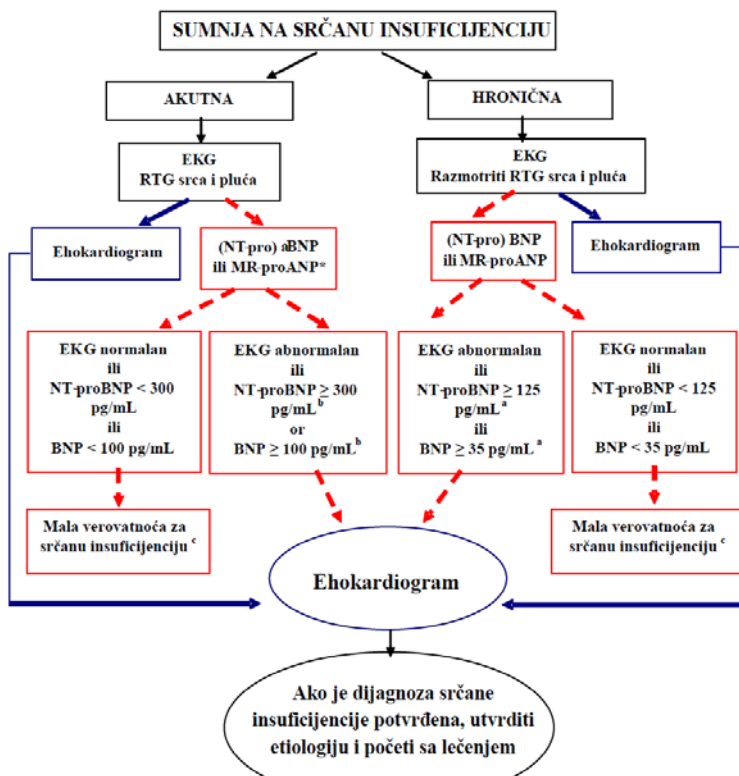
Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije zahteva potvrdu prisustva simptoma i znakova ove bolesti, kao i objektivne dokaze postojanja strukturnog ili funkcionalnog oštećenja miokarda. Za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa smanjenom ejakcionom frakcijom leve komore (EFLK) neophodno je da postoje: 1. Tipični simptomi srčane insuficijencije; 2. Tipični znaci srčane insuficijencije (mogu biti odsutni u ranim fazama srčane insuficijencije i kod bolesnika na diuretskoj terapiji); 3. Snižena EFLK.

Tipični simptomi srčane insuficijencije su zamor, slabost, malaksalost, smanjena tolerancija napora, nedostatak vazduha, otropnea, paroksizmalna noćna dispnea. Manje tipični simptomi su noćni kašalj, osećaj otečenosti, gubitak apetita, konfuzija (naročito kod starijih), depresija, palpitacije, sinkope, kao i brz porast telesne težine uprkos lošem apetitu (za više od 2 kg nedeljno). Znaci srčane insuficijencije mogu biti pretibijalni edemi, nabrekle vene na vratu, staza na plućima (kasni inspirijumski pukoti bazalno, pa sve više kod više dekompenzovanih bolesnika), kao i tahikardija uz treći srčani ton (ritam galopa), oslabljen disajni šum i tmuli perkutorni zvuk na bazama pluća (pleuralni izliv), tahipnea (> 16 udaha/min), hepatomegalija, ascites i u terminalnoj fazi kardijalna kaheksija.

Utvrdivanje uzroka srčane insuficijencije, kao i identifikacija precipitirajućih faktora i pridruženih oboljenja je veoma značajna jer ovi faktori određuju kliničku sliku i tok bolesti. Težina simptoma ne mora da koreliše sa smanjenjem funkcije LK, pa bolesnici sa blagim simptomima mogu imati visok rizik od pogoršanja bolesti, hospitalizacije i smrtnog ishoda. Simptomi mogu biti varijabilni tako da se stanje bolesnika sa blagim simptomima može pogoršati ako se pojavi aritmija, dok se simptomi kod bolesnika sa plućnim edemom mogu brzo poboljšati posle primene diuretika.

Dijagnostičke metode koje se preporučuju kod sumnje na srčanu insuficijenciju su: 1) EKG; 2) Ehokardiogram; 3) Laboratorijske analize - krvna slika, određivanje vrednosti natrijuma, kalijuma, kalcijuma, uree, kreatinina kao i procena glomerularne filtracije, transaminaza, bilirubina, feritina/TIBC, hormoni štitne žlezde i natriuretski peptidi (BNP ili NT-pro BNP). Kod bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom treba odrediti i vrednosti troponina i D dimera; 4) Teleradiografija srca i pluća. Normalan EKG isključuje postojanje sistolne srčane insuficijencije, tako da je verovatnoća da bolesnik sa normalnim EKG-om i akutnom dispnejom ima srčanu insuficijenciju manja od 2%. Kod bolesnika sa hroničnim simptomima i normalnim EKG-om ova verovatnoća je nešto veća i iznosi 10–14%.

Slika 1. Algoritam za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije



* U akutnoj fazi može da se koristi MR-proANP (granične vrednosti 120 pmol/l); a) Granične vrednosti za natriuretske peptide su odabrane da bi se smanjio broj lažno pozitivnih rezultata; b) Drugi razlozi povećanih vrednosti natriuretskih peptida u akutnoj fazi su akutni koronarni sindrom, atrijalne ili ventrikularne aritmije, plućna embolija i HOBP sa povećanim pritiscima u desnom srcu, bubrežna insuficijencija i sepsa, starost >75 godina, hipertrofija leve komore; c) Lečenje može da smanji koncentraciju netriuretskih peptida i ona ne mora da bude znatno povećana kod srčane insuficijencije sa očuvanom EFLK.

U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite:

Bolesnike sa srčanom insuficijencijom treba poslati na viši nivo zdravstvene zaštite ukoliko etiologija srčane insuficijencije zahteva dodatne dijagnostičke ili interventne procedure ili bolničko lečenje: 1. Ozbiljni poremećaj ritma i sprovođenja; 2. Akutni koronarni sindrom; 3. Mehaničke komplikacije akutnog koronarnog sindroma (ruptura interventrikularnog septuma, ruptura hordemitralne valvule, infarkt desne komore); 4. Akutna embolija pluća; 5. Hipertenzivna kriza; 6. Tamponada srca; 7. Disekcija aorte; 8. Hirurške i perioperativne komplikacije; 9. Peripartalna kardiomiopatija.

Dodatne dijagnostičke metode zbog kojih se bolesnici upućuju na viši nivo zdravstvene zaštite su:

1. **Test opterećenja** - procena tolerancije napora i funkcionalne rezerve za fizičko opterećenje, kao i razjašnjenje uzroka tegoba (ishemično oboljenje srca). Najčešće se upotrebljavaju šestominutni test hodanja, test opterećenja fizičkim naporom na ergo-biciklu i pokretnoj traci. Analiza razmene gasova pomaže u diferencijalnoj dijagnozi između srčane slabosti i plućnih bolesti. Određivanje maksimalne

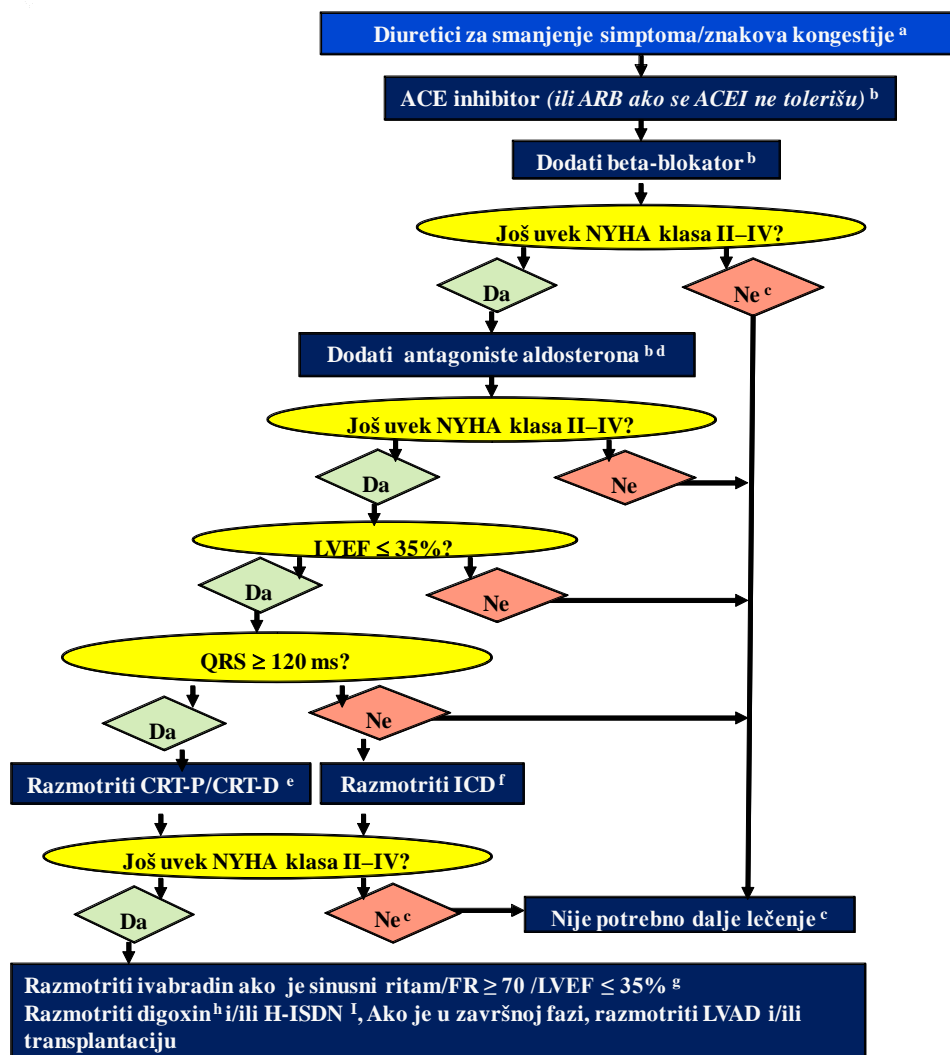
potrošnje kiseonika je od koristi i za procenu kandidata za transplantaciju srca. Normalna tolerancija napora kod bolesnika koji ne dobijaju lekove isključuje dijagnozu srčane insuficijencije.

2. **Perfuziona scintigrafija miokarda i testovi ishemije** (ehokardiografska, MR, SPEKT ili PET) (ishemično oboljenje srca, procena za revaskularizaciju)
3. **Ambulatorni elektrokardiografski Holter monitoring** - značajno u proceni bolesnika sa aritmijama ili bradikardijama (palpitacije ili sinkope), kao i u praćenju komorske frekvencije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Ova metoda je veoma korisna za identifikovanje tipa, učestalosti i trajanje pretkomorskih i komorskih aritmija, epizoda neme ishemije, ali i poremećaja sprovođenja koje mogu uzrokovati ili pogoršati srčanu insuficijenciju. Ambulatorno elektrokardiografsko praćenje pomaže u boljoj titraciji doza beta blokatora i u donošenju odluke o dodatnom uvođenju digitalisa ili ivabradina u terapiju.
4. **Magnetna rezonanca srca** (stepen strukturnog i funkcionalnog oštećenja srca), određivanje EFLK i dijasolne funkcije LK, utvrđivanje stanja miokarda (gde ehokardiogram nije pouzdan)
5. **Genetsko testiranje** - preporučuje se bolesnicima sa dilatativnom kardiomiopatijom i AV blokom ili porodičnom anamnezom iznenadne smrti, kod kojih može biti indikovana rana profilaktička implantacija kardioverter defibrilatora. U ovoj grupi se ponekad može utvrditi postojanje mutacije odgovorne za kardiomiopatiju sa lošom prognozom (mutacije gena za lamin A/C).
6. **Kateterizacija srca, selektivna koronarografija** – sumnja na ishemično oboljenje srca, procena za revaskularizaciju. Kateterizacija levog i desnog srca i određivanje minutnog volumena je neophodno za kandidate za mehaničku potporu LK i transplantaciju srca.
7. **Endomiokardna biopsija** - indikovani kod sumnje na inflamatorno oboljenje miokarda i infiltrativne bolesti srčanog mišića, ali i u diferencijalnoj dijagnozi restriktivne kardiomiopatije i konstriktivnog perikarditisa.

Lekovi koji se koriste u terapiji srčane insuficijencije

Lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (sistolna srčana insuficijencija) ima za cilj smanjenje simptoma i znakova bolesti, smanjenje broja hospitalizacija i smanjenje mortaliteta. Utvrđena je značajna korelacija između smanjenja broja hospitalizacija i smanjenja mortaliteta i reverzije remodelovanja leve komore i smanjenja koncentracije natriuretskih peptida. Pored navedenog, poboljšanje kvaliteta života i povećanje funkcionalnog kapaciteta predstavljaju značajan efekat savremene terapije. Na slici 2 prikazan je algoritam lečenja bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK. Primena neurohumoralnih antagonista inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI), antagonista receptora za angiotenzin II (ARB), blokatora beta receptora (BB) i antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA) indikovana je kod svih bolesnika sa sistolnom srčanom insuficijencijom. Ovi lekovi se često kombinuju sa diureticima, koji smanjuju simptome i znake kongestije.

Slika 2. Algoritam za lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EFLK (NYHA klasa II-IV)



Legenda: ^aDiuretici se koriste za smanjenje kongestije, ali ne smanjuju rehospitalizaciju i/ili mortalitet; ^bLečiti dozama na osnovu preporuka ili koje se maksimalno tolerišu; ^cAsimptomatski bolesnici sa EFLK $\leq 35\%$ i prethodnim IM treba razmotriti IKD; ^dAko se MRA ne tolerišu, dodati ARB uz ACEI; ^eU zavisnosti od NYHA klase, QRS, EFLK i tipa bloka; ^fNe kod NYHA klase IV; ^gI kod onih koji ne mogu da uzimaju BB; ^hDigoxin može da se koristi i ranije u kontroli frekvencije kod bolesnika sa AF – obično sa BB; ⁱKombinacija hidralazin i izosorbid dinitrat se koristi i ranije kod bolesnika koji ne tolerišu ACEI i ARB.

Lečenje srčane insuficijencije sa smanjenom ejectionom frakcijom leve komore (Tabele 1-5, 7, 8, 10, 12)

Opšte je prihvaćeno da kombinacija ACEI, BB i diuretika ima najbolji klinički efekat i treba je primeniti što je moguće pre nakon postavljanja dijagnoze. ACEI imaju umeren uticaj na remodelovanje LK, dok BB dovode do značajnog poboljšanja EFLK. BB imaju i antiishemijski efekat i efikasniji su u smanjenju rizika od naprasne srčane smrti i smanjenju ukupnog mortaliteta.

Lekovi indikovani kod svih bolesnika sa srčanom insuficijencijom i smanjenom ejakcionom frakcijom leve komore (NYHA II–IV)

ACEI se preporučuju uz BB, za sve bolesnike sa $EFLK \leq 40\%$ u cilju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta BB se preporučuju uz ACEI (ili ARB ako se ACEI ne podnose), kod svih bolesnika sa $EFLK \leq 40\%$ u cilju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta. MRA se preporučuju kod prezistentnih simptoma (NYHA klasa II–IV) i $EFLK \leq 35\%$, uprkos lečenju ACEI (ili ARB ako se ACEI ne tolerišu) i BB u cilju smanjenja broja hospitalizacija i mortaliteta.

Ivabradin redukuje potrebe za hospitalizacijama bolesnika sa sinusnim ritmom, frekvencijom $>70/\text{min}$ i $EFLK \leq 35\%$ i perzistentim simptomima (NYHA klasa II–IV) pored lečenja adekvatnim dozama BB, ACEI (ili ARB) ili MRA (ili ARB). Takođe dovodi i do smanjenja broja hospitalizacija bolesnika sa sinusnim ritmom, frekvencijom $>70/\text{min}$ i $EFLK \leq 35\%$ koji je podnose BB.

Digitalis takođe doprinosi smanjenju broja hospitalizacija bolesnika sa sinusnim ritmom i $EFLK \leq 45\%$ koji ne podnose BB (ivabradin alternativa ako je frekvencija $>70/\text{min}$), uz ACEI i MRA. Takođe rezultuje u smanjenju broja hospitalizacija bolesnika sa sinusnim ritmom i $EFLK \leq 45\%$ kod bolesnika sa perzistentnim simptomima (NYHA class II–IV) pored adekvatnog lečenja BB, ACEI (ili ARB) ili MRA (ili ARB).

Medikamentozno lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejakcionom frakcijom

Nema pouzdanih kliničkih dokaza o lečenju koje dovodi do smanjenja morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EFLK, pa je zbog toga medikamentozno lečenje ovih bolesnika slično kao i kod bolesnika sa sniženom EFLK. Lečenje komorbiditeta koji su često udruženi sa ovim oblikom srčane insuficijencija, kao što su arterijska hipertenzija, miokardna ishemija, dijabetes melitus i atrijska fibrilacija su od najvećeg kliničkog značaja. Primena diuretika se nije pokazala pouzdana kod ovih bolesnika. Verapamil je poboljšao simptome kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EFLK. BB mogu biti od koristi kod ovih bolesnika ako imaju atrijsku fibrilaciju.

TREPERENJE PRETKOMORA I LEPRŠANJE PRETKOMORA- ATRIJALNA FIBRILACIJA – I48

Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

U uslovima primarne zdravstvene zaštite prilikom svake posete pacijenta neophodno je obaviti palpaciju pulseva perifernih arterija (uobičajeno radijalne arterije) i auskultaciju srca. Ukoliko se otkrije nepravilan puls, odnosno srčani rad, potrebno je snimiti elektrokardiogram (najbolje 12-kanalni EKG). Dijagnoza atrijske fibrilacije se postavlja na osnovu EKG zapisa koji pokazuje odustvo sinusnih P talasa, fibrilatornu aktivnost pretkomora i nepravilne R-R intervale. Dijagnoza se može postaviti i na osnovu monitorskog zapisa (tzv. „ritam traka“) ili Holtera srčanog ritma, pod uslovom da atrijska fibrilacija na snimku traje ≥ 30 sekundi.

Da bi se procenio tromboembolijski i hemoragijski rizik, prisustvo pridruženih kardiovaskularnih bolesti i oboljenja drugih organa, kao i eventualne komplikacije atrijske fibrilacije, kod svakog bolesnika je neophodno dobiti detaljne anamnestičke podatke i uraditi klinički pregled, kao i sledeću dopunsku dijagnostiku:

- *biohemijske analize*: glikemija (kod sumnje/dijagnostikovanog dijabetes melitusa uraditi i HbA1c), ureja, kreatinin (radi procene glomerularne filtracije), Na⁺, K⁺, ukupni bilirubin, alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), ukupni holesterol, HDL, LDL, trigliceridi; *analiza kompletne krvne slike (KKS) i pokazatelja koagulacionog statusa*: aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), protrombinsko vreme (PT) i INR.

U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite

- Svaki pacijent kod koga je lekar primarne zdravstvene zaštite postavio dijagnozu atrijske fibrilacije i obavio početne dijagnostičke postupke treba da bude upućen kod kardiologa radi prvog pregleda, dalje dijagnostike i izbora optimalnog terapijskog pristupa.
- Prilikom kontrolnih pregleda pacijenta kod koga je ranije postavljena dijagnoza atrijske fibrilacije upućivanje na specijalistički pregled savetuje se u slučaju:
 - neregulisane srčane (komorske) frekvencije i pored primenjene terapije (uputiti kardiologu)
 - pojave/pogoršanja srčane insuficijencije (kardiolog)
 - pojave anginoznih bolova u grudima (kardiolog)
 - pojave pridruženih oboljenja kardiovaskularnog sistema i drugih organa (npr. arterijska hipertenzija, novonastali šum na srcu, dijabetes melitus, oboljenja bubrega, jetre, pluća i dr.) koja do tada nisu bila prisutna kod pacijenta (kardiolog ili specijalista druge, odgovarajuće internističke grane)
 - pojave cerebrovaskularnih komplikacija (neurolog)
 - pojave drugih znakova koji ukazuju na promenu zdravstvenog stanja pacijenta ili moguće komplikacije atrijske fibrilacije ili primenjene terapije (kardiolog ili drugi, odgovarajući specijalista)
 - Ukoliko pacijent uzima oralnu antikoagulantnu terapiju, a postavi se sumnja na pojavu hemoragijskih komplikacija, potrebno je uraditi koagulacione testove (protrombinsko i parcijalno tromboplastinsko vreme, tj. INR i PTT) i uputiti pacijenta kardiologu.

Napomena: ukoliko se radi o simptomatskom krvarenju težeg stepena (znaci hipovolemije), pacijenta neodložno uputiti urgentnoj službi na višem nivou zdravstvene zaštite.

Lekovi koji se koriste u terapiji atrijske fibrilacije:

1. Tromboprofilaksa (Tabela 11):

oralni antikoagulantni lekovi:

- antagonisti vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon),
- direktni inhibitori trombina (dabigatran) ili
- direktni inhibitori aktiviranog faktora X (rivaroksaban, apiksaban)

2. Kontrola komorske frekvencije (Tabela 3, 4 i 12): beta-blokatori (npr. bisoprolol, propranolol, atenolol, karvedilol, metoprolol i dr.), nedihidropiridinski kalcijumski antagonisti (npr. verapamil i diltiazem), preparati digitalisa (digoksin)

3. Kontrola srčanog ritma: antiaritmici I klase (npr. propafenon, flekainid i veoma retko dizopiramid) i III klase (npr. sotalol, amiodaron i dronedaron)

4. Terapija pridruženih oboljenja:

- **arterijska hipertenzija (Tabele 1-7):** ACE inhibitori (enalapril, cilazapril, fosinopril, perindopril i dr.), antagonisti AT1 receptora -sartani (npr. losartan, valsartan, irbesartan i dr.), dihidropiridinski kalcijumski antagonisti (npr. amlolidin, felolidin, lerkanidipin i dr.), tiazidni diuretici (npr. hidrohlorotiazid, indapamid, amilorid i dr.), ostali antihipertenzivi
- **hiperlipidemija (Tabela 9):** statini, fibrati

- **ostala oboljenja:** nakon specijalističkog pregleda propisuju se lekovi u skladu sa kliničkim karakteristikama oboljenja

MIOKARDITIS I41 i I51.4

Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

Miokarditis je inflamatorno oboljenje srčanog mišića različite etiologije (infektivni, imunološki posredovani, toksični), čija se definitivna dijagnoza postavlja na osnovu histoloških, imunoloških i imunohistohemiskih kriterijuma. Tačnu incidenciju miokarditisa je teško proceniti, jer se endomiokardna biopsija, kao zlatni standard za postavljanje dijagnoze retko koristi. Kod bolesnika sa iznenadnom srčanom smrću prevalenca miokarditisa je 2-42%, dok je kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom 9-16%.

Miokarditis je oboljenje čiji klinički tok varira od blažih formi sa diskretnim simptomima, minimalnom difunkcijom miokarda i često spontanom rezolucijom, do težih formi dilatativne kardiomioparije sa lošom prognozom, kardiogenog šoka i iznenadne srčane smrti.

Bolest nastaje češće kod mlađih osoba, a dijagnoza se postavlja isključivanjem koronarne bolesti ili drugih kardiovaskularnih (kao što je hipertenzija) i nekardiovaskularnih inflamatornih bolesti slične kliničke slike. Uz adekvatne anamnestičke podatke, dijagnostičke metode koje se primenjuju za postavljanje dijagnoze i praćenje bolesnika su: elektrokardiografija (EKG), ehokardiografija (EHO), laboratorijske analize (zapaljenski parametri, troponini), Holter, a u tercijarnim ustanovama i kateterizacija srca sa endomiokardnom biopsijom i magnetna rezonanca (MR) uz primenu kompleksnih laboratorijskih analiza.

Klinički oblici miokarditisa

1. Oblik sličan akutnom kornarnom sindromu

- Simptomi: akutni bol u grudima, 1-4 nedelja nakon respiratorne ili gastrointestinalne infekcije, često jaki i rekurentni simptomi
- EKG nalaz: depresija ili elevacija ST segmenta, inverzija T talasa
- EHO/MR nalaz: sa ili bez globalnog ili regionalnog poremećaja pokretljivosti leve i/ili desne komore
- Laboratorijski nalaz: sa ili bez povećanih troponina (TnT/TnI), čije vrednosti mogu da pokazuju trend kao kod infarkta miokarda ili da se održavaju povišenim tokom više nedelja ili meseci
- Angiografski: odsustvo značajne koronarne bolesti

2. Novonastale tegobe ili pogoršanje prethodne srčane insuficijencije u odsustvu koronarne bolesti ili drugog poznatog uzroka srčane insuficijencije

- Simptomi novonastale ili progresivnog pogoršanja srčane insuficijencije u toku 2 nedelje do 3 meseca (dispnea, periferni edemi, nelagodnost u grudnom košu, zamaranje), povremeno prethodi respiratorna ili gastrointestinalna infekcija, ili u peripartalnom periodu (3 meseca pre i posle porođaja)
- EKG nalaz: nespecifične promene, blok grane, AV blok, ventrikularne aritmije
- EHO nalaz: poremećaj funkcije leve i/ili desne komore, moguće povećanja debljine zidova ili dilatacije šupljina

3. Hronična srčana insuficijencija u odsustvu koronarne bolesti ili drugog poznatog uzroka srčane insuficijencije

- Simptomi srčane insuficijencije (dispneja, periferni edemi, nelagodnost u grudnom košu, lupanje i preskakanje srca, zamaranje) sa čestim pogoršanjima u trajanju od 3 meseca.
- EKG nalaz: nespecifične promene, povremeno blok grane, AV blok, ventrikularne aritmije
- EHO nalaz: poremećaj funkcije leve i/ili desne komore sličnom kao kod neishemijske ili dilatativne kardiomiopatije

4. Ozbiljno kliničko stanje u odsustvu koronarne bolesti ili drugog poznatog uzroka srčane insuficijencije

- Opasne aritmije ili iznenadna srčana smrt
- Kardiogeni šok
- Ozbiljno oštećenje funkcije leve komore

U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite

Ako su ispunjeni gore navedeni kriterijumi za sumnju na miokarditis, bolesnika treba uputiti u tercijarnu ustanovu radi opservacije i kliničkog praćenja efekata terapije, MR srca, kateterizacije srca sa koronarnom angiografijom i endomiokardnom biopsijom (EMB) i postavljanja definitivne dijagnoze i isključivanja drugih etiologija.

Kateterizacija srca sa EMB se radi da bi se isključila koronarna i druga etiologija bolesti i uzeli uzorci miokarda. Potrebno je što hitnije uraditi, naročito u fulminantnim formama, radi brzog i adekvatnog započinjanja terapije. EMB se uzima bar 3 uzorka (iz leve ili desne komore) za histološki pregled i dodatnih 2-3 uzorka za PCR, imunološke i imunohistohemijske analize. EMB može da se ponavlja radi praćenja kliničkog toka i efekta terapije. Pored imunohistohemijske analize i metoda molekularna biologije za detekciju infektivnih formi, moguća je i detekcija autoantitela i toksina kao drugih uzročnika miokarditisa.

Magnetna rezonanca srca je korisna metoda koja omogućava neinvazivnu vizuelizaciju miokarda, ali ona nikako ne menja EMB koja je zlatni standard. Primenjuje se kod hemodinamski stabilnih bolesnika pre EMB u cilju potvrde dijagnoze i korisna je za praćenje kliničkog toka, naročito bolesnika koji imaju oblik miokarditisa sa povišenim troponinom gde nalaz dobro korelira sa EMB.

Lekovi koji se koriste u terapiji miokarditisa

Iako prognoza u mnogome zavisi od etiologije, kliničke prezentacije, stadijuma bolesti i mogućnosti primene specifične terapije, lečenje većine bolesnika je samo simptomatsko (**Tabela 1-8, 12**).

Akutni miokarditis ima spontanu rezoluciju u oko 50% bolesnika u prve 2-4 nedelje. U oko 25% slučajeva nastaje trajna disfunkcija miokarda, dok u 12-25% bolesnika može doći do akutnog pogoršanja i potrebe za transplantacijom srca ili smrtnog ishoda.

Konvencionalna terapija

Terapija miokarditisa podrazumeva optimalno lečenje srčane slabosti i aritmija u skladu sa preporukama, kao i adekvatnu etiološku terapiju:

1. Hemodinamski nestabilni bolesnici sa srčanom insuficijencijom treba da se leče u jedinicama intenzivne nege u kojima postoje uslovi za invazivno hemodinamsko praćenje respiratornu i

cirkulatornu mehaničku potporu. U slučajevima akutnog i/ili fulminantnog miokarditisa sa kardiogenim šokom ili ozbiljnom disfunkcijom leve komore može se primeniti ekstrakorporalna mehanička oksigenacija-ECMO i uređaji za mehaničku cirkulatornu potporu-LVAD kao most do oporavka ili transplantacije.

2. Hemodinamski stabilni bolesnici sa sumnjom na miokarditis koji imaju samo blage simptome treba da se hospitalizuju dok se ne utvrdi definitivna dijagnoza zbog mogućnosti pojave aritmija, poremećaja sprovođenja i brze evolucije bolesti prema fulminantnom miokarditisu i kardiogenom šoku. Lečenje ovih bolesnika podrazumeva primenu diuretika, inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima/ antagonista aldostona, beta blokatora i antagonista mineralokortikoidnih receptora u skladu sa preporukama. Primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova i acetil-salicilne kiseline je kontroverzna zbog povećanog mortaliteta u eksperimentalnim modelima, zbog čega se savetuje klinička procena i oprez prilikom njihove primene.
3. Aritmije se leče u skladu sa opštim preporukama. Sinusna bradikardija, proširen QRS, pogoršanje hipokinezije na EHO-u i održavanje ili fluktuacija kardijspecifičnih enzima mogu da predvide nastajanje ozbiljnih aritmija. U slučajevima kompletnog AV bloka potrebno je plasiranje privremenog pejsmejkera, a indikacije za resinhronizacionu terapiju i implantabilne defibrilatore još uvek nisu jasne, zbog mogućnosti potpune rezolucije bolesti.
4. Opšte mere podrazumevaju mirovanje tokom akutne faze miokarditisa. Kod osoba koje se profesionalno bave sportom, obično se 6 meseci nakon akutne faze radi ponovna klinička procena radi dobijanja dozvole za nastavak sa aktivnostima, sa ponovnom reevaluacijom na svakih 6 meseci. Isto važi i za osobe koje se ne bave sportom.

Imunomodulatorna terapija

Primena ove terapije se savetuje uz konsultaciju sa infektologom. Moguće je lečenje infekcije herpes virusom primenom aciklovira, ganciklovira i voleciklovira iako efikasnost u miokarditisu nije potvrđena. Preliminarni podaci pokazuju da primena interferona beta kod enterovirusnih i adenovirusnih infekcija može da poboljša NYHA klasu i preživljavanje bolesnika sa disfunkcijom leve komore. Primena intravenskih imunoglobulina i imunoadsorbicije su još uvek u fazi kliničkih ispitivanja.

Imunosupresivna terapija

Terapija kortikosteroidima, azatioprinom i ciklosporinom A je moguća u slučajevima kada: dokazano nema aktivne infekcije (negativna PCR na sve kardiotropne viruse u EMB), kod dokazanih autoimunih formi (miokarditis gigantskih ćelija i sistemska autimuna oboljenja). Kortikosteroidi su indikovani kod sarkoidoze srca i nekih formi eozinofilnog ili toksičnog miokarditisa sa disfunkcijom komore i/ili aritmijama (**Tabela 13**).

Praćenje bolesnika

Bolesnici sa miokarditisom mogu da se delimično ili potpuno oporave, ali kod nekih može da dođe do relapse i mnogo godina nakon prve epizode. Relapsi se leče identično kao i prva epizoda. Kod bolesnika koji se nisu potpuno oporavili, bolest može da uđe u subklinički tok i dovede do dilatativne kardiomiopatije. Bolesnici koji su imali klinički oblik sličan akutnom koronarnom sindromu, a koji imaju normalan koronarni angiogram i očuvanu funkciju komora se otpuštaju na kućno lečenje po normalizaciji kardijspecifičnih enzima sa savetom za redovne kontrole na 6 meseci. U slučaju dugotrajnog održavanja nivoa kardijspecifičnih enzima s progresivnim pogoršanjem funkcije leve i/ili desne komore, savetuje se nova EMB.

AKUTNI PERIKARDITIS I30

Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

Akutni perikarditis je klinički sindrom uzrokovan inflamacijom ili infiltracijom perikarda zbog (1) infekcije, (2) metaboličkog poremećaja (3) neoplazme ili (4) imunološkog oboljenja. Za postavljanje dijagnoze akutnog perikarditisa potrebno je prisustvo tipičnih simptoma i znakova, laboratorijskih elektrokardiografskih i ehokardiografskih nalaza.

Tipičan simptom kod akutnog perikarditisa je pojava oštrog bola koji traje dugo i širi se prema leđima (greben a pojačava se na udah ili prilikom pokreta, obično nekoliko dana nakon respiratorne ili gastrointestinalne infekcije. Bol može da nastane naglo i da svojim karakteristikama podseća na bol kod akutnog koronarnog sindroma. Kao prateći simptom može da postoji subfebrilnost i sinusna tahikardija, a moguće je i prisustvo dispnee, kašlja, malaksalosti, mialgija i štucanja.

Karakterističan fizikalni nalaz koji ne mora da postoji kod svih bolesnika je perikardno trenje (šum koji podseća na "hod po snegu" koji se najjače čuje parasternalno levo pri vrhu i pojačava se kada je bolesnik nagnut ka napred, a koji može da nestaje i da se ponovo javlja u toku bolesti). Uz to kod većih izliva u sklopu perikarditisa čuju se i tiši srčani tonovi do najtežeg nalaza koji se sreće u tamponadi srca.

Elektrokardiografske promene zavise od stepena zahvatanja miokarda (odnosno pojave perimiokarditisa) i veličine eventualnog pratećeg perikardnog ziliva. Tipične evolutivne promene kod oko 60% bolesnika su difuzna konkavna ST elevacija uz depresiju PR segmenta u početnoj fazi (Slika 1). U daljem toku se ST elevacija vraća na izoelektičnu liniju uz zadržavanje PR depresije, zatim dolazi do generalizovane inverzije T talasa da bi se EKG nakon nekoliko dana ili nedelja vratio u pre-perikarditisno stanje (iako kod nekih bolesnika normalizacija EKG-a može da traje i mesecima). Moguće je i postojanje depresije PR segmenta bez promena u ST segmentu ili samo diskretno zahvatanje u samo malom broju odvoda. Ponekad EKG može da da sliku pseudoinfarkta sa konveksnom ST elevacijom, ali difuznost promena i izostanak slike u ogledalu u suprotnim odvodima obično je slika perikarditisa. Pojava q talasa nije tipična za perikarditis.

Pojava AV bloka može da ukaže na postojanje Lajmske bolesti, a niska voltaža uz pojavu električnog alternansa zbog fenomena "klačenja srca" na preteću tamponadu (Slika 1). Pojava ventrikularnih aritmija ukazuje na mioperikarditis.

Teleradiografija srca i pluća je potrebna da bi se detektovala uvećana srčana senka i druga patologija u grudnom košu koji može da utiče na dalju dijagnostiku i lečenje (proširena aorta, uvećanje medijastinuma, infiltracija u plućima, pleuralni izlivi).

Ehokardiogram je zlatni standard za uvrđivanje postojanja i količine perikardnog izliva, poremećaja pokretljivosti miokarda, ali pomaže i u detekciji komorbiditeta kakvi su disekcija aorte, manji pleuralni izlivi i efuziono-konstriktivni perikarditis. Nalaz na eho-u srca se razlikuje u zavisnosti od toga da li postoji propratni perikardni izliv (i koje je veličine) ili je u pitanju perikarditis bez izliva ("suvi perikarditis"). Uz to, kod oko 15% bolesnika moguće je zahvatanje miokarda procesom zapaljenja (mioperikarditis), kada mogu da postoje ehokardiografski segmentni ispadi pokretljivosti do težih poremećaja kod fulminantnih formi.

Laboratorijske analize mogu da pokažu povećanje parametara inflamacije i kardiospecifičnih enzima kod zahvatanja miokarda. Obično je u pitanju umerena leukocitoza sa limfocitozom. Veći porast leukocita

ukazuje na bakterijsku etiologiju ili hematološki malignitet, a leukopenija na autoimuno oboljenje. Kreatin kinaza MB ili troponin mogu da budu povišeni (troponin i do 25 ng/ml). Antivirusna antitela nisu ključna za lečenje zbog nespecifičnog nalaza i izostanka efektivne antivirusne ili imunomodulatorne terapije. Poželjno je uraditi analize hormona štitne žlezde, parametre bubrežne funkcije i imunološke analize (iako niski titri antinuklearnih antitela postoje u hroničnim formama neimuloloških perikarditisa).

Diferencijalna dijagnoza potrazumeva akutni koronarni sindrom, disekciju aorte, pneumoniju ili pleuropneumoniju, pneumotoraks, plućnu emboliju, kostohondritis, infekciju herpes zosterom, gastroezofagealni refluks ili neoplazmu. Anamnestički podaci o postojanju neoplastične, autoimune ili endokrinološke bolesti, predhodne intervencije (hirurške ili nehirurške), visoke telesne temperature, ospe po koži, gubitka težine ili podaci o konstituciji (Marfan) i arterijska hipertenzija, ili prisustvo drugih faktora rizika za kardiovaskularno oboljenje, mogu da ukažu na etiologiju bolesti i diferencijalnu dijagnozu (akutni infarkt miokarda i disekcija aorte tipa A zahtevaju hitnu hospitalizaciju).

Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog perikarditisa (Tabela 13)

Lečenje podrazumeva utvrđivanje etiologije, postojanja pratećeg perikardnog izliva i kriterijuma za tamponadu. Akutni perikarditis je oboljenje sa kompletnom spontanom rezolucijom bez komplikacija kod 70-90% bolesnika. Lečenje najčeće podrazumeva simptomatsku terapiju bola u grudima, perikardnog izliva/tamponade srca i prevenciju rekurencija i udaljenih komplikacija kakve su perikardna konstrikcija.

U incijalnoj fazi **idiopatskog perikarditisa** sa simptomima bolova u grudima se savetuje primena nesteroidnih anti-inflamatornih lekova (NSAIL) i to ibuprofen 600–800 mg per os tri puta na dan ili Acetilsalicilna kiselina 300–600 mg na 4–6 h uz gastroprotekciju inhibitorima protonske pumpe u trajanju 10-14 dana ili do prestanka bolova. Kako mnogi bolesnici povoljno reaguju na ovu terapiji, mogu se ambulantno lečiti i kontrolisati ako perikardni izliv nije veliki ili se smanjuje. Uz primenu NSAIL, savetuje se i dodavanje kolhicina u dozi od 2x1 mg prvog dana a zatim 0,5 mg dva puta dnevno u trajanju od 3 meseca (ili 0,5 mg dnevno kod bolesnika < 70 kg, kod umerenog oštećenja bubrežne funkcije GFR 30-50 mL/min/1,73 m² i u slučaju mučnine i dijaree). Kod težih oblika bubrežne insuficijencije, trudnoći i laktaciji ove lekove treba izbegavati. Kortikosteroide treba izbegavati ako nije potvrđena autoimuna etiologija (sistemska bolest ili autoreaktivni proces kao što je postperikardiotomni sindrom) jer u suprotnom povećana rizik za rekurenciju. Dnevne oralne doze prednizona su 0.2–0.5 mg/kg ili depo preprata jednom mesečno. Kod bolesnika koj ne raguju na terapiju moguća je i primena azatioprina i ciklofosfamida.

U kom momentu se lekar Doma zdravlja odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite.

Kriterijumi za hospitalizaciju

- povišena telesna temperatura >38° C, subakutni nastanak oboljenja, veliki perikardni izliv/tamponada srca, izostanak efikasnosti terapije NSAIL nakon nedelju dana, bolesnici na terapiji imunosupresivnim lekovima, bolesnici sa povredom, na antikoagulatnoj terapiji, sa dijagnozom maligniteta i oni sa sumnjom na mioperiakarditis.
- Osobe ženskog pola, jer su u povećanom riziku za loš klinički tok zbog veće mogućnosti postojanja autoimunog oboljenja.
- Povećani troponini uz pridružene promene na EKG-u.

Tamponada srca

Tečnost koja se nakuplja u perikadu može da bude transudat, eksudat, pioperikard, hiloperikard ili hemoperikard. Veći izlivi su češći kod neoplazmi, tuberkuloze, holesterolskog, uremijskog, miksedematofnog ili izliva u sklopu parazitoza. Veliki izlivi koji su sporo nastajali mogu dosta dugo da budu asimptomatski, dok manji izlivi koji se brzo nakupe mogu da dovedu i do tamponade. Lokulirani

izlivi su češći nakon hirurške intervencije, trauma, radioterapije i purulentnog perikarditisa. Tamponada srca je hemodinamski poremećaj koji nastaje usled kompresije srca povećanim intraperikarnim pritiskom izazvanim nakupljanjem tečnosti. Kada se prevaziđu kompenzatorni mehanizmi, dolazi do povećanja dijastolnih pritisaka punjenja u komorama i sistemske i plućne kongestije.

Klinički se prezentuje kao nelagodnost u grudnom košu, tahipnea, dispnea do ortopnee, uz slabost i moguće epizode nesvestica. Kao rezultat lokalne kompresije organa u grudnom košu, javljaju se povremeno i kašalj, disfagija, promuklost, štucanje i mučnina. U subakutnoj formi mogu da dominiraju znaci osnovnog oboljenja ili komplikacija kao što su bubrežna insuficijencija, oštećenja jetre, mezenterijalne cijanoze ili oštećenja drugih organa.

Fizikalni pregled najčešće pokazuje tahikardiju (koja može biti odsutna u hipotireozu, uremiji i bolesnika na beta blokatorima), perikardno trenje, mukle srčane tonove, apsolutnu ili relativnu hipotenziju, febrilnost, proširene vreće vrata uz povećanje distenzije u inspirijumu (Kussmaul-ov znak), pulsus paradoxus (pad arterijskog pritiska za više od 10 mmHg u inspirijumu, mada može biti odsutan kod bolesnika sa velikim šantovima i aortnom regurgitacijom), perkutornu tmulost na prekordijumu (Bamberger-Pins-Ewart znak).

Teleradiografija i elektrokardiografija nisu ključne za postavljanje dijagnoze tamponade.

Ehokardiografijom se može utvrditi veličina izliva i njegovog hemodinamskog efekta. Ali njen nalaz treba tumačiti u kontekstu kliničkog stanja bolesnika i prisutnih komorbiditeta. Kod prisustva tamponade srca može postojati dijastolni kolaps desne predkomore, kolaps slobodnog zida desne komore, povećanje debljine zidova LK u dijastoli (pseudohipertrofija), fenomen "klačanja srca" i dilatacija vene cave inferior sa manje od 50 % kolapsa u inspirijumu. Treba znati da kolaps desne komore može da izostane kod plućne hipertenzije, hipertrofije desne komore i infarkta desne komore. U retkim slučajevima kasne faze tamponade mogu da postoje kolapsi i levih srčanih šupljina. Uz navedene nalaze, moguće je registrovati u inspirijumu i povećanje protoka kroz trikuspidnu i pulmonalnu valvulu uz smanjene protoka preko mitralne i aortne valvule. Tamponada kod postoperativnih perikardnih izliva može da ima atipičnu prezetaciju zbog čega je uvek treba imati u vidu. Pleuralni izlivi i prethodna disfunkcija leve komore, takođe utiču na nalaz.

Terapija kod bolesnika sa tamponadom srca

Prilikom sumnje ili dokazanog prisustva tamponade srca, do transporta bolesnika u tercijarnu ustanovu savetuje se infuzija tečnosti kod bolesnika u hipovolemiji, ali i kod euvolemičnih i hipervolemičnih bolesnika jer nije dokazano da može da dovede do precipitacija tamponade. Ukoliko postoji potreba za intubaciju bolesnika, treba izbeći ventilaciju sa pozitivnim pritiskom jer može dalje da smanji udarni volumen. Kod bolesnika u tamponadi koji imaju srčani zastoje, spoljna masaža srca neće imati efekta dok se ne evakuiše bar mala količina izliva. Intravensko davanje diuretika je kontraindikovao i može biti fatalno za bolesnika.

Indikacije za perkutanu perikardiocentezu: perikardni izliv >2 cm u dijastoli i/ili prisustvo kriterijuma za tamponadu srca. Kod izliva <2 cm u slučaju sumnje na maligni, purulentni ili tuberkulzi izliv potrebna je djagnostička punkcija radi bržeg započinjanja kauzalne terapije. Kod neoplastičnih izliva je moguće intraperikardno davanje ciplatina ili thiopepe, a kod autoraktivnog izliva triamcinolon (ili drugih depo kortikosteroida) radi sprečavanja relapsa. Apsolutna kontraindikacija je disekcija aorte tipa A. Prikom indikacija za punkciju, uzeti u obzir i mogućnost prisustva ehinokoknih cista čijom bi se punkcijom diseminovale bolest ili uzrokovala anafilaktička reakcija.

Hirurška subksifodina perikardiotomija je moguća ako perkutana perikardiocenteza nije izvodljiva zbog distribucije izliva ili masivnih adhezija.

Kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MRI) su dodatne dijagnostičke metode koje mogu da pomognu u preciznijoj detekciji lokulizovanih izliva, zadebljanja perikarda ili efuziono-konstriktivnog perikarditisa, kao i kongenitalnih anomalija i masa koje mogu da okružuju perikard (postoperativnih, tumorskih, infektivnih-parazitarnih).

Rekurenti perikarditis se dešava u oko 15–30% bolesnika, uz ponovnu pojavu tegoba ili izliva. Pod većim rizikom su bolesnici koji su inicijalno lečeni kortikosteroidima i oni koji nisu reagovali na inicijalnu terapiju NSAIL. Laboratorijske analize ne moraju da pokažu znake inflamacije, a nastaje najčešće kao lokalni autoreaktivni proces nakon inicijalne virusne infekcije ili je rezultat previda dijagnoze osnovne bolesti (neoplazma, autoimuno oboljenje ili tuberkuloza), zbog čega je često potrebna ponovna kompletna dijagnostika. Lečenje rekurentne forme je slično prvoj epizodi s tim što se kolhicin primenjuje u trajanju od 6-12 meseci. Indikacije za primenu korikosteroida, azatioprina i ciklofosfamida su slične kao i u akutnoj prvoj epizodi (**Tabela 13**).

STANJE POSLE KORONARNE ANGIOPLASTIKE ILI IMPLANTACIJE KORONARNOG STENTA Z95.5

Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite:

Koronarna angioplastika ili implantacija koronarnog stenta jedan je od vidova revaskularizacije miokarda kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca. Osnovni deo kliničkog praćenja u cilju detekcije restenoze i/ili progresije ateroskleroze, sekundarna prevencija i rehabilitacija ovih bolesnika sprovode se u okviru redovnih kontrola na nivou primarne zdravstvene zaštite.

Pri *prvom pregledu* bolesnika nakon perkutane koronarne intervencije (PCI) sa implantacijom koronarnog stenta, na nivou primarne zdravstvene zaštite, potrebno je: a) pribaviti podatke o kliničkoj prezentaciji na osnovu koje je postavljena indikacija za perkutanu revaskularizaciju miokarda, i tipu ugrađenog koronarnog stenta i b) uraditi fizikalni pregled sakontrolom mesta punkcije femoralne/radijalne/ulnarne/brachijalne arterije i kontrolu laboratorijskih parametara.

Na osnovu anamneze i medicinske dokumentacije utvrđuje se da li je PCI urađena na terenu stabilne angine pectoris ili zbog razvoja akutnog koronarnog sindroma. U slučaju da je akutni koronarni sindrom bio polazna osnova za revaskularizaciju, potrebno je razlikovati nestabilnu anginu i akutni infarkt miokarda sa ili bez elevacije ST-segmenta. Akutni infarkt miokarda definiše se kao porast i/ili pad biomarkera miokardne nekroze (prevashodno Troponina) sa najmanje jednom vrednošću iznad 99% gornje referentne vrednosti, uz najmanje jedno od sledećeg: simptomi ishemije, nova elevacija ST-segmenta ili novonastali blok leve grane i/ili registrovanje patoloških Q-zubaca na EKG-u, vizuelizacija novonastalog gubitka vijabilnog miokarda ili novonastali poremećaji u segmentnoj kinetici, potvrda postojanja intrakoronarnog tromba na koronarnoj angiografiji ili autopsiji. U okviru *fizikalnog pregleda* potrebno je obratiti pažnju na moguću pojavu vaskularnih komplikacija nakon PCI, kao što su hematom na mestu punkcije, pseudoaneurizma i/ili arterijsko-venska fistula.

Analizom *kompletne krvne slike* roverava se između ostalog, da li postoji pad u koncentraciji hemoglobina, kao signal za krvarenje nakon intervencije ili usled uzimanja dvojne antiagregacione terapije. *Biohemijske analize*: glikemija (kod sumnje/dijagnostikovanog dijabetes melitusa uraditi i HbA1c), urea, kreatinin (radi procene glomerulske filtracije i eventualno pojave kontrastom indukovane nefropatije ukoliko je došlo do naglog porasta kreatinina u serumu – obično $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ ili za 25% od početne vrednosti 48h posle intervencije), Na⁺, K⁺, ukupan bilirubin, alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), ukupan holesterol, HDL, LDL i trigliceridi.

Prilikom svake kontrole potrebno je uraditi EKG u miru. Cilj prve kontrole bolesnika sa koronarnom angioplastikom ili implantacijom koronarnog stenta na nivou primarne zdravstvene zaštite je:

- da se potvrdi odsustvo mogućih komplikacija nakon PCI (vaskularne komplikacije, krvarenja, kontrastom indukovana nefropatija), i
- rano svrstavanje bolesnika u grupu povišenog rizika od ponovnih kardiovaskularnih događaja (stariji i bolesnici sa dijabetesom, hroničnom bubrežnom insuficijencijom itd.).

Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa, *dugoročno praćenje* bolesnika nakon revaskularizacije miokarda ima za cilj smanjenje faktora rizika i promenu načina života. U ovu svrhu potrebno je pored redovnih kliničkih kontrola i fizikalnog pregleda, uraditi EKG, laboratorijske analize (uz obavezno određivanje HbA1c) i odrediti nivo fizičke aktivnosti na osnovu anamneze i testa opterećenjem.

Ciljevi dugoročnog praćenja bolesnika nakon revaskularizacije miokarda:

- Savetovanje o potrebi fizičke aktivnosti trebalo bi da sadrži preporuku za umereno intenzivnu aerobnu aktivnost 30-60 minuta dnevno
- Kod bolesnika sa visokim rizikom (skorašnja revaskularizacija, srčana insuficijencija itd.) preporučuje se fizička aktivnost uz medicinski nadzor
- Vežbanje dva puta nedeljno može se uzeti u obzir
- Dijeta i kontrola telesne mase usmerena je na ciljne vrednosti BMI <25kg/m² i obim struka <94cm za muškarce i <80 cm za žene
- Kontrola BMI i obima struka se preporučuje prilikom svake posete, uz stalne savete za kontrolu telesne mase
- Početni cilj redukcije telesne mase je 10% od početne
- Preporučuje se izbor zdrave hrane
- Preporučuje se dijeta i promena načina života
- Preporučuje se dostizanje vrednosti LDL-holesterola <2.5 mmol/l
- Kod bolesnika sa visokim rizikom preporučuju se vrednosti LDL-holesterola <2.0 mmol/l
- Može se razmotriti povećan unos omega-3 masnih kiselina u obliku ribljeg ulja
- Preporučuje se modifikacija načina života i farmakoterapija u cilju postizanja vrednosti krvnog pritiska <130/80 mmHg
- Beta-blokatori i/ili ACE-inhibitori su indikovani kao prva linija terapije
- Preporučuje se da se bolesniku prilikom svake posete sugeriše prestanak pušenja i izbegavanje pasivnog pušenja
- Promena stila života i farmakoterapija u cilju postizanja HbA1C < 6.5%
- Agresivna modifikacija drugih faktora rizika
- Koordinacija lečenja dijabetesa sa specijalistom
- Indikovano je skrining za psihološki distres
- Indikovana je godišnja vakcinacija protiv gripa

U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite:

- Na samom početku praćenja bolesnika nakon revaskularizacije miokarda može se uraditi evaluacija funkcionalnog kapaciteta. U ovu svrhu simptomima ograničen test opterećenjem može se u odgovarajućoj ustanovi višeg nivoa zdravstvene zaštite obaviti već unutar 24 h od elektivne PCI ili 7-14 dana nakon primarne PCI zbog akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta.
- U slučaju nemogućnosti adekvatne kontrole faktora rizika prema preporukama savetuje se da se bolesnik uputi specijalisti u zdravstvenu ustanovu na višem nivou zdravstvene zaštite.
- Kod bolesnika sa prethodnom revaskularizacijom miokarda, neinvazivna i invazivna dijagnostika koronarne bolesti u vidu testa opterećenjem (stres-EKG, stres-EHO, SPECT) i dijagnostička koronarna angiografija potrebni su u slučaju pojave simptoma ishemije miokarda, kao i u nekim slučajevima u odsustvu simptoma (preporuke Evropskog udruženja kardiologa (ESC) za lečenje bolesnika nakon revaskularizacije miokarda).

Preporuke za praćenje asimptomatskih bolesnika nakon revaskularizacije miokarda:

Testovi opterećenjem sa vizeulizacijom funkcije/perfuzije miokarda (stres eho test ili SPECT) imaju prednost nad stres EKG-testom
<ul style="list-style-type: none">- Kod bolesnika koji su procenjeni kao nisko rizični (+) na stres-eho testu savetuje se nastavak optimalne medikamentne terapije i promena načina života- Kod bolesnika koji su procenjeni kao umereno do visoko rizični (++) na stres-eho testu savetuje se koronarografija
Kod određenih grupa bolesnika savetuje se rano upućivanje na test opterećenjem*
Rutinski stres test može se razmotriti >2 godine posle PCI i ≥5 godina od CABG

*Kod određenih grupa bolesnika savetuje se rani test opterećenjem:

- pred otpust ili neposredno nakon otpusta kod bolesnika sa STEMI lečenih pPCI ili hitnom CABG,
- kod bolesnika koji se bave profesijama koje mogu ugroziti bezbednost drugih ljudi (npr. piloti, vozači) i kod profesionalnih sportista,
- kod bolesnika koji koriste inhibitore 5-fosfodiesteraze,
- kod bolesnika koji se rekreativno bave aktivnostima sa velikom potrošnjom kiseonika,
- kod bolesnika koji su imali srčani zastoj,
- kod bolesnika sa nekompletnom ili suboptimalnom revaskularizacijom, čak iako nemaju simptome,
- kod bolesnika sa komplikacijama tokom revaskularizacije (perioperativni AIM, velika disekcija tokom PCI, endarterektomija tokom CABG itd.),
- kod dijabetičara (posebno onih na insulinskoj terapiji),
- kod bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolešću i rezidualnim suženjima ili onih sa „nemom“ ishemijskom,

(+) nisko-rizični test – pojava ishemijske na višem stepenu opterećenja, kasna pojava ishemijske miokarda, ishemijskom je zahvaćen samo jedna zona uz blaži stepen poremećaja kontraktilnosti ili manji reverzibilni perfuzioni defekt, ili test bez dokazane ishemijske,

(++) umereno do visokorizičan test - pojava ishemijske na nižem stepenu opterećenja, rana pojava ishemijske, ishemijska u više zona sa težim stepenom poremećaja segmentne kinetike ili reverzibilni perfuzioni defekt.

Preporuke za praćenje bolesnika koji imaju simptome ishemijske nakon revaskularizacije miokarda:

• Testovi opterećenjem sa vizeulizacijom funkcije/perfuzije miokarda (stres eho test ili SPECT) imaju prednost nad stres EKG-testom
• Kod bolesnika koji su procenjeni kao nisko rizični (+) na stres-eho testu preporučuje se nastavak optimalne medicinske terapije i promena načina života
• Kod bolesnika koji su procenjeni kao umereno do visoko rizični (++) na stres-eho testu savetuje se koronarografija
• Kod bolesnika sa STEMI preporučuje se hitna koronarografija
• Kod visokorizičnih bolesnika sa NSTEMI preporučuje se rana invazivna strategija
• Kod niskorizičnih bolesnika sa NSTEMI indikovana je rana selektivna koronarografija

(+) nisko-rizični test – pojava ishemijske na višem stepenu opterećenja, kasna pojava ishemijske miokarda, ishemijskom je zahvaćen samo jedna zona uz blaži stepen poremećaja kontraktilnosti ili manji reverzibilni perfuzioni defekt, ili test bez dokazane ishemijske.

(++) umereno do visokorizičan test - pojava ishemijske na nižem stepenu opterećenja, rana pojava ishemijske, ishemijska u više zona sa težim stepenom poremećaja segmentne kinetike ili reverzibilni perfuzioni defekt

Lekovi koji se koriste kod bolesnika sa prethodnom koronarnom angioplastikom ili implantacijom koronarnog stenta:

- Dugoročna medikamentna terapija kod bolesnika sa perkutanom revaskularizacijom miokarda zasniva se na dvojnjoj antiagregacionoj terapiji, upotrebi beta-blokatora, inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE)/ blokatora receptora angiotenzina (ARB) i statina (**Tabele 1-6 i 9**).

Preporuke za uzimanje dvojne antiagregacione terapije nakon implantacije koronarnog stenta:

• Preporučuje se uzimanje jednog antiagregacionog leka, najčešće Acetilsalicilna kiselina, neodređeno dugo
• Preporučuje se dvojna antiagregaciona terapija najmanje mesec dana nakon ugradnje metalnog stenta
• Preporučuje se dvojna antiagregaciona terapija tokom 6-12 meseci nakon ugradnje stenta sa oslobađanjem leka druge generacije
• Dvojna antiagregaciona terapija može da se koristiti duže od godinu dana kod bolesnika sa povišenim rizikom od ishemijskih događaja (tromboza stenta, ponavljani akutni koronarni sindrom kod bolesnika već na dvojnjoj antiagregacionoj terapiji, nakon preležanog infarkta miokarda , u slučaju difuzne koronarne bolesti) i sa niskim rizikom od krvarenja
• Dvojna antiagregaciona terapija u dužini 1-3 meseca nakon implantacije stenta sa oslobađanjem leka može se koristiti kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja, striktnom indikacijom za hirurško lečenje ili sa potrebom za istovremenom antikoagulantnom terapijom

- Ukoliko je bolesniku implantiran stent sa oslobađanjem leka preporučuje se dvojna antiagregaciona terapija u dužini do 12 meseci. Kod određenih grupa bolesnika sa visokim rizikom od ishemijskih događaja preporučuje se dvojna antiagregaciona terapija i duže od 12 meseci.
- Najnovije ESC preporuke za STEMI i bolesnike sa NSTEMI ili nestabilnom anginom pectoris daju prednost novijim P2Y₁₂ inhibitorima, kao što su tikagrelor i prasugrel, u odnosu na klopidogrel (**Tabela 14**).

Preporuke za uzimanje dvojne antiagregacione terapije, po različitim indikacijama za implantaciju koronarnog stenta:

• <i>Elektivna PCI, ESC preporuke za lečenje stabilne angine pectoris, 2013. godina</i>
• Acetilsalicilna kiselina se preporučuje kod bolesnika sa elektivnom PCI i implantacijom stenta
• Klopidogrel se preporučuje kod bolesnika sa elektivnom PCI i implantacijom stenta
• Upotrebu tikagrelora i prasugrela treba razmotriti kod bolesnika sa stent trombozom uprkos kontinuiranoj terapiji klopidogrelom
• <i>Primarna PCI kod bolesnika sa STEMI, ESC preporuke, 2012. godina</i>
• Dvojna antiagregaciona terapija u kombinaciji Acetilsalicilna kiselina+prasugrel i Acetilsalicilna kiselina+tikagrelor preporučuje se pre nego Acetilsalicilna kiselina+klopidogrel kod bolesnika sa PCI
• Trajanje dvojne antiagregacione terapije je do 12 meseci <ul style="list-style-type: none"> ○ najmanje mesec dana nakon ugradnje metalnog stenta ○ najmanje 6 meseci nakon ugradnje stenta sa oslobađanjem leka
• <i>PCI kod bolesnika sa NSTEMI ili nestabilnom anginom pectoris, ESC preporuke, 2011. godina</i>
• Inhibitor P2Y ₁₂ se preporučuje kao dodatak Acetilsalicilna kiselina u trajanju od 12 meseci u odsustvu kontraindikacija
• Tikagrelor (180 mg udarna doza, 90 mg doza održavanja) se preporučuje kada postoji umeren do visok rizik od ishemijskih događaja (npr. povišen Troponin), nezavisno od početne terapije,

uključujući bolesnike već na klopidozolu (koji se prekida po početku terapije tikagrelorom)
<ul style="list-style-type: none"> • Prasugrel (60mg udarna doza, 10mg doza održavanja) se preporučuje kod bolesnika koji nisu dobijali P2Y₁₂ inhibitore (naročito kod dijabetičara) i kod kojih je poznata koronarna anatomija i odlučeno je da se uradi PCI, a u odsustvu kontraindikacija
<ul style="list-style-type: none"> • Klopidozol (300mg udarna doza, 75mg doza održavanja) se preporučuje kod bolesnika koji ne mogu da dobiju tikagrelor ili prasugrel

Dugoročna medikamentna terapija nakon revaskularizacije miokarda:

- Preporučuje se upotreba ACE-inhibitora kod svih bolesnika sa EF \leq 40%, kao i kod bolesnika sa hipertenzijom, dijabetesom ili hroničnom bubrežnom insuficijencijom, u odsustvu kontraindikacija
- Treba razmotriti upotrebu ACE-inhibitora kod svih bolesnika u odsustvu kontraindikacija
- Upotreba ARB se preporučuje kod bolesnika sa intolerancijom za ACE-inhibitore, a koji imaju srčanu slabost ili stanje posle srčanog udara sa EF \leq 40%
- Treba razmotriti upotrebu ARB kod svih bolesnika sa intolerancijom za ACE-inhibitore
- Preporučuje se terapija beta-blokatorima kod svih bolesnika koji su preležali infarkt miokarda ili akutni koronarni sindrom ili sa difunkcijom leve komore
- Visoke doze lekova za snižavanje holesterola u krvi se preporučuju kod svih bolesnika, nezavisno od lipidnog statusa, u odsustvu kontraindikacija
- Treba razmotriti upotrebu fibrata i omega-3 masnih kiselina (1 g/dan) u kombinaciji sa statinima, ili u slučaju intolerancije na statine
- Upotreba niacina se može uzeti u obzir radi povećanja vrednosti HDL-holesterola

STANJE POSLE KORONARNE HIRURGIJE ILI PRISUSTVO AORTOKORONARNOG BAJPASA GRAFTA Z95.1

Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

Koronarna hirurgija ili ugradnja aortokoronarnog bajpas grafta predstavlja hirurški vid revaskularizacije miokarda, kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca. Kliničko praćenje bolesnika nakon hirurške revaskularizacije počinje u neposrednom postoperativnom periodu, a nastavlja se redovnim kontrolama na nivou primarne zdravstvene zaštite, ne samo radi otkrivanja eventualne progresije ateroskleroze native koronarne cirkulacije ili ugrađenih bajpas graftova, već i radi sekundarne prevencije, kao i procene bazalnog funkcionalnog kapaciteta pri uključivanju bolesnika u program rehabilitacije i edukacije nakon intervencije.

Pri prvom pregledu bolesnika sa aorto-koronarnim bajpas graftom, na nivou primarne zaštite, potrebno je pribaviti podatke o kliničkoj prezentaciji i prognostičkim faktorima na osnovu koje je postavljena indikacija za hiruršku revaskularizaciju miokarda, uraditi kompletan fizikalni pregled, uz evaluaciju svih mesta hirurške incizije (grudni koš, donji ekstremiteti), procenu hemodinamskog i elektrofiziološkog statusa, kao i kontrolu osnovnih laboratorijskih parametara.

Na osnovu anamnestičkih podataka i medicinske dokumentacije, saznaje se da li je hirurška revaskularizacija sprovedena na terenu stabilne angine pektoris, ili usled razvoja akutnog koronarnog sindroma, u koji spadaju infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI), nestabilna angina pektoris, odnosno infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI).

Akutni infarkt miokarda definiše se kao porast i/ili pad biomarkera miokardne nekroze (prevashodno Troponina) sa najmanje jednom vrednošću iznad 99% gornje referentne vrednosti, uz najmanje jedno od

sledećeg: simptomi ishemije, nova elevacija ST-segmenta ili novonastali blok leve grane i/ili registrovanje patoloških Q-zubaca na EKG-u, vizuelizacija novonastalog gubitka vijabilnog miokarda ili novonastali poremećaji u segmentnoj kinetici, potvrda postojanja intrakoronarnog tromba na koronarnoj angiografiji ili autopsiji.

U cilju procene ranog postoperativnog rizika, a u okviru tri meseca nakon koronarne hirurgije, pri prvom pregledu bolesnika treba obratiti pažnju na:

1. Rane komplikacije (unutar tri meseca od intervencije): krvarenje, infekcija i druge komplikacije mesta incizije (nestabilnost grudne kosti, dehiscencija rane), aritmije, cerebrovaskularni insult, respiratorne infekcije, pogoršanje bubrežne funkcije.
2. Prisustvo komorbiditeta koji svrstavaju bolesnika u grupu povišenog rizika (stariji bolesnici, prisustvo hronične srčane slabosti, hronične bubrežne slabosti, dijabetes, hipertenzija).

Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa (ESC), redovna kontrola i evaluacija bolesnika nakon revaskularizacije miokarda teži smanjenju faktora rizika i promeni životnih navika. Radi stratifikacije rizika, potrebno je uraditi detaljan fizikalni pregled uz kliničku procenu, EKG i laboratorijske analize (uz određivanje HbA1c), dok fizičku aktivnost treba dozirati na osnovu anamneze i testa opterećenja.

Ciljevi dugoročnog praćenja bolesnika nakon revaskularizacije miokarda:

- Preporučuje se fizička aktivnost uz medicinski nadzor u visoko rizičnim grupama (skorašnja revaskularizacija, srčana insuficijencija)
- Vežbanje dva puta nedeljno može se uzeti u obzir
- Treba težiti dostizanju ciljne vrednosti BMI<25kg/m² i obima struka <94cm za muškarce i <80cm za žene promenom dijetetskog režima
- Kontrola BMI i obima struka se preporučuje prilikom svake posete, uz stalne savete za kontrolu telesne mase
- Inicijalni cilj redukcije telesne mase je 10% od početne
- Preporučuje se izbor zdrave hrane
- Preporučuje se dijeta i promena načina života
- Preporučuje se dostizanje vrednosti LDL-holesterola <2.5 mmol/l
- U visoko rizičnoj grupi bolesnika preporučuju se vrednosti LDL-holesterola <2.0 mmol/l
- Može se razmotriti povećan unos omega-3 masnih kiselina u obliku ribljeg ulja
- Preporučuje se promena načina života i farmakoterapija u cilju postizanja vrednosti krvnog pritiska <130/80 mmHg
- Beta-blokatori i/ili ACE-inhibitori su indikovani kao prva linija terapije
- Preporučuje se da se prilikom svake posete proceni pušački status bolesnika, kao i da se savetuje prestanak pušenja uz izbegavanje pasivnog pušenja
- Promena stila života i farmakoterapija u cilju postizanja HbA1C< 6.5%
- Agresivna modifikacija drugih faktora rizika
- Koordinacija lečenja dijabetesa sa specijalistom
- Indikovano je skrining za psihološki distres
- Indikovana je godišnja vakcinacija protiv gripa

U kom momentu se lekar doma zdravlja odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite:

- Nakon hirurške vaskularizacije bez komplikacija, simptomima ograničenim testom opterećenja se može obaviti procena funkcionalnog statusa u ustanovi više zdravstvene zaštite unutar 24 h od intervencije, ili 6-minutnim testom hoda, ukoliko je ehokardiografski procenjena LVEF<40%.
- Kod bolesnika sa prethodnom revaskularizacijom miokarda, neinvazivna i invazivna dijagnostika koronarne bolesti u vidu testa opterećenjem (stres-EKG, stres-eho, SPECT) i dijagnostička koronarna angiografija potrebni su u slučaju pojave simptoma ishemije miokarda, kao i u nekim slučajevima u odsustvu simptoma.
- U slučaju nemogućnosti adekvatne kontrole faktora rizika savetuje se da se bolesnik uputi specijalisti na višem nivou zdravstvene zaštite.

Preporuke za praćenje asimptomatskih bolesnika nakon revaskularizacije miokarda:

Testovi opterećenjem sa vizeulizacijom funkcije/perfuzije miokarda (stres-eho test ili SPECT) imaju prednost nad stres EKG-testom
<ul style="list-style-type: none">- Kod bolesnika koji su procenjeni kao nisko rizični (+) na stres-eho testu savetuje se nastavak optimalne medikamentne terapije i promena načina života- Kod bolesnika koji su procenjeni kao umereno do visoko rizični (++) na stres-eho testu savetuje se koronarografija
Kod određenih grupa bolesnika savetuje se rano upućivanje na test opterećenjem*
Rutinski stres test može se razmotriti >2 godine posle PCI i ≥5 godina od CABG

*Kod određenih grupa bolesnika savetuje se rani test opterećenjem:

- pred otpust ili neposredno nakon otpusta kod bolesnika sa STEMI lečenih pPCI ili hitnom CABG,
- kod bolesnika koji se bave profesijama koje mogu ugroziti bezbednost drugih ljudi (npr. piloti, vozači) i kod profesionalnih sportista,
- kod bolesnika koji koriste inhibitore 5-fosfodiesteraze,
- kod bolesnika koji se rekreativno bave aktivnostima sa velikom potrošnjom kiseonika
- kod bolesnika koji su imali srčani zastoj,
- kod bolesnika sa nekompletnom ili suboptimalnom revaskularizacijom, čak iako nemaju simptome,
- kod bolesnikasa komplikacijama tokom revaskularizacije (perioperativni AIM, velika disekcija tokom PCI, endarterektomija tokom CABG itd.),
- kod dijabetičara (posebno onih na insulinskoj terapiji),
- kod bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolešću i rezidualnim suženjima ili onih sa „nemom“ ishemijom

(+) nisko-rizični test–pojava ishemije na višem stepenu opterećenja, kasna pojava ishemije miokarda, ishemijom je zahvaćen samo jedna zona uz blaži stepen poremećaja kontraktlnosti ili manji reverzibilni perfuzioni defekt, ili test bez dokazane ishemije.

(++) umereno do visoko rizičan test - pojava ishemije na nižem stepenu opterećenja, rana pojava ishemije, ishemija u više zona sa težim stepenom poremećaja segmentne kinetike ili reverzibilni perfuzioni defekt

Preporuke za praćenje bolesnika koji imaju simptome ishemije nakon revaskularizacije miokarda:

• Testovi opterećenjem sa vizeulizacijom funkcije/perfuzije miokarda (stres-eho test ili SPECT) imaju prednost nad stres EKG-testom
• Kod bolesnika koji su procenjeni kao nisko rizični (+) na stres-eho testu preporučuje se nastavak optimalne medicinske terapije i promena načina života
• Kod bolesnika koji su procenjeni kao umereno do visoko rizični (++) na stres-eho testu savetuje se koronarografija

• Kod bolesnika sa STEMI preporučuje se hitna koronarografija
• Kod visokorizičnih bolesnika sa NSTEMI preporučuje se rana invazivna strategija
• Kod niskorizičnih bolesnika sa NSTEMI indikovana je rana selektivna koronarografija

(+) nisko-rizičnost – pojava ishemije na višem stepenu opterećenja, kasna pojava ishemije miokarda, ishemijom je zahvaćen samo jedna zona uz blaži stepen poremećaja kontraktlnosti ili manji reverzibilni perfuzioni defekt, ili test bez dokazane ishemije.

(++) umereno do visoko rizičan test - pojava ishemije na nižem stepenu opterećenja, rana pojava ishemije, ishemija u više zona sa težim stepenom poremećaja segmentne kinetike ili reverzibilni perfuzioni defekt

Lekovi koji se koriste kod bolesnika sa prethodnom koronarnom hirurgijom ili prisustvom aortokoronarnog bajpas grafta:

Dugoročna terapijska strategija nakon revaskularizacije miokarda:

• Uvođenje i dugotrajna primena ACE inhibitora se preporučuje kod bolesnika sa LVEF<40%, hipertenzijom i hroničnom bubrežnom insuficijencijom, u odsustvu kontraindikacija
• Treba razmotriti upotrebu ACE inhibitora kod svih bolesnika, u odsustvu kontraindikacija
• Preporučuje se uvođenje ARB u slučaju intolerancije ACE inhibitora, srčane insuficijencije ili stanja nakon infarkta miokarda sa LVEF<40%
• Treba razmotriti uvođenje ARB kod svih bolesnika sa intolerancijom za ACE inhibitore
• Započinjanje i nastavak terapije beta-blokatorima se preporučuje kod svih bolesnika koji su preležali infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom ili sa disfunkcijom leve komore
• Preporučuje se primena visokih doza lekova za snžavanje holesterola u krvi (statini) , nezavisno od lipidnog statusa, u odsustvu kontraindikacija
• Treba razmotriti primenu fibrata i omega-3 masnih kiselina (1 g/dan) u kombinaciji sa statinima, ili u slučaju intolerancije na statine
• Uzeti u obzir upotrebu niacina radi povećanja vrednosti HDL holesterola
• Preporučuje se primena antiagregacione terapije Acetilsalicilna kiselinaom (100mg/dan) kod svih bolesnika sa prethodnom koronarnom hirurgijom i prisustvom aortokoronarnog bajpasa, u odsustvu kontraindikacija (za modalitete videti tabelu 14)

Primena **4 grupe lekova** (ili njihovih alternativa, u slučaju postojanja kontraindikacije ili inolerancije) smatra se **farmakoterapijskim merilom kvaliteta zdravstvene zaštite** bolesnika sa koronarnom hirurgijom ili prisustvom aortokoronarnog bajpasa:

1. **Beta-blokatori**
2. **ACE inhibitori**
3. **Statini**
4. **Acetilsalicilna kiselina**

STANJE POSLE VALVULARNE HIRURGIJE (IMPLANTACIJE VEŠTAČKE VALVULE)

Stanje posle valvularne hirurgije ili implantacije veštačke valvule Z95.2

Prisustvo veštačkog zaliska srca Z95.2

Prisustvo heterologog zaliska srca Z95.3

Prisustvo druge zamene zaliska srca Z95.4

Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite:

Valvularna hirurgija ili implantacija veštačke valvule podrazumeva intervenciju zamene obolelih srčanih zalistaka u slučaju insuficijencije ili stenozе zaliska. Stanje nakon valvularne hirurgije zahteva dugotrajno kliničko praćenje u cilju regulacije antikoagulantne terapije, profilakse endokarditisa i ranog otkrivanja pogoršanja funkcije prostetske/heterologe valvule, kao i sekundarnu prevenciju i rehabilitaciju u okviru redovnih kontrola na nivou primarne zdravstvene zaštite.

U okviru prvog pregleda nakon intervencije implantacije veštačke valvule, na nivou primarne zdravstvene zaštite, potrebno je pribaviti podatke:

- a) kliničkoj prezentaciji stečenog oboljenja srčanog zaliska, na osnovu koje je postavljena indikacija za implantaciju veštačkog zaliska;
- b) tipu implantiranog zaliska (veštački (proizvođač)/heterologi);
- c) Sprovesti kompletni fizikalni pregled uz kontrolu mesta incizije, rendgenografiju grudnog koša, laboratorijske analize i EKG u miru.

Anamnestički i na osnovu medicinske dokumentacije, saznaje se da li je zamena zaliska učinjena na terenu aortne stenozе, aortne insuficijencije, mitralne stenozе, mitralne insuficijencije, trikuspidne stenozе i trikuspidne insuficijencije. Redovni pregledi na nivou primarne zdravstvene zaštite se sprovode jednom godišnje, ili u najkraćem mogućem roku po pojavi novih simptoma ili pogoršanja postojećih.

Prilikom redovnih kontrola u okviru primarne zdravstvene zaštite, potrebno je obratiti pažnju na analizu kompletne biohemije i krvne slike (pad u koncentraciji hemoglobina, usled krvarenja zbog neregulisane antikoagulantne terapije, porast LDH usled hemolize), ciljne vrednosti INR-a (radi korekcije oralne antikoagulantne terapije), kao i svrstavanje pacijenta u grupu povišenog rizika (trudnice, stariji i bolesnici od hronične bubrežne i srčane slabosti).

Prema Evropskom udruženju kardiologa (ESC) prioritet u neposrednom i dugoročnom praćenju bolesnika sa implantiranom veštačkom valvulom ima antikoagulantna terapija uz optimalne vrednosti INR-a (**Tabela 11**), u cilju sprečavanja tromboembolijskih događaja.

Treba razmotriti uvođenje inhibitora agregacija trombocita u malim dozama (Acetilsalicilna kiselina ≤ 100 mg) kod specifičnih indikacija, uz obaveznu procenu koristi i povećanog rizika od velikih krvarenja. Kod bolesnika sa implantiranim biološkim protezama, trajanje terapije inhibitorima agregacije trombocita u malim dozama je ograničeno na tri meseca, u odsustvu drugih indikacija.

Preporuke za antitrombotsku terapiju nakon valvularne hirurgije:

- Preporučuje se doživotna oralna antikoagulantna terapija za sve bolesnike sa mehaničkim protezama.
- Preporučuje se doživotna oralna antikoagulantna terapija za sve bolesnike sa heterologim protezama, ukoliko postoje indikacije za oralnu antikoagulantnu terapiju (atrijalna fibrilacija, venski tromboembolizam, hiperkoagulabilna stanja, i sa manjim stepenom dokaza, LVEF $<35\%$).
- Treba razmotriti uvođenje niskih doza Acetilsalicilna kiselinaa kao dodatka terapiji kod bolesnika sa mehaničkim protezama i pridruženom aterosklerotskom bolešću.
- Treba razmotriti uvođenje niskih doza Acetilsalicilna kiselinaa kao dodatka terapiji kod bolesnika sa prethodnom tromboembolijom, uprkos adekvatnom INR-u.
- Treba razmotriti uvođenje oralne antikoagulantne terapije u prva tri meseca nakon implantacije mitralne ili trikuspidne biološke proteze.

- Treba razmotriti uvođenje oralne antikoagulantne terapije u prva tri meseca nakon zamene mitralnog zaliska.
- Treba razmotriti uvođenje niskih doza Acetilsalicilna kiselinaa kod bolesnika sa implantiranom aortnim biološkim zaliskom.
- Može se razmotriti uvođenje oralne antikoagulantne terapije u prva tri meseca nakon ugradnje aortnog biološkog zaliska.

Vrednosti ciljnog INR-a za mehaničke zaliske:

Trombogenost proteze ^a	Faktori rizika vezani za pacijenta ^b	
	Bez faktora rizika	Faktor rizika \geq 1
Niska	2.5	3.0
Srednja	3.0	3.5
Visoka	3.5	4.0

^aTrombogenost proteze: Niska = Carbomedics, Medtronic Hall, St Jude Medical, ON-X; srednja = drugi bivelarni zalisci; visoka = Lilehei-Caster, Omniscience, Starr-Edwards, Bjork-Shiley i druge.

^b Faktori rizika vezani za pacijenta: implantacija zaliska na mitralnoj ili trikuspidnoj poziciji, prethodna tromboembolija, mitralna stenoza bilo kog stepena, LVEF<35%

Preporuke za antitrombotsku terapiju kod trudnica sa mehaničkim protezama:

Glavni cilj oralne antikoagulantne terapije u ovoj grupi bolesnica je prevencija tromboze mehaničkog zaliska i letalnih posledica po majku i plod. Prema postojećim preporukama, oralna antikoagulantna terapija (OAKT) je najefikasnija u prevenciji komplikacija, i u ovoj grupi bolesnica mora biti pažljivo planirana.

- Preporučuje se oralna antikoagulantna terapija tokom drugog i trećeg trimestra do 36. nedelje.
- Preporučuje se da promena režima antikoagulantne terapije bude izvedena u ustanovi sekundarnog i tercijarnog nivoa zaštite.
- Preporučuje se carski rez ukoliko porođaj započne tokom trajanja antikoagulantne terapije.
- Preporučuje se obustava oralne antikoagulantne terapije i uvesti dozno zavisnu terapiju nefrakcionisanim heparinom (kontrolni aPTT \geq 2x) ili dozno zavisnu terapiju niskomolekularnim heparinom (ciljna vrednost anti-Xa 4-6h nakon primene je 0,8-1,2 U/mL) posle 36. nedelje gestacije.
- Preporučuje se nedeljna kontrola anti-Xa kod trudnica nakon primene terapije niskomolekularnim heparinom.
- Preporučuje se zamena terapije niskomolekularnim heparinom i.v. primenom nefrakcionisanog heparina bar 36 h pre planiranog porođaja. Terapiju treba obustaviti 4-6h pre porođaja i nastaviti 4-6h nakon porođaja, u odsustvu velikih krvarenja.
- Preporučuje se hitan ehokardiografski pregled kod trudnica sa mehaničkim zaliscima u slučaju pojave dispneje i/ili embolijskog događaja.
- Treba razmotriti nastavak primene oralne antikoagulantne terapije tokom prvog trimestra ukoliko su doze varfarina za terapijsku antikoagulaciju <5mg /dan (ili fenoprokumona <3 mg/dan ili acenokumarola <2 mg/dan) uz obavezni informisani pristanak bolesnice.
- Treba razmotriti prekid oralne antikoagulantne terapije između 6 i 12 nedelje trudnoće kod bolesnica sa dozom varfarina >5mg/dan (ili fenoprokumona >3mg/dan ili acenokumarola >2mg/dan) i uvođenje dozno prilagođene terapije nefrakcionisanim heparinom (kontrolni aPTT \geq 2x; i.v. infuzija kod visoko rizičnih bolesnica) ili niskomolekularnim heparinom dva puta dnevno (dozno prilagođeno prema telesnoj težini i ciljnim vrednostima anti-Xa 4-6h nakon primene 0,8-1,2 U/mL).
- Može se razmotriti prekid oralne antikoagulantne terapije između 6 i 12 nedelje trudnoće i uvođenje terapije nefrakcionisanim heparinom ili niskomolekularnim heparinom sa striktnom kontrolom doze (gore opisano) na individualnoj bazi kod bolesnica sa dozama varfarina za terapijsku koagulaciju <5 mg (ili fenoprokumona <3 mg/dan ili acenokumarola <2mg/dan).

- Može se razmotriti nastavak oralne antikoagulantne terapije između 6. i 12. nedelje trudnoće kod bolesnica sa bolesnicima sa dozom varfarina >5 mg/dan (ili fenoprokumona >3mg/dan ili acenokumarola >2 mg/dan).
- Treba izbegavati terapiju niskomolekularnim heparinom, osim ako se prate ciljne vrednosti anti-Xa.

U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite:

- U okviru redovnih godišnjih ehokardiografskih kontrola, ili u slučaju pojave novih ili pogoršanja postojećih simptoma,
- Ponavljana gastrointestinalna i druga krvarenja, ili nemogućnost stabilizacije INR-a upućuju na ustanovu višeg nivoa zdravstvene zaštite radi dodatnog ispitivanja i kliničke stabilizacije,
- U slučaju sumnje na trombozu veštačkog zaliska, kod bolesnika sa dispnejom ili sumnjom na tromboembolijski događaj,
- U slučaju promene režima antikoagulantne terapije kod trudnica sa veštačkim zalistkom,
- U slučaju sumnje na endokarditis mehaničkog/heterologog zalistka.

Lekovi koji se koriste kod bolesnika nakon valvularne hirurgije ili implantacije veštačke valvule su prikazani u Tabeli 11 (varfarin i acenokumarol).

ZASTOJ SRCA I46

Postavljanje dijagnoze sa aspekta primarne zdravstvene zaštite

Na srčani zastoj treba posumnjati kod pacijenta koji se prezentuje kolapsnim stanjem, odnosno naglim gubitkom svesti. Kad lekar primarne zdravstvene zaštite postavi dijagnozu mogućeg srčanog zastoja, treba da uradi sledeće:

1. Utvrditi da su on, pacijent i okolina bezbedni za sprovođenje mera reanimacije;
2. Proveriti da li pacijent odgovara: lagano ga prodrmati po ramenima i glasno pitati: da li ste dobro?
3. Proveriti postojanje arterijskog pulsa, karotidnog ili femoralnog;
4. Pozvati pomoć i poslati po defibrilator ukoliko se ne nalazi na mestu gde je pacijent kolabirao;

Ako pacijent ne odgovara, pozvati pomoć i nastaviti sledeće radnje:

1. Okrenuti pacijenta na leđa i otvoriti disajni put zabacivanjem glave unazad i pomicanjem brade na gore: staviti jednu ruku na čelo i lagano zabaciti glavu unazad, a prste druge šake staviti ispod brade i polako je povući ka napred i na gore;
2. Čuvati otvoren disajni put i utvrditi da li postoji spontano disanje na sledeći način:
 - Gledati da li se grudni koš pomera;
 - Slušati iznad pacijentovih usta ima li šuma disanja;
 - Obratiti pažnju da li se oseća dah na obrazu;
 - Proceniti da li je disanje normalno, abnormalno ili odsutno (u prvih par minuta srčanog zastoja u oko 40% slučajeva može postojati iregularno, oskudno i sporo disanje ili krkljanje, što ne sme da se pomeša sa normalnim disanjem); postupak utvrđivanja postojanja disanja ne sme trajati duže od 10 sekundi; ukoliko i nakon toga postoji sumnja da li je disanje normalno, treba se ponašati kao da nije;
3. Ukoliko je disanje abnormalno ili odsutno, započeti spoljašnju masažu srca kompresijom grudnog koša na sledeći način:

- Kleknuti sa strane pacijenta;
 - Postaviti bazu dlana jedne šake na sredinu grudnog koša pacijenta (donja polovina sternuma); postaviti bazu drugog dlana preko prethodno postavljene šake; „zaključati“ prste, tako da se bude siguran da pritisak neće biti usmeren na rebra, već na sternum pacijenta; držati ruke ispravljene u laktovima; ne pritiskati nikada gornji deo abdomena ili kraj grudne kosti;
 - Postaviti se vertikalno iznad grudnog koša pacijenta i pritisnuti na dole sternum jačinom da se postigne ugibanje za oko 5 cm (ne više od 6 cm);
 - Nakon svake kompresije, potpuno popustiti pritisak da se grudni koš vrati u početno stanje; nikako ne gubiti kontakt između svojih ruku i grudnog koša pacijenta; kompresije ponavljati brzinom od najmanje 100/min (ne preko 120/min); kompresija i popuštanje grudnog koša treba da budu u ujednačenom ritmu;
 - Posle svakih 30 kompresija ponoviti oslobađanje disajnog puta (glava unazad, brada na gore), zatvoriti prstima nos pacijenta i dati disanje usta na usta (zaštititi se nekim priručnim sredstvom: maramica, hirurška maska i sl.); uduvati punu količinu vazduha iz pluća u trajanju od oko 1-1,5 sekunde; sačekati kratko, oko 1 sekunde, pa ponoviti; za 2 udaha usta na usta ne utrošiti više od 5 sekundi; proveravati uspešnost ventilacije vizuelnim praćenjem ekscurzija grudnog koša; nakon 2 udaha, vratiti se bez odlaganja na seriju narednih 30 kompresija grudnog koša;
 - Nastaviti sa spoljašnjom masažom i veštačkim disanjem u odnosu 30:2;
 - Zaustaviti se da se proveri stanje pacijenta samo ukoliko počne da pokazuje znake budjenja: da se pomera, da otvara oči i/ili da diše normalno; ni u jednom drugom slučaju ne prekidati započetu reanimaciju;
 - Ukoliko je prisutno više od jedne osobe koje rade reanimaciju, smenjivati se na 2 minuta radi sprečavanja zamora, uz minimalne pauze u masaži tokom smenjivanja;
 - Reanimacija samo masažom grudnog koša, bez veštačkog disanja, može se sprovoditi ukoliko je lekar neutreniran ili nevoljan da primeni veštačko disanje i treba da se sprovodi tempom od 100-120 kompresija u minuti, neprekidno; više uradjenih istraživanja sugerišu da je reanimacija samo masažom grudnog koša podjednako efikasna kao i masaža kombinovana sa ventilacijom, bar u prvih nekoliko minuta nakon nastanka srčanog zastoja;
 - Tokom mera reanimacije neophodno je uspostavljanje makar jednog venskog puta;
 - Reanimacija se sprovodi do uspostavljanja spontane cirkulacije, znakova budjenja pacijenta, spontanog disanja ili obezbeđene asistirane ventilacije uz spontani srčani rad, ili dok lice koje sprovodi reanimaciju ne proceni da je ona bezuspešna.
4. Što je ranije moguće proveriti, uz pomoć defibrilatora kao monitora (prislanjanjem pedala ili stavljanjem elektroda) da li postoji i kakva je električna aktivnost srca i o kom se tipu srčanog zastoja radi;
5. Srčani zastoj se javlja u dva vida:
- A) Šokabilni ritam: ventrikularna fibrilacija i ventrikularna tahikardija bez pulsa (VF/VT);
 - B) Nešokabilni ritam: električna aktivnost bez pulsa i asistolija (PEA/A);
- Gore navedeni protokol se inicijalno sprovodi u važi za oba tipa srčanog zastoja; u trenutku kada se pomoću monitoringa utvrdi o kom se poremećaju radi, postupa se na sledeći način:
6. Sve vreme dok se sprovode mere reanimacije, treba misliti na potencijalno reverzibilne uzroke i pokušati da se dijagnostikuju i aktivno leče; potencijalno reverzibilni uzroci srčanog zastoja lakše se pamte kao „4H“ i „4T“
- 4H: Hipoksija; Hipovolemija; Hipo/Hiperkalijemija/metabolički uzroci; Hipotermija;
 - 4T: Tromboza (koronarna ili plućna); Tamponada; Toksini; Tenzioni pneumotoraks.

U kom momentu se lekar primarne zdravstvene zaštite odlučuje za slanje na viši nivo zdravstvene zaštite.

Kada su sprovedene mere kardiopulmonalne reanimacije dovele do uspostavljanja spontane cirkulacije potvrđene postojanjem palpabilnog arterijskog pulsa i stabilizacije opšteg stanja bolesnika, lekar primarne zdravstvene zaštite upućuje ga u ustanovu višeg nivoa.

Transport se obavlja isključivo uz obezbedjen minimum uslova: siguran disajni put, minimalno jedna venska linija koja funkcioniše, monitoring rada srca, u pratnji lekarske ekipe koja može da pruži adekvatan nadzor i reanimaciju/lečenje tokom transporta.

Tabela 1. Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Kaptopril[#]	Tablete od 12,5 mg, 25 mg i 50 mg	Hipertenzija I1[01235]: 2-3x25-150 mg/dan Srčana insuficijencija (I50): 2-3x6,25-50 mg/dan Akutni infarkt miokarda I2[1235] 2x12,5 mg 2 dana, zatim 2-3x25 mg/dan Dijabetična nefropatija (E14.2; N08.3): 3x25 mg Cistinurija (E72.0): 3x25-50 mg	Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska
Enalapril[#]	Tablete od 5 mg, 10 mg i 20 mg	Hipertenzija I1[01235]: 2x2,5-20 mg/dan Srčana insuficijencija (I50): 2x2,5-20 mg/dan Akutni infarkt miokarda I2[1235] 2x2,5-5 mg 2 dana, zatim 2x10-20 mg/dan Dijabetična nefropatija (E14.2; N08.3): 2x2,5-20	
Lizinopril[#]	Tablete od 5 mg, 10 mg i 20 mg	Hipertenzija I1[01235]: 1x10-40 mg/dan Srčana insuficijencija (I50): 1x5-20 mg/dan Akutni infarkt miokarda I2[1235] 1x2,5-5 mg 2 dana, zatim 1x10 mg/dan Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3): 1x10-40 mg/dan	
Perindopril	Tablete od 4 mg, 5 mg, 8 mg i 10 mg	Hipertenzija I1[01235]: 1x4 ili 5 - 8 ili 10 mg/dan Srčana insuficijencija (I50): 1x4 ili 5 - 8 ili 10 mg/dan Akutni infarkt miokarda I2[1235] 1x4 ili 5 - 8 ili 10 mg/dan Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3): 1x4 ili 5 - 8 ili 10 mg/dan	
Ramipril[#]	Tablete od 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg i 10 mg	Hipertenzija I1[01235]: 1-2x2,5 - 10 mg/dan Srčana insuficijencija (I50): 1-2x1,25 - 5 mg/dan Akutni infarkt miokarda I2[1235] 1-2x1,25 - 5 mg/dan Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3): 1-2x1,25 - 5 mg/dan	
Kvinapril	Tablete od 10 mg i 20 mg	Hipertenzija I1[01235]: 1x10 mg – 1-2x20 mg/dan Srčana insuficijencija (I50): 2 x 5 - 20 mg/dan Akutni infarkt miokarda I2[1235] 2 x 5 - 20 mg/dan Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3): 1x10 mg – 1-2x20 mg/dan	
Cilazapril	Tablete od 2,5 mg i 5 mg	Hipertenzija I1[01235]: 1x2,5 – 10 mg/dan Srčana insuficijencija (I50): 1 x 1,25 - 10 mg/dan Akutni infarkt miokarda I2[1235] 1 x 1,25 - 10 mg/dan	

		Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3): 1x2,5 mg – 10 mg/dan	Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska.
Fosinopril	Tablete od 10 mg i 20 mg	Hipertenzija I1[01235]: 1x10 – 2x20 mg/dan Srčana insuficijencija (I50): 1 x 5 - 20 mg/dan Akutni infarkt miokarda I2[1235] 1 x 5 - 20 mg/dan Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3): 1-2x10-20 mg/dan	
Trandolapril[#]	Tablete od 0,5 mg, 2 mg i 4 mg	Hipertenzija I1[01235]: 1x1 - 4 mg/dan Srčana insuficijencija (I50): 1 x 0,5 - 4 mg/dan Akutni infarkt miokarda I2[1235] 1 x 0,5 - 4 mg/dan Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3): 1x2-4 mg/dan	
Zofenopril	Tablete od 7,5 mg i 30 mg	Hipertenzija I1[01235]: 1x15 mg do 2x30 mg/dan Srčana insuficijencija (I50): 1 x 7,5 – 2x30 mg/dan Akutni infarkt miokarda I2[1235] 2 x 7,5 – 2x30 mg/dan Diabetična nefropatija (E14.2; N08.3): 1-2x30 mg/dan	

[#] Preporučeni za lečenje srčane insuficijencije u Vodiču dobre kliničke prakse Evropskog udruženja kardiologa 2012

Tabela 2. Antagonisti kalcijuma

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Diltiazem	Tablete 90 mg	2x45 mg/dan inicijalno uz titriranje doze (maksimalno 3-4x90 mg)	Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska
Nifedipin	Tablete 20 mg	2-3x10 mg/dan inicijalno uz titriranje doze (maksimalno 2-3x40 mg)	
Verapamil	Tablete 40 mg i 80 mg Ampule 5 mg/2 ml	2x40 mg/dan inicijalno uz titriranje doze (maksimalno 3x80 mg)	Prema nalazu lekara specijaliste interne medicine ili kardiologa uz re-evaluaciju svakih 6 meseci
Amlodipin	Tablete 5 mg i 10 mg	1x2,5 -5 mg/dan inicijalno uz titriranje doze (maksimalno 1x10 mg)	Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska
Felodipin	Tablete 5 mg	1x2,5-5 mg/dan inicijalno uz titriranje doze (maksimalno 2x10 mg)	

Tabela 3. Blokatori AT1 receptora receptora za angiotenzin II (sartani)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Losartan[#]	Tablete 50 mg i 100 mg	1x25-50 mg/dan inicijalno uz titriranje doze (maksimalno 1x100 mg)	Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska.
Valsartan[#]	Tablete 80 mg i 160 mg	1x40-80 mg/dan inicijalno uz titriranje doze (maksimalno 2x160 mg)	Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska.
Irbesartan	Tablete 150 mg i 300 mg	1x150 mg/dan inicijalno uz titriranje doze (maksimalno 1x300 mg)	Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska.
Telmisartan	Tablete 40 mg i 80 mg	1x20 mg/dan inicijalno uz titriranje doze (maksimalno 1x160 mg)	Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska.
Olmesaratan^{***}	Tablete 10 mg, 20 mg i 40 mg	1x20 mg/dan inicijalno uz titriranje doze (maksimalno 1x40 mg)	Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska.

[#]Preporučeni za lečenje srčane insuficijencije u Vodiču dobre kliničke prakse Evropskog udruženja kardiologa 2012

^{***}Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 4. Diuretici

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Indapamid[#]	Tablete 1,5 mg	1x1,5 mg/dan do 3 mg/dan	Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska.
Hidrohlortiazid[#]	Tablete 25 mg	1x12.5mg/dan do 1x25 mg/dan	
Torasemid[#] ***	Tablete 10 mg i 20 mg	1x5 mg/dan inicijalno uz titriranje doze do 2x10 mg/dan	
Bumetamid[#]	Tablete 1 mg i ampule 0,5 mg/2 ml	1x0,5-2 mg/dan, u IV infuziji 1 mg/h up do 12 mg/dan.	
Furosemid[#]	Tablete 40 mg, 250 mg i 500 mg i ampule 20 mg/2 ml	20 – 500 mg /dan	
Amilorid + metiklotiazid[#]	Tablete 10 mg + 5 mg	1x1 tbl na II-III dan do 1x1/dan	
Hidrohlorotiazid + amilorid[#]	Tablete 50 mg + 5 mg	1x1 tbl na II-III dan do 1x1/dan	
Spironolakton[#]	Tablete 25 i 100 mg	1x12,5 mg/dan do 1x50 mg uz kontrolu kalijemije	
Eplerenon[#]	film tableta 25 i 50 mg	1x12,5 mg/dan do 1x50 mg	

[#] Preporučeni za lečenje srčane insuficijencije u Vodiču dobre kliničke prakse Evropskog udruženja kardiologa 2012

***Registрован - nije na Listi lekova

Tabela 5. Blokatori beta-adrenergičkih receptora

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Propranolol	Tablete 40 mg	2x40 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 3x80 mg)	Prema nalazu lekara specijaliste interne medicine ili kardiologa uz re-evaluaciju svakih 6 meseci
Metoprolol tartarat	Tablete 50 mg i 100 mg	2x50 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 2x100 mg)	Doživotno uz titiranje doze do ciljnih vrednosti pritiska.
Metoprolol sukcinat[#]	Film tableta sa modifikovanim oslobađanjem 25 mg, 47,5 mg, 50 mg, 90 mg i 100 mg	1x25 mg ili 47,5 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 2-4x47,5 mg)	
Atenolol	Tablete 50 mg I 100 mg	1x50 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 100 mg)	
Bisoprolol[#]	Tablete 2,5 mg, 5 mg i 10 mg	1x2.5 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 10 mg)	
Nebivolol[#]	Tablete 5 mg	1x2.5 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 10 mg/dan)	
Karvedilol[#]	Tablete 6,25 mg, 12,5 mg i 25 mg	2x6,25 mg/dan inicijalno (u srčanoj insuficijenciji inicijalno 2x1/4 od 6,25 mg) uz titiranje doze (maksimalno 3x25 mg/dan)	

[#]Preporučeni za lečenje srčane insuficijencije u Vodiču dobre kliničke prakse Evropskog udruženja kardiologa 2012

Tabela 6. Centralni antihipertenzivi

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Moksonidin	Tablete 0,2 mg i 0,4 mg	1x0,2 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 0,6 mg/dan)	Doživotno uz titiranje doze do ciljnih vrednosti pritiska.
Doksazosin	Tablete 1 mg i 2 mg	1x1 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 6 mg/dan)	
Rilmenidin	Tablete 1 mg	1x1 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 2 mg/dan)	
Metildopa	Tablete 250 mg	2-3x250-500 mg/dan inicijalno uz titiranje doze (maksimalno 3 mg/dan)	Za vreme dok postoji hipertenzija u trudnoći, ne duže od 10 dana posle porodjaja

Tabela 7. Fiksne kombinacije anti-hipertenzivnih lekova

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Bisoprolol + hidrohlorotiazid	Tablete 5 mg +12,5 mg	1x1 tbl (maksimalno 2x2tbl)	Doživotno uz titriranje doze do ciljnih vrednosti pritiska.
Bisoprolol + amlodipin	Tablete 5+5 mg, 10+5 mg, 5+10 mg, 10+10 mg	1x1 tbl	
Enalapril + hidrohlorotiazid	Tablete 10 + 12,5 mg, 10 + 25 mg, 20 + 6 mg, 20 + 12,5 mg	1x1 tbl (maksimalno 2x2)	
Lizinopril + hidrohlorotiazid	Tablete 10 + 12,5 mg 20 + 12,5 mg, 20 + 25 mg		
Perindopril+ indapamid	Tablete 2 + 0,625 mg, 4 + 1,25 mg, 5 + 1,25 mg		
Ramipril + hidrohlorotiazid	Tablete 2,5 + 12,5 mg 5 + 25 mg		
Kvinapril + hidrohlorotiazid	Tablete 20 + 12,5 mg		
Cilazapril + hidrohlorotiazid	Tablete 5 +12,5 mg		
Fosinopril+ hidrohlorotiazid	Tablete 20 + 12,5 mg	1x1 tbl	
Lizinopril+ amlodipin	Tablete 10 + 5 mg, 20 + 5 mg, 20 + 10 mg		
Perindopril+ amlodipin	Tablete 5 + 5 mg 10 + 5 mg, 5 + 10 mg 10 + 10 mg		
Ramipril+ felodipin	Tablete 2,5 + 2,5 mg 5 + 5 mg		
Losartan+ hidrohlorotiazid	Tablete 50 + 12,5 mg	1x1 tbl (maksimalno 2x1)	
Valsartan+ hidrohlorotiazid	Tablete 80 + 12,5 mg 160 + 12,5 mg, 160 + 25 mg		
Irbesartan+ hidrohlorotiazid	Tablete 150 + 12,5 mg 300 + 12,5 mg		
Telmisartan+ hidrohlorotiazid	Tablete 80 + 12,5 mg		

Tabela 8. Koronarni vazodilatatori

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Gliceriltrinitrat (nitroglicerín)	Sprej za sublingvalnu primenu 0,4 mg i 0,5 mg po dozi i ampule za intravensku primenu 1 mg/1,6 ml	Do 3x0,4 ili 0,5 mg u angionožnom napadu ili intravenska infuzija 5-200 mcg/min	Trajno ili do revaskularizacije
Izisorbid dinitrat	kapsula 60 po 20 mg	2x20 do 40 mg max 120 mg	
Izisorbid mononitrat	Tablete 20 i 40 mg	2x20 do 40 mg max 120 mg	
Molsidomin	Tablete 2 i 8 mg	1-2x2 mg do 2x8 mg	
Trimetazidin	Tablete sa produženim oslobađanjem od 35 mg	2x35 mg	

Tabela 9. Statini

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Pravastatin	Tablete od 20 i 40 mg	max 80 mg	Trajno uz praćenje lipidograma, funkcije jetre i mišićnih enzima
Atorvasatin	Film tablete od 10,20,40 i 80mg	max 80 mg	
Simvastatin	Film tablete od 10,20,40 mg	max 60 mg	
Rosuvastatin	Film tablete od 5, 10, 20 i 40mg	max 40 mg	

Tabela 10. Dodatna terapija srčane insuficijencije i angine pectoris blokadom I₁ kanala: ivabradin

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Ivabradin[#] ***	Film tableta 5 mg i 7,5 mg,	2x5 mg/dan inicijalno uz titiranje doze na 2x7,5 mg	Doživotno

#Preporučen za lečenje srčane insuficijencije u Vodiču dobre kliničke prakse Evropskog udruženja kardiologa 2012

*****Registrovan - nije na Listi lekova, Preporuka autora da se propisuje samo na predlog specijaliste interne medicine ili/i subspecijaliste kardiologije s obzirom da je moguće proaritmogeno dejstvo.**

Tabela 11. Oralni antikoagulantni lekovi za tromboprofilaksu

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Varfarin	Tablete 5 mg	Individualna u zavisnosti od vrednosti INR-a	Doživotno
Acenokumatrol	Tablete 4 mg	Individualna u zavisnosti od vrednosti INR-a	
Dabigatran***	Kapsule 110 i 150 mg	2 x 150 mg, 2 x 110 mg	
Rivaroksaban***	Tablete 15 mg i 20 mg	1 x 20 mg 1 x 15 mg	
Apiksaban*	Tablete 2,5 i 5 mg	2 x 2.5 mg 2 x 5 mg	

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 12. Antiaritmici

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Propafenon	Tablete 150 i 300 mg	150-300 mg 3 puta dnevno	Dugotrajna terapija
	Ampule 35 mg/10 mL	2 mg/kg i.v. tokom 10 min	Akutna konverzija atrijalne fibrilacije
Sotalol	Tablete 80 mg	80-160 mg 2 puta dnevno	Dugotrajna terapija
Amjodaron	Tablete 200 mg	600 mg dnevno u prve 1-4 nedelje, zatim 400 mg dnevno u toku naredne 4 nedelje, potom doza održavanja 200 mg dnevno	Dugotrajna terapija, trajanje prema kliničkom efektu
	Ampule 150 mg/3 mL	5 mg/kg i.v. u toku 1h, zatim 50 mg/h	Akutna konverzija atrijalne fibrilacije
Digoksin	Tablete 0,25 mg Ampule 0,25 mg/2ml	0.125 do 0.25 mg/dan cilj: održavanje nivoa digoksina u plazmi 1 do 2 ng/mL (maks. 3x0.5 mg).	Doživotno ili dok traje indikacija za kontrolu srčane frekvencije
Flekainid*	Tablete	100-200 mg 2 puta dnevno	Dugotrajna terapija, trajanje prema kliničkom efektu
Dronedaron*	Tablete	400 mg 2 puta dnevno	
Dizopiramid*	Tablete	100-250 mg 3 puta dnevno	
Ibutilid*	Ampule	1 mg i.v. u toku 10 min, zatim nakon 10 min čekanja još 1 mg i.v.u toku 10 min	Akutna konverzija atrijalne fibrilacije
Vernakalant*	Ampule	3 mg/kg i.v. u toku 10 min	

*Nije registrovan u Srbiji

Tabela 13. Simptomatska i imunosupresivna terapija u miokarditisu i perikarditisu

Generički naziv leka	Farmaceutsk i oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Ibuprofen	Tablete 200 mg 400 mg 600 mg	800+800+400mg	Dok traju tegobe
Kolhicin*	Tablete 0,5 mg 1 g	Inicijalna doza 2mg, zatim 2x0.5 mg	Tri meseca u prvom napadu, 6 meseci u rekurentom
Deksametazon	Tablete 0,5 mg	Dnevne doze 0.2–0.5 mg/kg	Dugotrajna terapija, trajanje prema kliničkom efektu kod sarkoidoze srca i nekih formi eozinofilnog ili toksičnog miokarditisa sa disfunkcijom komore i/ili aritmijama
Betametazon ***	Injekcije 7 mg/mL	7 mg mesečno	
Azatioprin	Tablete 50 mg	2x100 mg	Dugotrajna terapija, trajanje prema kliničkom efektu u slučajevima kada dokazano nema aktivne infekcije (primenom EMB ili PCR), kod dokazanih autoimunih formi (miokarditis gigantskih ćelija, sarkoidoza miokarda i sistemska autimuna oboljenja).
Ciklofosfamid ***	Injekcije 200 mg, 500 mg, 1000 mg	3-6mg/kg	

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 14. Lekovi koji se koriste kod bolesnika sa stanjem posle koronarone angioplastike ili implantacije koronarnog stenta: inhibitori agregacije trombocita

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Acetilsalicilna kiselina***	Tablete 100 mg	1x300 mg u akutnom koronarnom sindromu, 1x100 mg trajno	trajno
Klopidogrel	Tablete 75 mg	75mg	Do 12 meseci
Tiklopidin	Tablete 250 mg	2x250mg	
Prasugrel	Tablete 5 mg, 10 mg	10mg	
Tikagrelor	Tablete 90 mg	2x90mg	
Klopidogrel + acetilsalicilna kiselina	75 mg + 100 mg	1x1	

Tabela 15. Heparinski antikoagulansi

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Heparin	Ampule 5000 IJ , 25000 IJ	Prema vrednostima aPTT	Posle 36. nedelje trudnoće, do porođaja
Dalteparin-natrijum	Napunjen injekcioni špric. ampula 2500 IJ, 5000 IJ 10000 IJ	Prema vrednostima anti-Xa.	Posle 36. nedelje trudnoće, do porođaja.
Nadroparin-kalcijum	Napunjen injekcioni špric 2850 IJ, 3800 IJ, 5700 IJ	Prema vrednostima anti-Xa.	Posle 36. nedelje trudnoće, do porođaja.

Tabela 16. Lekovi koji se koriste u terapiji srčanog zastoja

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
Adrenalin	ampule 1 mg/ml	Intravenski bolusi od po 1 mg; ponavljati sve do uspostavljanja srčane radnje	Dok traje kardiopulmonalna reanimacija
Atropin sulfat	Ampule 1 mg/1 ml	Intravenski bolusi od po 1 mg; ponavljati sve do uspostavljanja srčane radnje	Dok traje kardiopulmonalna reanimacija

NEFROLOGIJA

HRONIČNA BOLEST BUBREGA (HBB)

Hronična bolest bubrega (HBB) izaziva oštećenje bubrega koje se manifestuje poremećajem funkcije i morfologije. Poremećaj funkcije se može proceniti na osnovu smanjenja jačine glomerulske filtracije ispod 60ml/min/1,73m² duže od 3 meseca, analizom urina, nalazom mikroalbuminurije, proteinurije. Morfološke promene bubrega se mogu otkriti ultrazvučnim pregledom i biopsijom sa patohistološkom analizom.

Tabela 1. Stadijumi hronične bolesti bubrega

Stadijum	Opis	JGF ml/min/1,73m ²
1.	Oštećenje bubrega sa normalnom ili povećanom JGF	> 90
2.	Oštećenje bubrega sa blagim smanjenjem JGF	60-89
3A.	Oštećenje bubrega sa umerenim smanjenjem JGF	45-59
3B.	Oštećenje bubrega sa umerenim smanjenjem JGF	30-44
4.	Teško smanjenje JGF	15-29
5.	Insuficijencija bubrega	<15

Simptomi i znaci HBB su oskudni, razvijaju se postepeno, a kada su izraženi uglavnom podrazumevaju odmakle stadijume HBB. Karakterišu se poremećajem mokrenja ili sastava mokraće, ponekad bolovima, otocima, hipertenzijom. U odmaklim stadijumima dominira simptomatologija drugih organskih sistema, na prvom mestu kardiovaskularnog i respiratornog.

Najveći rizik za nastanak HBB imaju bolesnici sa dijabetesom i hipertenzijom, ali i osobe starije od 60 godina i oni sa pozitivnom porodičnom anamnezom za bolesti bubrega.

Svakoj osobi sa povećanim rizikom za nastanak HBB obavezno je redovno merenje krvnog pritiska, pregled urina test trakama kojima se određuje prisustvo proteina, glukoze, krvi, leukocita i ukoliko je moguće albumina. Bolesnicima sa pozitivnim nalazom treba uraditi ultrazvuk.

Mere prevencije HBB

Mere prevencije i lečenja HBB na prvom mestu podrazumevaju lečenje hipertenzije i to tako da krvni pritisak ne bude veći od 130/80 mmHg. Ako se radi o dijabetičarima, striktna kontrola glikemije se mora sprovoditi, a ciljne vrednosti glikemije našte treba da budu 5,1 do 6,5 mmol/l, a HbA1c 6,5%. Lečenje hiperlipidemije, odnosno dislipidemije treba da bude energično, a obavezno je savetovati prestanak pušenja, povećanje fizičke aktivnosti, smanjenje unosa soli (65-100mmol/da) i smanjenje telesne mase ukoliko je bolesnik gojazan. Nefrotoksične lekove i sredstva treba maksimalno izbegavati.

Pregled urina i merenje funkcije bubrega treba obavljati jednom godišnje kod svakog bolesnika sa rizikom za nastanak HBB kao i kod bolesnika u stadijumu 1 i 2 hronične bolesti bubrega. U odmaklim stadijumima HBB ove kontrole treba obavljati svakih 3-6 meseci.

Lečenje HBB

Specifična terapija koja se koristi za lečenje pojedinih osnovnih bolesti bubrega koje su dovele do HBB podrazumeva primenu:

Kortikosteroida

Citotoksičnih lekova (ciklofosamid, azatioprin, hlорambucil, preparati mikofenolične kiseline)

Terapijske izmene plazme

Ovu terapiju sprovode nefrolozi u specijalizovanim zdravstvenim ustanovama.

Zaštita funkcije bubrega kod primene kontrastnih sredstava

Kod svih bolesnika sa JGF ispod 60 ml/min/1,73m² i kojima je potrebno snimanje sa jodno-kontrastnim sredstvima preporučuju se izoosmolarni jodni rastvori, a maksimalna količina kontrasta koju treba dati izračunava se prema formuli: 5ml x telesnamasa(kg)/ serumskikreatinin. Bolesnike treba dobro hidrirati (fiziološki rastvor 100-150ml/h 3 sata pre i 6 sati posle kontrastnog snimanja) i ukinuti sve nefrotoksične lekove. Savetuje se davanje natrijum bikarbonata (3ml/kg/h sat vremena pre snimanja i 1ml/kg/h 6 sati nakonsnimanja). Može se dati N-acetilcistein 600mg podeljeno u 4 doze, aterapiju treba započeti 12 sati pre snimanja.

Medikamentozna terapija za usporavanje progresije HBB I smanjenje rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti: anti-hipertenzivni lekovi

HBB koja nije uzrokovana dijabetesom

1. Preporučuje se da prva linija terapije hipertenzije budu inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEi) ili blokatori receptora AT1 za angiotensin II (ARB)
2. Kombinacija ACEi i ARB je moguća ali nije preporučljiva

Ciljne vrednosti krvnog pritiska

TA ≤130/80 kod bolesnika sa mikro ili makroalbuminurijom, ili ako je albumin/kreatinin odnos u urinu (UAKR) >3.5mg/mmolkodžena; UACR >2.5mg/mmol kod muškaraca.

HBB uzrokovana dijabetesnom nefropatijom

1. Preporučuje se da prva linija terapije hipertenzije budu inhibitori ACEi ili ARB.
2. Kombinacija ACEi i ARB se može dati ali je treba izbegavati
3. β-blokeri, blokatori kalcijumskih kanala i tiazidni diuretici su druga linija terapije.

Ciljne vrednosti krvnog pritiska

TA ≤130/80 kod svih bolesnika sa dijabetesom. Postoje preporuke da ciljna vrednost krvnog pritiska treba da bude i niža.

Napomena

Potrebno je izmeriti koncentraciju kreatinina i kalijuma u serumu pre započinjanja lečenja ACEi ili ARB i dve nedelje nakon započinjanja terapije. Ako se koncentracija kreatinina poveća za >20% ili JGF smanji za >15%, potrebno je ponoviti ove analize 2 nedelje kasnije. Ako se potvrde ovakvi nalazi, preporučuje se obustava ove terapije i upućivanje bolesnika nefrologu. U slučaju hipekalijemije (preko 6 mmol/l) na prvom mestu treba isključiti diuretike koji štede kalijum, a potom proceniti uticaj ACEi na retenciju kalijuma.

Lečenje dijabetesa oralnim hipoglikemicima

Preparati sulfonilureje	Kod bolesnika sa HBB treba izbegavati preparate koji se izlučuju putem bubrega (glibenclamid). Dozu lekova iz ove grupe treba smanjiti kada je JGF <30ml/min/1,73m ² .
Metformin	Ne treba ga davati kodbolesnikasa JGF<30ml/min/1,73m ² . Davati ga bolesnicima sa JGF>45ml/min/1,73m ² . S obzirom da može potencirati nastanak laktičke acidoze, ove preparate treba isključiti kod svakog bolesnika sa naglim pogoršanjem opšteg stanja.
Insulinski preparati	S obzirom da se jednim delom izlučuju putem bubrega, dozu treba smanjiti ukoliko je JGF<30ml/min/1,73m ² .

Doziranje antidijabetesnih preparata prema odgovarajućem SmPC.

Lečenje anemije

Kod bolesnika sa HBB potrebno je na prvom mestu isključiti druge uzroke anemije i konstatovati da je anemija posledica HBB.

Nakon toga, neophodno je proveriti koncentraciju gvožđa u serumu, feritina i saturaciju transferina. Ako postoji deficit gvožđa, treba ga lečiti oralnim preparatima gvožđa, a parenteralna primena je indikovana ukoliko se oralnom substitucijom ne postignu željeni rezultati ili bolesnik ne podnosi oralnu terapiju.

Lečenje anemije stimulatorima eritropoeze treba započeti ukoliko je hemoglobin ispod 100g/l, a doziranje treba da bude takvo da se vrednosti hemoglobina održavaju između 100 i 120 g/l. Sve vreme terapije održavati saturaciju transferina iznad 20%, a feritin treba da bude iznad 200 ng/ml.

Lečenje dislipidemije

Pokazano je da lečenje dislipidemije predstavlja značajnu meru u usporavanju progresije HBB, ali I meru koja smanjuje rizik za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja. Prva linija terapije su statini sa prikladnim higijensko-dijetetskim režimom.

Higijensko-dijetetski režim

Hipoproteinska ishrana je značajna mera za usporavanje progresije HBB. Dnevni unos belančevina treba ograničiti na 0,8 – 1,0 g/kg, a u IV stadijumu HBB na 0,6g/kg. Unos soli se ograničava na oko 100 mmol/dana za bolesnike bez hipertenzije, odnosno na 65-100 mmol/dan za bolesnike sa hipertenzijom. Konzumiranje alkohola je dozvoljeno, ali ne više od 2 uobičajena alkoholna pića dnevno. Fizička aktivnost je obavezna i podrazumeva 30-60 minuta vožnje bicikla, šetnje ili laganog plivanja

Lečenje poremećaja metabolizma kalcijuma i fosfora

Bolesnicima sa HBB koji imaju JGF <60 ml/min/1,73m² potrebno je održavati normalne vrednosti kalcijuma i fosfora u serumu. U tu svrhu se koriste sledeći lekovi:

Preparati vitamina D (calcitriol, alfalcidol). Prema aktuelnim stavovima, ne treba ih davati ukoliko se laboratorijski ne dokaže deficit vitamina D

Vezači fosfata (kalcijum karbonat, kalcijum acetat, kalcijum acetat/magnezijum karbonat, sevelamer hidrohlorid). Sevelamer hidrohlorid kao ne kalcijumski vezač fosfata davati samo kod bolesnika kod kojih postoji hiperfosfatemija sa hiperkalcemijom

Preparati kalcijuma

Bifosfonate ne treba davati bolesnicima sa JGF <30 ml/min/1,73m²

Lečenje acidoze

Bolesnici u IV stadijumu HBB često imaju acidozu, koju treba korigovati peroralnim davanjem natrijum bikarbonata. Ovu terapiju treba dati ukoliko je serumska koncentracija bikarbonata manja od 22 mmol/l

PRIPREMA ZA LEČENJE METODAMA ZAMENE FUNKCIJE BUBREGA Z49.0

Priprema za dijalizu se obavezno sprovodi u saradnji sa nefrologom i treba da bude proaktivna kako bi se umanjio uticaj kliničkih faktora rizika koji negativno utiču na ishod lečenja metodama za zamenu bubrežne funkcije. Preporuka se odnosi na bolesnike starije od 18 godina, sa jačinom glomerulske filtracije (JGF) ≤ 30 ml/min i kod kojih se očekuje započinjanje lečenja ovim metodama za 6-18 meseci. Priprema podrazumeva sledeće mere:

1. Određivanje markera virusnih hepatitisa B i C i HIV (HbsAg, antiHbs, antiHCV, HIV)
2. Kod HbsAg i anti HBs negativnih bolesnika obavezna je vakcinacija protiv hepatitisa B sa 40 ug rekombinantne vakcine (Euvax, Engeryx) u intervalima 0,1,2,6 meseci. Kontrola titra anti Hbs antitela sprovodi se najkasnije neposredno pre započinjanja lečenja dijalizom. Ukoliko je titar anti HBs antitela manji od 10IU/l, planirati dodatnu dozu vakcine.
3. Upoznavanje bolesnika i članova njegove porodice sa modalitetima lečenja za zamenu bubrežne funkcije (hemodijaliza, peritoneumska dijaliza ili predijalizna transplantacija bubrega) i edukacija bolesnika. Razgovor sa članovima porodice je posebno važan za planiranje predijalizne transplantacije.
 - a) Primarne odrednice planiranja modaliteta lečenja kompletno obaveštenog i edukovanog bolesnika podrazumevaju izbor bolesnika, medicinske i hiruške kontraindikacije i dostupnost modaliteta.
 - b) Bolesnik ili njegov zakonski zastupnik mogu da prihvate ili odbiju lečenje koje podrazumeva zamenu bubrežne funkcije dostupnim modalitetima
 - c) Ukoliko bolesnik odbije lečenje modalitetima za zamenu bubrežne funkcije, treba mu obezbediti simptomatsku terapiju.
 - d) Za bolesnike koji će se lečiti hemodijalizama, indikovano je pregled krvnih sudova ruku i upućivanje bolesnika vaskularnom hirurгу radi odluke o mogućnosti kreiranja vaskularnog pristupa za hemodijalizu. U periodu koji sledi, treba izbegavati ponavljane punkcije vena).
 - e) Za bolesnike koji će se lečiti peritoneumskom dijalizama, potrebno je uraditi ultrasonografiju abdomena i pregled abdominalnog/opšteg hirurга radi procene o podobnosti za peritoneumsku dijalizu.
 - f) Kreiranje dijaliznog pristupa treba sprovesti dovoljno rano da bi se izbeglo plasiranje privremenih centralnih venskih katetera
 - g) Bolesnike koji će se lečiti peritoneumskom dijalizom treba hospitalizovati u cilju plasiranja peritoneumskog katetera. Bolesnik će biti hospitalizovan do zarastanja operativne

rane i započinjanje dijaliznih izmena (preporučuje se posle 14. postoperativnog dana). Izuzetno, bolesnik se može, ukoliko je komplijantan, bez ugrožavajućih komorbiditeta i uremijskih simptoma, pustiti kući sa plasiranim peritoneumskim kateterom do optimalnog vremena za započinjanje izmena.

Nega izlaznog mesta peritoneumskog katetera i operativne rane u ovom periodu sprovodi edukovan medicinski tehničar u saradnji sa nefrologom

- h)** Bolesnika koji će se lečiti hemodijalizama treba hospitalizovati u cilju obezbeđivanja trajnog vaskularnog pristupa za hemodijalizu (arterio-venske fistule, implantacija vaskularnog grafta ili trajnog centralnog venskog katetera za hemodijalizu). Ukoliko je kreirana AVF maturacija traje od 4-6 nedelja u zavisnosti od procenjenog kvaliteta krvnih sudova, starosti i komorbiditeta i ovaj period bolesnik provodi intrahospitalno ili u kućnim uslovima. Termin mogućeg početka korišćenja AVF je po indikaciji vaskularnog hirurga. Savetuju se elevacija i vežbe ekstremiteta gde je kreirana AVF.

Ukoliko je implantiran vaskularni graft, period maturacije određuje vaskularni hirurg. U oba slučaja, antibiotska, antiagregaciona i antikoagulantna terapija se sprovodi po indikaciji vaskularnog hirurga.

Trajni centralni venski kateter plasira se hiruškom metodom i može se koristiti za hemodijalizu neposredno nakon plasiranja i uz prethodni dokaz o korektnoj poziciji katetera radiografijom srca i pluća.

Ukoliko je odlučeno da bolesnik započne lečenje predijaliznom transplantacijom bubrega, potrebno je započeti pripremu potencijalnog donora i bolesnika, koja podrazumeva sledeće:

1. Psihosocijalna evaluacija primaoca i potencijalnog donora (psiholog, psihijatar)
2. Određivanje krvnih grupa
3. HLA tipizacija, unakrsna reakcija
4. EHO abdomena i urotrakta
5. Rtg grudnog koša
6. EKG

Dodatna ispitivanja potencijalnog donora podrazumevaju:

1. Krvni pritisak u tri različita vremena (poželjno, ali neobavezno 24 h monitoring)
2. KKS, PT, PTT
3. Kompletne biohemijske analize uključujući i pregled urina, proteinuriju i mikroalbuminuriju u dva navrata, 24 h klirens kreatinina) i urinokulturu
4. Skrining za dijabetes: ako je povećan rizik (pozitivna porodična anamneza, gestacioni dijabetes, gojaznost i/ili povišeni trigliceridi) uraditi oGTT i HgbA1c

5. Kardiološki pregled i ehokardiografija ili test opterećenja za potencijalne donore starije od 50 godina ili ako ima faktore rizika poput hipertenzije, hiperlipidemije, pozitivnu porodičnu anamnezu za srčane bolesti, simptome srčanog oboljenja ili pozitivan fizikalni nalaz (šumovi, granično povišeni krvni pritisak, patološki nalaz na EKGu ili RTGu grudnog koša)
6. Pulmološki pregled sa ispitivanjem plućne funkcije (obavezno za pušače).
7. Virusološka ispitivanja: CMV, EBV, HSV, VZV , HIV 1,2 , HbsAg, HBcAb, HBsAb HCV
8. Skrining maligniteta: ginekološki pregled, urološki pregled (PSA za muškarce starije od 50 godina), mamografija za žene starije od 40 godina ili sa pozitivnom porodičnom anamnezom, kolonoskopija za starije od 50 godina ili mlađe sa pozitivnom porodičnom anamnezom.
9. MSCT angiografija renalnih krvnih sudova sa urografijom

U zavisnosti od rezultata, mogu biti potrebni dodatni pregledi različitih specijalista.

Dodatna ispitivanja potencijalnog primaoca bubrega:

1. Redovne nefrološke kontrole na 2 do 6 nedelja tokom kojih se rade sledeće laboratorijske analize: KKS, biohemija, koagulacioni status, zapaljenski sindrom
2. Određivanje koncentracije parathormona šestomesečno, a češće samo ukoliko bolesnik ima izražen sekundarni hiperparatireoidizam ili ako se kontrolišu efekti terapije
3. Imunološke analize (C3, C4, ANA, ANCA)
4. Virusološka ispitivanja: CMV, EBV, HSV, VZV , HIV 1,2 , HbsAg, HBcAb, HBsAb HCV
5. Bakteriološka ispitivanja: UK, bris guše, nosa
6. Skrining maligniteta
7. Kardiološki pregled
8. Oftalmološki pregled
9. Otorinolaringološki pregled
10. Stomatološki pregled
11. Neurološki pregled
12. Gastroskopija sa Helicobacter pylori statusom
13. Pelvična angiografija
14. Uretrocistografija sa mikcionom cistografijom

PERITONEUMSKA DIJALIZA I HEMODIJALIZA Z49, Z49.1, Z49.2, Z99.2

Bolesnici na hroničnom lečenju peritoneumskim dijalizama (PD) kontrolišu se u mesečnim intervalima, po potrebi i češće.

a) Laboratorijske analize:

- krvna slika, glikemija, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, ukupni proteini, albumini, jonogram, hepatogram – jednom mesečno, češće prema indikaciji;
- lipidni status, feremija, C-reaktivni protein (CRP) - tromesečno, češće prema indikaciji;
- parathormon (PTH) i markeri hepatitisa – šestomesečno, češće prema indikaciji;

b) Kontrola kvaliteta peritoneumske dijalize obuhvata:

- klinički pregled bolesnika;
- procenu kvaliteta života bolesnika;
- procenu ultrafiltracije i diureze;
- određivanje ukupnih klirensa uree i kreatinina:

Ukupni klirensi uree i kreatinina određuje se najranije 2 do 4 sedmice od započinjanja hroničnog lečenja peritoneumskim dijalizama. Preporučuju se još najmanje jedna do dve kontrole ukupnih klirensa uree i kreatinina tokom narednih 5 meseci lečenja. Posle 6 meseci lečenja, ukupni klirensi uree i kreatinina kontrolišu svaka 4 do 6 meseci, češće ukoliko se dijagnostikuju značajne promene kliničkog stanja i/ili unutar 4 sedmice od promene perskripcije;

- procenu rezidualne funkcije bubrega:

Rezidualna funkcija bubrega kontroliše se svaka 2, 4 ili 6 meseci rutinski, u zavisnosti od modaliteta dijalize, i/ili kada se primeti značajno smanjenje obima diureze, neobjašnjiva hipervolemija, kliničko i laboratorijsko pogoršanje uremije;

- procenu transportnih karakteristika trbušne maramice:

Transportni status trbušne maramice kontroliše se najranije 4 sedmice po započinjanju hroničnog lečenja PD, kasnije jednom godišnje do jednom u 2 godine.

c) Zamena međukatetera na 3-6 meseci, češće prema indikaciji.

d) Indikacije za hospitalizaciju na nefrološko odeljenje:

peritonitis, malfunkcija i/ili afunkcija peritoneumskog katetera, infekcija izlaznog mesta, neadekvatnost dijalize.

A. Hemodijaliza

Hronični program hemodijalize se obavlja u centrima za hemodijalizu i bolesnici se kontrolišu u mesečnim intervalima, po potrebi i češće.

a) Laboratorijske analize:

- krvna slika, glikemija, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, ukupni proteini, albumini, jonogram, hepatogram – jednom mesečno, češće prema indikaciji;
- lipidni status, feremija, C-reaktivni protein (CRP) - tromesečno, češće prema indikaciji;
- parathormon (PTH) i markeri hepatitisa – šestomesečno, češće prema indikaciji;

b) Kontrola kvaliteta hemodijalize obuhvata:

- regulaciju arterijskog pritiska;
- evaluaciju volumena ekstraćelijske tečnosti;
- procenu idealne suve telesne težine;
- kontrolu unosa soli;
- kontrolu ultrafiltracije;
- određivanje adekvatnosti dijalize pomoću urea-kinetičkog modela, procenta smanjenja uree, prirodnog logaritma urea-kinetičkog modela i *Daurgidas*-ovom formulom:

Adekvatnost hemodijalize procenjuje se najmanje jednom mesečno do jednom u tri meseca.

c) Indikacije za hospitalizaciju na nefrološkom odeljenju:

malfunkcija, tromboza i/ili infekcija vaskularnog pristupa, komorbiditeti koji zahtevaju hospitalno lečenje

Indikacije za primenu automatske peritoneumske dijalize:

- 1) određene transportne karakteristike trbušne maramice;
- 2) radno-sposobni bolesnici;
- 3) deca;
- 4) bolesnici koji zahtevaju pomoć trećeg lica u obavljanju peritoneumskih izmena (jako stari, amaurotični, hemiparetični bolesnici)

Lečenje anemije bolesnika na hroničnom programu PD i HD

- 1) Evaluacija krvne slike: hemoglobin i hematokrit (HTC); karakteristike crvenih krvnih zrnaca; broj retikulocita; feremija, ukupni kapacitet vezivanja gvožđa (TIBC), procenat saturacije transferina (SAT), serumski feritin.
- 2) Isključivanje zapaljenskog sindroma (sedimentacija, broj leukocita, C-reaktivni protein), hemolize (haptoglobin) i krvarenja (pregled stolice na okultno krvarenje, Addler-Weber).
- 3) Preporučene optimalne vrednosti: hemoglobin 110-120 g/l*; HTC 0,33-0,36%; SAT \geq 20%; feritin \geq 100 ng/ml. (* u našoj zemlji ciljne vrednosti hemoglobina su 90-110 g/l).
- 4) Substitucija peroralnim preparatima gvožđa: najmanje 200 mg dnevno, podeljeno u 2 do 3 pojedinačne doze, na prazan želudac. Mogući neželjeni efekti: gastrointestinalne smetnje.
- 5) Intravenska primena gvožđa ukoliko se peroralnim preparatima ne postignu preporučene ciljne vrednosti SAT i feritina. Preporučene doze opterećenja: 100 do 1000 mg. posle test doze od 25 mg. jednom nedeljno ili u dužim intervalima. Preporučene doze održavanja: 25 do 125 mg. nedeljno. Mogući neželjeni efekti: alergijske reakcije.
- 6) Primena stimulatora eritropoeze kod bolesnika koji imaju anemiju uz dobru saturaciju gvožđem, bez znakova krvarenja, hemolize i zapaljenskog sindroma. Mogući neželjeni efekti: hipertenzija, grčevi, hiperkoagulabilnost, hiperkalemija.

- 7) Transfuzija eritrocita kod ozbiljne simptomatske anemije, kod akutnog krvarenja i hemodinamske nestabilnosti, kod rezistencije na eritropoetin i hroničnog krvarenja.

Lečenje poremećaja metabolizma kalcijuma i fosfata i sekundarnog hiperparatiroidizma

- 1) Preporučena koncentracija kalcijuma u serumu: 2,10 do 2,37 mmol/l.
- 2) Preporučena koncentracija fosfata u serumu: 1,13 do 1,78 mmol/l.
- 3) Preporučena vrednost proizvoda koncentracija kalcijuma i fosfata u serumu: do 4 mmol/l
- 4) Koncentracija parathormona do 3x veća od gornje referentne granice ukazuje na normalan metabolizam kosti bolesnika na hroničnom lečenju dijalizama.

Lečenje hiperfosfatemije: kvalitetna dijaliza, dijeta sa smanjenim unosom mleka i mlečnih proizvoda, kalcijumski vezači fosfata, ne-kalcijumski vezači fosfata (sevelamer i lantanum). Mogući neželjeni efekti kalcijumskih vezača fosfata: hiperkalcemija, opstipacija.

Dijagnoza sekundarnog hiperparatiroidizma: koncentracija parathormona, alkalne fosfataze, osteokalcina u serumu; ultrazvučni i/ili scintigrafski pregled paratiroidne žlezde, Rtg pregled kostiju.

Lečenje sekundarnog hiperparatiroidizma:

- 1) Preparati vitamina D oralno svakodnevno, oralno intermitentno, intravenski pulsno. Mogući neželjeni efekti: hiperkalcemija, visok proizvod kalcijuma i fosfata, opasnost od vaskularnih i mekotkivnih kalcifikacija.
- 2) Kalcimimetici. Mogući neželjeni efekti: mučnina i povraćanje.
- 3) Hirurška paratiroidektomija. Mogući neželjeni efekti: hipokalcemija, hipoparatiroidizam i bolest kostiju niskog prometa.

Metabolička acidoza

- 1) Na hemodijalizi preporučena predijalizna koncentracija bikarbonata u serumu: 23-24 mmol/l.
- 2) Na peritoneumskoj dijalizi preporučena koncentracija bikarbonata u serumu: 23-24 mmol/l.
- 3) Prevencija i lečenje: upotreba kalcijum-karbonata i natrijum-bikarbonata, primena bikarbonatnih dijaliznih rastvora.

Hiperkalemija

Prevencija i korekcija: ograničenje unosa namirnica bogatih kalijumom (sveže voće i povrće, voćni sokovi, koštunjavo i suvo voće), izbegavanje preparata kalijuma i lekova koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu (ACE inhibitori, diuretici koji štede kalijum, beta blokatori), primena diuretika koji podstiču eliminaciju kalijuma ukoliko bolesnik ima rezidualnu diurezu (furosemid, bumetanid), primena jonoizmenjivačkih smola. Maksimalna doza furosemida: 1000 mg. dnevno; neželjeni efekti: ototoksičnost doza iznad 1000 mg. dnevno.

Lečenje antibioticima i primena radiokontrastnih sredstava

Davanje sprovesti u saradnji sa nefrologom uz mere prevencije i uzimajući u obzir dijalizni klirens preparata: redukcija doze, produženje doznog intervala, rehidracija, stimulacija diureze ukoliko bolesnik ima rezidualnu funkciju bubrega, primena antioksidantne terapije.

Bilans soli i vode

Ograničenje unosa soli na 100 mmol/dan i ograničenje unosa tečnosti prema ultrafiltraciji tokom dijalize i prema eventualnoj rezidualnoj diurezi.

Komorbidity

Bolesnici na hroničnom lečenju dijalizama redovno se kontrolišu i leče zbog kardiovaskularnih obolenja, hipertenzije, hiperlipidemije, eventualne osnovne bolesti bubrega.

Tabela 1. Lekovi u terapiji hipertenzije bubrežnih bolesnika

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Dnevna doza	Način aplikacije	Trajanje terapije
I12, I12.0, I15.0, I15.1, N18	kaptopril	12,5 mg do 2x50 mg	peroralno	doživotno
	enalapril	5 mg do 2x20 mg	peroralno	doživotno
	lizinopril	10 mg do 2x10 mg	peroralno	doživotno
	perindopril	2mg do 2x4 mg	peroralno	doživotno
	ramipril	1,25 mg do 2x5 mg	peroralno	doživotno
	kvinapril	10 mg do 2x20 mg	peroralno	doživotno
	cilazapril	1 mg do 5 mg	peroralno	doživotno
	fosinopril	10 mg do 2x20 mg	peroralno	doživotno
	trandolapril	0,5 mg do 4 mg	peroralno	doživotno
	losartan	25 mg do 100 mg	peroralno	doživotno
	valsartan	80 mg do 4x80 mg	peroralno	doživotno
	valsartan	1x80 do 320 mg	peroralno	doživotno
	irbesartan	150 do 2x150 mg	peroralno	doživotno
	felodipin	1x5 do 10 mg	peroralno	doživotno
	amlodipin	5 mg do 10 mg	peroralno	doživotno
	nifedipin	3x10 do 20 mg	peroralno	doživotno
	karvedilol	do 2x25 mg	peroralno	doživotno
	bumetanid	od 2 mg	peroralno	kod očuvane rezidualne diureze i hipervolemije
	furosemid	od 20 mg 2x nedeljno	peroralno	kod očuvane rezidualne diureze i hipervolemije

Većina ovih lekova se nalazi na A1 Listi lekova, zbog čega postoji preporuka da se za bolesnike na dijalizi, za ove lekove prošire indikacije Listi lekova za sledeće dijagnoze I12, I12.0, I15.0, I15.1 I12 (morbus renalis hypertensivus, povišen krvni pritisak bubrežnog porekla. Uključuju se: arteriosclerosis renis, Nephritis arteriosclerotica, nephropathia hypertensiva, nephrosclerosis. Isključuje se: hypertensioarterialissecundaria), I12.0 (Hypertensio arterialis cum insuffitientia renis, povišeni krvni pritisak bubrežnog porekla sa nedovoljnom funkcijom bubrega), I15.0 (Hypertensio renovascularis, povišeni krvni pritisak bubrežnog porekla), I15.1 (Hypertensio secundaria in morbis renali busaliis, sekundarno povišen krvni pritisak u drugim bubrežnim bolestima), N18 (morbus renalis chronica, hronična bubrežna bolest)

Tabela 2. Lečenje anemije bubrežnog porekla, D63.8 (anaemia in morbis chronicis alia, anemija kod drugih hroničnih obolenja), N18 (morbus renalis chronica, hronična bubrežna bolest),

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Doziranje	Način aplikacije	Trajanje terapije
D63.8 N18	ferofumarat	350 do 700 mg dnevno	peroralno	mesec dana
	gvožđe III hidroksid polimaltozni kompleks	100 do 200 mg dnevno	peroralno	mesec dana
	gvožđe protein sukcinilat	800 mg dnevno	peroralno	mesec dana
	gvožđe (III) hidroksid saharoza kompleks	do 1 ampula dnevno	intravenski	mesec dana
	folna kiselina (vitamin b11)	do 3x5 mg dnevno	peroralno	mesec dana
	darbepoetin alfa	od 0,45 mcg/kg nedeljno, moguća promena doze	subkutano	do ciljnog nivoa hemoglobina
	metoksipolietilen glikol-epoetin beta	od 120 mcg/2 nedelje, moguća promena doze	subkutano, intravenski	do ciljnog nivoa hemoglobina
	vitamini B - kompleksa	3x1 ampula nedeljno	intravenski	doživotno
	askorbinska kiselina	3x1 ampula nedeljno		doživotno
	aminokiseline	do 3x3 tablete dnevno	peroralno	3 meseca

Tabela 3. Lekovi u terapiji renalne osteodistrofije, N25 (osteodistrophia renalis, renalna osteodistrofija)

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Doziranje	Načina plikacije	Trajanje terapije
N25.0, N18	alfakalcidol	od 0,25 mcg do 2 mg/II dan, moguća promena doze	peroralno	do smanjenja parathormona
	kalcitriol	od 0,25 mcg do 2 mg/II dan, moguća promena doze	intravenski	do smanjenja parathormona
	parikalcitol***	do 4 mcg 3x nedeljno	intravenski	do smanjenja parathormona
	kalcijum karbonat	do 3x3 g dnevno	peroralno	doživotno

***Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 4. Antibiotici koji se koriste za prevenciju infekcije pristupa za dijalizu (hemodijaliza/peritoneumska dijaliza) tokom pripreme za hronično lečenje dijalizama i/ili za lečenje komplikacija dijalize– infekcije vaskularnog pristupa i lečenje peritonitisa

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Dnevna doza	Način aplikacije	Trajanje terapije
Z49, Z49.1, Z49.2, Z99.2, K65.0	Ciprofloksacin	2x500 mg	peroralno	do 21 dana
	amoksicilin, klavulanska kiselina	do 2x1000 mg	peroralno	do 21 dana
	amoksicilin, klavulanska kiselina	do 2xI amp.		do 21 dana
	levofloksacin, hemihidrat	500 mg	peroralno	do 21 dana
	Eritromicin	3x500 mg	peroralno	do 21 dana
	Cefiksim	400 mg	peroralno	do 21 dana
	Cefuroksim	4x500 mg	peroralno	do 21 dana
	Ofloksacin	2x200 mg	peroralno	do 21 dana
	Norfloksacin	2x400 mg	peroralno	do 21 dana
	Klindamicin	3x600 mg	peroralno	do 21 dana
	sulfametoksazol, trimetoprim	2x480 mg	peroralno	do 21 dana
	Cefaleksin	4x500 mg	peroralno	do 21 dana
	Amoksicilin	do 2x1000 mg	peroralno	do 21 dana
	Ampicilin	do 4x1 g	peroralno	do 14 dana
	Piperacilin, tazobaktam**	do 3x4,5 g	intravenski, intraperitoneumski	do 21 dana
	Cefazolin	do 3x1 g	intravenski, intraperitoneumski	do 21 dana
	Cefuroksim	do 3 g	intravenski, intraperitoneumski	do 21 dana
	Cefotaksim-STAC	do 4 g	intravenski, intraperitoneumski	do 21 dana
	Ceftazidim-STAC	do 2 g	intravenski, intraperitoneumski	do 21 dana
	Ceftriakson STAC**	do 2 g	intravenski, intraperitoneumski	do 21 dana
	Cefepim-STAC	do 2 g	intravenski, intraperitoneumski	do 21 dana
	Meropenem**	do 2 g	intravenski, intraperitoneumski	do 14 dana
	Ertapenem-natrijum-STAC	do 2 g	intravenski, intraperitoneumski	do 14 dana
Imipinem-cilastatin**	do 2 g	intravenski, intraperitoneumski	do 14 dana	
Sulfametoksazol/trimetoprim	do 2x5 ml	intravenski, intraperitoneumski	do 14 dana	
Gentamicin	prema rezidualnoj funkciji bubrega i režimu dijaliza	intravenski, intraperitoneumski	do 14 dana	

	amikacin-STAC	prema rezidualnoj funkciji bubrega i režimu dijaliza	intravenski, intraperitoneumski	do 14 dana
	Ciprofloksacin-STAC	2x200 mg	intravenski, intraperitoneumski	do 14 dana
	Levofloksacin-STAC	500 mg	intravenski, intraperitoneumski	do 14 dana
	Vankomicin**	prema rezidualnoj funkciji bubrega i režimu dijaliza	intravenski, intraperitoneumski	do 14 dana
	Teikoplanin**	prema rezidualnoj funkciji bubrega i režimu dijaliza	intravenski, intraperitoneumski	do 14 dana
	Metronidazole-STAC	3x250 mg	intravenski, intraperitoneumski	do 14 dana
	Linezolid**	600 mg	peroralno	do 14 dana

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

STAC** – napomena prema Listi lekova

Z49.0 (priprema za dijalizu), Z49.1 (ekstrakorporalna dijaliza), Z49.2 (druge dijalize), Z99.2 (zavisnost od dijalize bubrega), K65.0 (peritonitis acuta, akutna upala potrbušnice)

Tabela 5. Lekovi u prevenciji tromboze vaskularnog i peritoneumskog katetera za dijalizu

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Dnevna doza	Načina plikacije	Trajanje terapije
Z49, Z49.1 Z49.2 Z99.2	heparin	od 5000 i.j.	subkutano	Jednokratno kod preteće tromboze katetera
	dalteparin-natrijum	od 2x2500 i.j.	subkutano	do 21 dan posle kreiranja vaskularnog pristupa, jednokratno kod preteće tromboze katetera
	enoksaparin	od 2x2000 i.j.	subkutano	
	nadroparin-kalcijum	od 2x2850i.j posle kreiranjavaskularnog pristupa	subkutano	

Legenda: Z49.0 (priprema za dijalizu), Z49.1 (ekstrakorporalna dijaliza), Z49.2 (druge dijalize), Z99.2 (zavisnost od dijalize bubrega)

Predlog da se za sve lekove indikacija proširi za dijagnoze Z49, Z49.1, Z49.2, Z99.2

NEUROLOGIJA

VIŠEŽARIŠNA SKLEROZA G 35

Tretman multiple skleroze obuhvata: **1) lekove koji modifikuju prirodni tok bolesti, 2) tretman relapsa, i 3) simptomatsku terapiju. Opširniji tekst u Nacionalnom vodiču za dijagnostiku i lečenje multiple skleroze.**

1. Lekovi koji modifikuju prirodni tok bolesti

U lekove koji modifikuju prirodni tok multiple skleroze i nalaze se na Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja spadaju tri preparata interferona beta, glatiramer acetat i mitoksantron. Primenu interferona beta i glatiramer acetata prema kriterijumima definisanim od strane stručne komisije Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje indikuju Specijalizovane komisije Univerzitetskih kliničkih centara u Srbiji, a odobrava Komisijaza odobravanje upotrebe i obezbeđivanje interferona beta i glatiramer acetata na teret sredstava zdravstvenog osiguranja, u lečenju osiguranih lica obolelih od multiple skleroze. Mitoksantron se primenjuje prema odluci neurologa. Kod bolesnika koji ne reaguju povoljno na terapiju interferonom beta i glatiramer acetatom, indikovana je primena terapije natalizumabom ili fingolimodom, koji se za sada ne nalazi na Listi lekova koji se prepisuju na teret sredstava zdravstvenog osiguranja.

2. Terapija relapsa multiple skleroze

Relaps (pogoršanje, egzacerbacija, atak) multiple skleroze (MS) se definiše kao pojava novog ili pogoršanje prethodno postojećeg neurološkog ispada koji je tipičan za MS, a koji mora da traje najmanje 24 sata, u odsustvu povišene telesne temperature (pseudoatak) i mora biti praćen objektivnim neurološkim nalazom. Relapsi su osnovna karakteristika relapsno remitentne forme MS, ali se mogu javiti i kod bolesnika sa sekundarno progresivnom formom bolesti na terenu kontinuirane progresije. Terapija izbora u lečenju relapsa MS su kortikosteroidi (tabela 1).

KORTIKOSTEROIDI:

A. METILPREDNIZOLON

Zlatni standard lečenja relapsa MS podrazumeva intravensku (i.v) primenu kratkih kura visokih doza metilprednizolona (MP), 500-1000 mg/dan, tokom 3-5 dana (takozvana “pulsna” terapija).

Ukoliko nije moguće sprovesti intravensku terapiju MP, može se primeniti peroralna terapija MP, 500 mg tokom 5 dana, koja je pokazala sličnu efikasnost i bezbedonosni profil kao i intravenska terapija bez značajnijih neželjenih efekata na gastrointestinalni sistem, ali bi peroralna primena MP mogla bi da ima odloženu efikasnost u poređenju sa IV primenom zbog vremena neophodnog za apsorpciju leka i postizanja potrebnog nivoa leka u krvi.

U slučajevima teških relapsa, kada standardna “pulsna“ terapija nije ostvarila očekivani efekat treba pokušati sa primenom izuzetno visokih doza MP, od 2000 mg/dan, tokom 3-5 dana. Osim toga, u slučajevima odloženog, odnosno sporijeg odgovora, na “pulsnu” terapiju ili na terapiju izuzetno visokim dozama (2g), terapija se može nastaviti i intravenskom primenom postepeno opadajućih doza MP tokom nekoliko dana (125mg i.v., 80 mg i.v.).

Da li posle pulsne terapije treba nastavljati kratkotrajno davanje peroralnog prednisona sa postepenim smanjenjem doze; treba da odluči lekar shodno težini relapsa i stepenu oporavka koji je postignut nakon primene MP. Ovaj vid nastavka kortikosteroidne terapije, tokom relapsa MS, je često prisutan u svakodnevnoj kliničkoj praksi (40 mg prednizona tokom 4 dana, zatim 20 mg prednizona tokom 4 dana, zatim 10 mg prednizona tokom 4 dana).

C. DEKSAMETAZON

Ukoliko postoje kontraindikacije za primenu MP (alergija na preparat), alternativna terapija koja se preporučuje je primena deksametazona, intramuskularno ili intravenski, tokom 2 nedelje (prve nedelje 8 mg dnevno, zatim 4 dana 4mg/dan, zatim 2 dana 2mg/dan).

Neželjeni efekti kortikosteroida

Generalno, primena „pulsne“ terapije MP je uglavnom bezbedna a neželjeni efekti koji se javljaju tokom njene primene su uglavnom prolazni i blagi i retko kada zahtevaju njeno obustavljanje. Kako bi se oni izbegli, bolesnicima se savetuje da tokom njihove primene:

1. vode računa o ishrani (dijeta sa manjim unosom soli, slatkih supstanci i tečnosti);
2. koristi simptomatska terapija u slučaju nesanicе i uznemirenosti (hipnotici, sedativi).
3. u cilju prevencije gastričnih tegoba obavezno se savetuje da se tokom „pulsne terapije“ uzima neki od gastroprotektivnih preparata iz grupe inhibitora protonске pumpe (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol), naročito kod bolesnika koji imaju pozitivnu anamnezu o gastričnim smetnjama.
4. u cilju prevenciju elektrolitnog disbalansa koriste kalijum-hlorida u dozi od 1g/dan tokom „pulsne“ terapije.

Ukoliko se pojave druge komplikacije kortikosteroidne terapije kao što je štucaње, treba primeniti odgovarajuću simptomatsku terapiju (tabela 1). U slučaju pojave psihotičnih manifestacija, hipertenzije, hiperglikemije itd., treba uvesti odgovarajuću terapiju uz konsultaciju specijalističkih službi (psihijatra, kardiologa, endokrinologa).

3. Simptomatska terapija MS

Simptomatska terapija podrazumeva farmakološki i nefarmakološki pristup sa ciljem ublažavanja ili eliminisanja simptoma bolesti koji smanjuju funkcionalnost i remete kvalitet života bolesnika sa MS. Simptomi koje treba tretirati simptomatskom terapijom kod bolesnika sa MS su: motorni simptomi (spasticitet i zamor), poremećaji koordinacije, simptomi usled lezija kranijalnih nerava, poremećaji funkcije sfinktera i seksualni poremećaji, kognitivni, psihološki i psihijatrijski simptomi, bol, paroksizmalni simptomi i epileptički napadi. Kada je pojava određenih simptoma jasno vezana za relaps bolesti, simptomatsku terapiju treba primenjivati u slučaju da simptomi zaostanu nakon prethodno primenjene terapije relapsa.

A) Simptomatska terapija spasticiteta u MS

Osnovu terapije spasticiteta u MS predstavlja **regularna i intenzivna fizikalna terapija** (kineziterapija, repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija, krioterapija, hidroterapija). Ako se spasticitet ne može kontrolisati samo fizikalnim procedurama, treba primeniti farmakološki tretman.

Lekovi prve terapijske linije u terapiji spasticiteta u MS su TIZANIDIN i BAKLOFEN (peroralno) (Tabela 1).

U MS se, pored tonične spastičnosti, koja je kontinuirana, spazmi mogu javljati i intermitentno, nekada u vidu bolnih spazama (fazična spastičnost). Kod takvih bolesnika, u tretmanu fazične spastičnosti, treba primeniti gabapentin (Tabela 1). Peroralni preparati benzodiazepina (DIAZEPAM, KLONAZEPAM) se mogu primeniti u tretmanu spasticiteta u MS kao terapija druge terapijske linije i tokom kraćeg vremenskog perioda (imajući u vidu neželjena dejstva) (Tabela 1). U slučajevima izražene spastičnosti adduktornih mišićnih grupa primenjuje se terapija preparatima BOTULINSKOG TOKSINA intramuskularno, a doziranje ovog leka se ponavlja na 3-6 meseci. Ovaj lek nije na Listi lekova koji se dobijaju o trošku RFZO za ovu indikaciju, ali njegova primena je nekada neophodna. TRIAMCINOLON ACETONID intratekalno (u dozi od 40 mg, svakog trećeg dana, maksimalno do 6 puta) treba primenjivati samo u specijalizovanim MS centrima u slučajevima spasticiteta spinalnog porekla koji nije reagovao na prethodnu primenu fizikalnih procedura i antispastičnih peroralnih preparata. Kontinuirana INTRATEKALNA PRIMENA BAKLOFENA je indikovana kod bolesnika sa MS koji imaju izražen spasticitet spinalnog porekla, a kod kojih ne postoji zadovoljavajući terapijski odgovor na primenu prethodno navedenih mera/lekova u tretmanu spasticiteta, a terapija nije na Listi lekova dostupnih o trošku RFZO za ovu indikaciju, mada je to retko neophodno. Ova vrsta terapije se primenjuje samo u specijalizovanim MS centrima.

B) Simptomatska terapija zamora u MS

U tretmanu zamora u MS je važna primena fizikalnih procedura (aerobni trening, multimodalna rehabilitacija, krioterapijske procedure). U farmakološkom tretmanu zamora u MS bi lek prvog izbora bio amantadin (Tabela 1), koji je potreban a nije na Listi lekova koji se dobijaju o trošku RFZO za dijagnozu multiple skleroze.

C) Simptomatska terapija poremećaja koordinacije u MS

Tokom evolucije bolesti se kod oko 80% bolesnika sa MS mogu javiti poremećaji koordinacije (ataksija ili tremor). U simptomatskom tretmanu ovih poremećaja je potrebno redovno primenjivati mere fizikalne rehabilitacije (regularna **kinezi-terapija i okupaciona terapija, krioterapija**).

Kod bolesnika sa dominantnim tremorom treba, pored fizikalnih procedura, dodatno primeniti beta blokatore (PROPRANOLOL) (Tabela 1). U slučaju izostanka efekta beta-blokatora u tretmanu tremora u MS potrebno je pokušati monoterapiju KARBAMAZEPINOM, PRIMIDONOM ILI KLONAZEPAMOM (Tabela 1).

D) Tretman simptoma od strane kranijalnih nerava u MS

U slučaju postojanja *upbeat/downbeat* nistagmusa, ukoliko postoji potreba za simptomatskom terapijom, kao prvu terapijsku opciju treba primeniti BAKLOFEN (3x5 mg/dan).

U slučaju disfagije kod bolesnika koji zahtevaju ishranu preko nazogastrične sonde duže od 4 nedelje potrebno je primeniti **PEG** (perkutana endoskopska gastrostoma).

E) Simptomatski tretman poremećaja mikcije u MS

U medikamentoznoj terapiji hiperaktivnosti detrusora mokraćne bešike treba primeniti antiholinergike (TROSPIJUM HLORID, TOLTERODIN, OKSIBUTININ)(Tabela 1).Ovi

U slučaju teške nokturije se savetuje primena DEZMOPRESIN-ACETATA(intranazalno, sprej)(Tabela 1).

Bolesnicima koji imaju inkontinenciju urina ili urgenciju mikcije ili nikturiju je potrebno obezbediti pelene i uloške za inkontinenciju.

Tamsulosintreba primeniti (0,4-0,8 mg jednom dnevno) u slučaju povišenog otpora pri pražnjenju mokraćne bešike, sa ili bez istovremene hiperaktivnosti detrusora mokraćne bešike (Tabela 1). Baklofen može da se koristi u slučaju spastičnog spoljašnjeg sfinktera mokraćne bešike ili detrusor/sfinkterne dissinerigije (4x 5 mg/dnevno).

Kod bolesnika koji imaju poremećaj u pražnjenju mokraćne bešike bez retencije urina, kod kojih je medikamentozna terapija bez dovoljnog efekta, potrebno je obezbediti katetere za **intermitentnu samokateterizaciju** (kateteri za jednokratnu upotrebu, koji se primenjuju 4-6 puta/dan) i sprovesti edukaciju za njihovu primenu. Bolesnicima koji imaju retenciju urina ili nepotpuno pražnjenje mokraćne bešike sa rezidualnim volumenom urina ≥ 300 ml (izmerenim kateterizacijom nakon izmokranja ili procenjenim ultrazvučnom metodom), a rezistentni su na sve prethodno navedene terapijske pokušaje i kod kojih primena intermitentne samokateterizacije nije moguća, treba plasirati **stalne urinarne katetere** (silikonske katetere sa antirefluksnim sistemom) ili obezbediti **suprapubične sisteme** za derivaciju urina.

F) Simptomatski tretman poremećaja defekacije u MS

U slučaju pojave poremećaja defekacije u MS, koji se javljaju kod oko 70% bolesnika, medikamentozna terapija nema značajnijeg efekta, ali su od značaja **fizikalne procedure** (vertikalizacija, trening tehnike za relaksaciju sfinkterijalnih mišića u slučaju opstipacije). Kod bolesnika sa tvrdom stolicom, ukoliko ne postoji inkontinencija stolice, treba primeniti **laktulozu** peroralno.

Kod bolesnika sa inkontinencijom stolice potrebno je obezbediti intraanalne tampone ili pelene.

G) Simptomatski tretman seksualne disfunkcije u MS

U slučaju erektilne disfunkcije savetuje se primena SILDENAFILA (Tabela 1).

H) Simptomatska terapija kognitivnih simptoma u MS

Kognitivni poremećaji se mogu javiti kod oko 70% bolesnika tokom evolucije MS, ali, na žalost, za sada primenjivani medikamentozni pokušaji u pokušaju tretmana ove vrste poremećaja su ostali bez efekta.

I) Simptomatska terapija psihijatrijskih simtoma u MS

Depresivnost u MS treba tretirati strukturisanom psihoterapijom i medikamentoznom terapijom, prema prihvaćenim vodičima za tretman depresije (Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, 2011). Terapiju drugih psihijatrijskih simptoma koji se mogu javiti kod bolesnika sa MS treba sprovoditi prema važećim preporukama i vodičima za lečenje datih psihijatrijskih poremećaja.

J) Simptomatska terapija bola u MS

U tretmanu bolnih sindroma u MS se preporučuje sledeće što je neophodno bolesnicima od MS: u slučaju bolnih dizestezija i neuropatskog bola-primena AMITRIPTILINA (25-150 mg/dan), KARBAMAZEPINA(200-1600 mg/dan), GABAPENTINA (300-2400 mg/dan), LAMOTRIGINA(200-400 mg/dan), PREGABALINA(150-600 mg/dan) ili TOPIRAMATA (200-300mg/dan), koji se mogu primenjivati u monoterapiji ili kombinovanoj terapiji.,

U slučaju artralgija, bolova u kičmenom stubu važne su **fizikalne procedure** (korekcija posturalnosti, optimizacija upotrebe pomagala, individualizovana fizikalna terapija) i primena ANALGETIKA I NESTEROIDNIH ANTIINFLAMATORNIH LEKOVA; u slučaju bolnih simptoma u sklopu sindroma sličnog gripu vezanog za primenu interferona-beta je od velikog značaja primena ACETAMINOFENA ILI NESTEROIDNIH ANTIINFLAMATORNIH LEKOVA. Glavobolju kod bolesnika sa MS treba tretirati prema vodiču za tretman glavobolje (Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, 2005).

K) Simptomatska terapija paroksizmalnih simptoma u MS

Osnovu terapije paroksizmalnih simptoma u MS čine antiepileptici, čije je doziranje individualno (Tabela 1).

Kod bolesnika sa trigeminalnom neuralgijom u sklopu MS, koji nisu imali dovoljan terapijski odgovor na primenu antiepileptika, može se kao adjuvantna terapija uvesti baklofen (15-60 mg/dan, u tri dnevne doze). Kod bolesnika sa trigeminalnom neuralgijom koji nemaju pozitivan terapijski odgovor na medikamentozni tretman se može pokušati sa primenom neuroablativnih procedura perkutanom radiofrekventnom rizotomijom, perkutanom rizotomijom glicerolom ili radiohirurških metoda ("*gamma-knife*"), dok se klasične neurohirurške metode neurovaskularne dekompresije ne preporučuju.

L) Simptomatska terapija epileptičkih napada u MS

Terapiju antiepilepticima treba započeti i nakon prvog epileptičkog napada u MS ukoliko se zaključi da je isti bio verovatno uzrokovan postojanjem potencijalno epileptogene lezije u sklopu MS. Antiepileptičku terapiju je potrebno sprovoditi prema generalno prihvaćenim preporukama za lečenje epilepsije.

M) Opšte preporuke za primenu fizikalne terapije kod bolesnika sa MS

Fizikalnu rehabilitaciju i psihosocijalnu podršku bolesnicima sa MS sa motornim simptomima treba, od samog početka bolesti, da pruža multidisciplinarni tim koji, pored neurologa, treba da čini medicinska sestra, fizijatar, fizioterapeut, radni terapeut, logoped, neuropsiholog, socijalni radnik, a po potrebi se u ovaj tim mogu uključiti nutricionista ili ortoped. Mere fizikalne rehabilitacije su značajne od samog početka bolesti i u svim fazama bolesti kod bolesnika sa motornim simptomima. Nakon postavljanja dijagnoze MS je potrebno usmeriti bolesnike na individualizovane rehabilitacione programe u ambulantnim neurorehabilitacionim jedinicama, uz mogućnost obezbeđivanja rehabilitacionih procedura i u kućnim uslovima (kada je to neophodno). Međutim, kod bolesnika kod kojih transport do ambulantnih neurorehabilitacionih jedinica nije moguć iz razloga udaljenosti, kao i kod bolesnika i imaju ograničenu pokretljivost i mogućnost samozbrinjavanja, individualizovane rehabilitacione programe bi trebalo sprovoditi u rehabilitacionim ustanovama stacionarnog tipa, u kojima je rad baziran na integrisanim rehabilitacionim programima.

Tabela 1. Terapija Multiple skleroze

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
G35	interferon beta 1b	bočica i rastvarač u napunjenom injekcionom špricu	250mcg svaki drugi dan SC	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra i uz odobrenje Komisije RFZO
	interferon beta 1a	napunjen injekcioni špric	jednom nedeljno 30 mcg IM	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra i uz odobrenje Komisije RFZO
	Glatiramer acetat	napunjen injekcioni špric	jednom dnevno SC 20 mg	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra i uz odobrenje Komisije RFZO
	Mitoksantron	koncentrat za rastvor za infuziju	jednom mesečno ili jednom tromesečno, u jednokratnoj dozi od 10 ili 20 mg IV infuzija	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra
	Natalizumab*	koncentrat za rastvor za infuziju	300 mg u intravenskoj infuziji, jednom u 4 nedelje	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ustanove tercijernog nivoa i uz odobrenje Komisije RFZO
	Fingolimod*	Tvrda kapsula	0.5mg	Prema mišljenju neurologa-neuropsihijatra ustanove tercijernog nivoa uz odobrenje Komisije RFZO
	Metilprednizolon	Injekcija Bočica prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju	500-1000 mg/dan, tokom 3-5 dana	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra
	Prednizon	tablete	10-40mg na dan	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra
	Deksametazon	Ampule tablete	2-8mg na dan IM ili IV 2x1 mg	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra
	Triamcinolon acetamid	Suspenzija za injekciju	40-80mg dnevno intratekalno, moguće ponavljanje	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra, za tretman spasticiteta spinalnog porekla u multiploj sklerozi kod bolesnika sa nezadovoljavajućim terapijskim odgovornama

				peroralne antispastične lekove
	Omeprazol**	kapsule	20mg	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili gastroenterologa
	Pantoprazol**	Gastrorezistentna tableta	20-40mg	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili gastroenterologa
	Lansoprazol**	Tvrda kapsula	15-30mg	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili gastroenterologa
	Esomeprazol**	Gastrorezistentna tableta	20-40mg	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili gastroenterologa
	Diazepam	Tablete	2,5-15 mg 2-40 mg/dan (2-4 dnevne doze) za lečenje spasticiteta	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra
	Lorazepam	Tablete	Po potrebi prema savetu neurologa ili neuropsihijatra	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra
	Bromazepam	Tablete	Po potrebi prema savetu neurologa ili neuropsihijatra	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra
	Alprazolam	Tablete	Po potrebi prema savetu neurologa ili neuropsihijatra	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra
	Nitrazepam	Tablete	5mg jednom dnevno	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra
	Zolpidem	Film tablete	10mg jednom dnevno	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra
	Hlorpromazin	Film tablete	25-50mg	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra
	Klonazepam	Tablete	0,5-2mg (1-2 dnevne doze, kao sedativ ili hipnotik 0,125 mg-3mg/dan (jedna večernja doza) za lečenje spasticiteta; 3-6mg/dan (u 2-3 dnevne doze) za tretman tremora Ili parokizmalnih	Prema mišljenju neurologa ili Neuropsihijatra

			simptoma u multiploj sklerozi	
	Baklofen ***	tablete	10-120 mg/dan (podeljeno u 3-4 dnevne doze, postepena titracija za lečenje spasticiteta u multiploj sklerozi) 15-60mg/dan u tri dnevne doze, za tretman trigeminalne neuralgije u multiploj sklerozi, kao adjuvantna terapija 4x5 mg na dan kod spastičnosti eksternog sfinktera mokraćne bežike ili detrusor/sfinkter dissinergije	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra neuropsihijatra za lečenje spasticiteta u multiploj sklerozi
	Tizanidin	tablete	2-36 mg/dan (podeljeno u 1-3 dnevne doze, postepena titracija)	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra neuropsihijatra za lečenje spasticiteta u multiploj sklerozi
	Gabapentin ****	Tvrda kapsula	300-3600 mg/dan (3-4 dnevne doze za tretman fazične spastičnosti) 300-2400mg/dan za tretman bolnih dizestezija/neuropatskog bola ILI do 2400mg/dan u tretmanu paroksizmalnih simptoma u multiploj sklerozi	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra neuropsihijatra za lečenje fazičnog spasticiteta ILI bolnih dizestezija/neuropatskog bola u multiploj sklerozi
	Lamotrigin *****	Tableta/oralna disperzibilna tableta	200-400mg/dan podeljeno u dve doze za lečenje bolnih dizestezija/neuropatskog bola ILI do 400mg/dan za lečenje paroksizmalnih simptoma u multiploj sklerozi	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra neuropsihijatra za lečenje bolnih dizestezija/neuropatskog bola u multiploj sklerozi
	Pregabalin*** **	Tvrda kapsula	150-600mg/dan, u dve dnevne doze	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra neuropsihijatra za lečenje bolnih

				dizestezijska/neuropatska bol u multiploj sklerozi
	Natrijum valproat, valproinska kiselina	Tableta sa produženim oslobađanjem	15-60mg/kg/dan, podeljeno u 1-2 doze	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra za lečenje paroksizmalnih simptoma u multiploj sklerozi
	Amantadin-sulfat ^{7*}	tableta	200-400 mg/dan	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra za lečenje zamora u multiploj sklerozi koji nije praćen pospanošću
	Karbamazepin	tableta	400-600 mg/dan (u 2-3 dnevne doze, postepena titracija za lečenje tremora) 200-1600 mg/dan u terapiji bolnih dizestezijskih i neuropatskih bolova ILI 100-1200 mg/dan u lečenju paroksizmalnih simptoma u multiploj sklerozi	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra za lečenje tremora ILI bolnih dizestezijskih i neuropatskih bolova u multiploj sklerozi
	Propranolol	tableta	80-320mg/dan (podeljeno u 2-3 dnevne doze)	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra za lečenje tremora u multiploj sklerozi
	Primidon	tablete	12,5 mg u pojedinačnoj večernjoj dozi do 750 mg/dan (podeljeno u tri dnevne doze)	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra za lečenje tremora u multiploj sklerozi
	Tolterodin ^{8*}	tablete	2x2mg/dan	Prema preporuci specijaliste neurologa, neuropsihijatra ili urologa za lečenje poremećaja kontrole sfinktera u multiploj sklerozi
	Dezmopresin	sprej	20µg u večernjoj dozi, intranazalno	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili urologa za lečenje poremećaja kontrole mokrenja-teška nokturija u multiploj sklerozi
	Tamsulosin ^{8*}	Kapsula sa produženim ili modifikovanim oslobađanjem	0,4-0,8mg jednom dnevno	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili urologa za lečenje poremećaja kontrole mokrenja-povišenog otpora pri pražnjenju mokraćne bešike u multiploj sklerozi
	Laktuloza ^{9*}	sirup	Individuallno doziranje, prema potrebi	Prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra ili gastroenterologa kod bolesnika sa konstipacijom

	Amitriptilin	tablete	25-150mg/dan (za tretman bolnih dizestezija, neuropatskog bola, hroničnih glavobolja u multiploj sklerozi)	Prema preporuci specijaliste neurologa, psihijatra, neuropsihijatra
--	--------------	---------	---	---

*Predlog - Staviti lek na listu C za bolesnike sa relapsno remitentnom MS koji nisu povoljno odgovorili na terapiju interferonom beta ili glatiramer acetatom

** proširiti indikaciju za davanje tokom primene kortikosteroidne terapije

*** Lek izbora, Nije registrovan u Srbiji

**** Proširiti indikaciju za -šifru G35 za lečenje fazičnog spasticiteta ili neuropatskog bola ili paroksizmalnih simptoma prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra

***** Proširiti indikaciju za dijagnozu G35 u tretmanu neuropatskog bola ILI paroksizmalnih simptoma ILI spasticiteta, prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra

^{6*} Proširiti indikaciju za dijagnozu G35 za lečenje spasticiteta, prema nalogu neurologa ili neuropsihijatra, u tercijarnim ustanovama

^{7*} Proširiti indikaciju za dijagnozu G35 za lečenje zamora prema mišljenju neurologa ili neuropsihijatra

^{8*} Proširiti indikaciju za dijagnozu G35 uz poremećaj kontrole mokrenja u multiploj sklerozi samo na predlog specijaliste (neurologa, neuropsihijatra ili urologa)

^{9*} Proširiti indikaciju za dijagnozu G35 uz konstipaciju u multiploj sklerozi samo na predlog specijaliste (neurologa, neuropsihijatra ili gastroenterologa)

SIMETRIČNA ODUZETOST DVA ILI SVA ČETIRI EKSTREMITETA G82

Dijagnoza simetrične oduzetosti dva ili sva četiri ekstremiteta, koja se prema **MKB10 klasifikaciji** šifrira kao **G 82**, je **sindromska** i **koristi se samo**:

- u slučajevima vaskularnih lezija kičmene moždine, kao na primer infarkta ili arteriovenskih malformacija, koje se teško mogu objektivizirati i dokazati dostupnim dijagnostičkim procedurama, i
- u slučajevima kada se kliničkim neurološkim pregledom pacijenata registruju jasni klinički znaci simetrične oduzetosti dva ili sva četiri ekstremiteta, ali kod kojih etiologija postojeće slabosti nakon detaljnog kliničkog ispitivanja ostaje neutvrđena.

Šifra **G82** se **ne koristi** za šifriranje ostalih stanja koja se klinički prezentuju postojanjem simetrične oduzetosti dva ili sva četiri ekstremiteta kod kojih je etiološki faktor poznat i koja imaju jasno definisane šifre prema **MKB10 klasifikaciji**, kao:

- ekspanzivni procesi kičmene moždine **D43.4**,
- sekundarni ekspanzivni procesi kičmene moždine (**šifriraju se šifrom primarnog maligniteta C00-C91**),
- inflamatorni procesi kičmene moždine (transverzalni mijelitis i mijelitis u sklopu različitih autoimunih bolesti) (**šifrira se kao osnovna bolest**),
- degenerativne promene kičmenog stuba sa konsekvativnom mijelopatijom i stenozom spinalnog kanala (**G95.9**),
- akutna inflamatorna poliradikuloneuropatija **G61.0**,
- miastenija gravis **G70.0**, i
- retko, urođene ili stečene anomalije kičmene moždine (siringomijelija) (**G95.0**).

Osnova **lečenja** pacijenata sa simetričnom oduzetošću dva ili sva četiri ekstremiteta je:

- hirurška** - kada za to postoje hirurške indikacije,
- simptomatska** – podrazumevamedikamentozno lečenje, i
- fizikalna terapija**, u stacionarnim ili ambulantim uslovima u cilju poboljšanja funkcionalnosti obolelih.

Simptomatsko medikamentozno lečenje odnosi se pre svega na **terapiju bola i spasticiteta**, primenu **antiedematozne terapije i lečenje udruženih komorbiditetnih stanja (infekcija, poremećaja spavanja, anksioznosti, depresije i sl.)**, za koja postoje jasno definisane šifre prema MKB10 klasifikaciji.

A. U terapiji **bola** najčešće se koriste: **paracetamol**, i kod rezistentnih slučajeva, **opioidni analgetici**. U nekim slučajevima indikovana je primena lekova za lečenje neuropatske komponente bola (**triciklični antidepresivi, antidepresivi novije generacije i antikonvulzivna terapija**).

B. U osnovi lečenja **povišenog tonusa** kod spastičnih oblika simetrične slabosti dva ili sva četiri ekstremiteta koriste se **benzodiazepini (diazepam i tetrazepam), spazmolitici (tolperison, i tizandin), primena botulinog toksina u stacionarnim uslovima i antiedematozna terapija**.

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
G 82	Paracetamol***	500 mg, tabl.	do 2000 mg	dok traju bolovi
	morfin-sulfat	20mg/ml, oralne kapi, rastvor	o 50 mg	↓ ili 0 bolova
	fentanil	transdermalni flaster, 25, 50, 75, 100 ìg/h	individualno titriranje do 100 ìg/72 h	↓ ili 0 bolova
	tramadol	50 mg, 100 mg, kapsula, tvrda	do 400 mg	↓ ili 0 tegoba/bolova
	amitriptilin	10 mg, 25 mg tabl.	do 150 mg	↓ ili 0 tegoba/bolova
	venflaksin***	37,5 mg, 75 mg., tabl.	do 375 mg	↓ ili 0 tegoba/bolova
	gabapentin	300 mg, tabl.	do 3600 mg	↓ ili 0 tegoba/bolova
	pregabalin	75 mg, 150 mg, tabl.	do 600 mg	↓ ili 0 tegoba/bolova
	diazepam	5 mg, 10 mg, tabl.	do 40 mg	↓ ili 0 tegoba/bolova
	tetrazepam	50 mg, tabl.	do 100 mg	↓ ili 0 tegoba/bolova
	tizandin	4 mg., tabl.	do 16 mg	↓ spasticitet/bol
	toksin clostridium botulinum tip A	500 ij liofilizirani rastvor	50 do 100 ij/mišić	↓ spasticitet/bol
	metilprednisolon-sukcinat	125 mg sa 2 ml rastvora, 500 mg sa 7,8 ml rastvora	do 1000 mg	↓ ili 0 tegoba/bolova
	deksametazon	4 mg/ml, rastvor za injekciju	do 16 mg	↓ ili 0 tegoba/bolova

***Registrovan - nije na Listi lekova

PARKINSONOVA BOLEST G 20

Parkinsonova bolest (PB) nastaje usled progresivnog odumiranja dopaminergičkih neurona *pars compacte supstancije nigre* (SNpc) i posledičnog nedostatka dopamine u region strijatuma. Kardinalni simptomi bolesti su sporost pokreta (hipo i bradikinezija), tremor ekstremiteta u miru, ukočenost u zglobovima (rigiditet) i poremećaj mehanizama koji održavaju uspravan položaj tela (posturalni mehanizmi). Zbog progresivne prirode bolesti pomenuti simptomi dovode do otežane pokretljivosti, nesigurnog hoda sa čestim padovima, otežanog gutanja i govora, poremećaja ciklusa budnosti i spavanja. Kliničko ispoljavanje bolesti se dodatno usložnjava brojnim nemotornim simptomima bolesti: depresijom, poremećajem kontrole mokrenja, opstipacijom i poremećajem pamćenja. Terapijska strategija zavisi od

uzrasta bolesnika, stadijuma bolesti, kliničke prezentacije, i simptoma koji dominantno onesposobljavaju bolesnika. Takođe, izbor terapije zahteva izbalansiran pristup zasnovan na efikasnosti i bezbedonosnom profilu dostupnih lekova.

Terapijski saveti i preporuke zasnivaju se na skorije objavljenim smernicama. U tekstu je akcentiran usmeren na lekove registrovane za upotrebu u Srbiji. U tabelama su navedeni terapijski algoritmi, redosled terapijskih postupaka, i zasnovanost terapijske strategije prema nivou jačine dokaza. Osim ovoga, u tabelama su pomenute i relevantne terapijske mogućnosti, iako trenutno nedostupne za lečenje obolelih u našoj zemlji.

Tabela 1. Lekovi preporučeni za ranu fazu Parkinsonove bolesti

Lek	Nivo preporuke	
	Kontrola motornih simptoma	Prevenција motornih komplikacija terapije
Levodopa	Efikasan (nivo A)	-
Levodopa sa produženim dejstvom ^{CR}	Efikasan (nivo A)	Neefikasan (nivo A)
Bromokriptin ^a	Efikasan (nivo B)	Efikasan (nivo B)
Pramipeksol	Efikasan (nivo A)	Efikasan (nivo A)
Pramipeksol sa produženim dejstvom	Efikasan (nivo A)	Nije testiran
Ropinirol	Efikasan (nivo A)	Efikasan (nivo A)
Ropinirol sa produženim dejstvom	Efikasan (nivo A)	Nema preporuke ^b
Selegilin	Efikasan (nivo A)	Neefikasan (nivo A)
Rasagilin	Efikasan (nivo A)	Nema preporuke ^b
Entakapon ^c	Nema preporuke ^b	Neefikasan (nivo A)
Amantadin	Efikasan (nivo B)	Nema preporuke ^b
Antiholinergici	Efikasan (nivo B)	Nema preporuke ^b

^aErgot preparati se ne preporučuju kao terapija prvog izbora zbog rizika od pojave poremećaja funkcije srčanih zalistaka.

^b Preporuka ne postoji zbog nedovoljno podataka.

^c *Entakapon* and *tolkapon* svoj efekat ispoljavaju isključivo primenom sa levodopom. Zbog rizika od hepatične toksičnosti, *tolkapon* se ne primenjuje u ranoj fazi PB.

Tabela 2. Praktične preporuke za započinjanje lečenja Parkinsonove bolesti

Izbog leka zavisi od odnosa težine motorne onesposobljenosti (levodopa ima bolji simptomatski efekat), procene rizika od pojave motornih komplikacija (veći rizik kod osoba mlađe životne dobi, rizik je manji kod primene agonista dopaminskih receptora (ADR)) i potencijalnog rizika od neuropsihijatrijskih komplikacija (češće kod starijih osoba i bolesnika sa već postojećim kognitivnim deficitom, veći rizik kod primene ADR).
Raspoložive mogućnosti: Inhibitori MAO-B (selegilin, rasagilin) (nivo A) (umeren simptomatski efekat – kod osoba sa blagim motornim simptomima parkinsonizma) ADR (ropinirol i pramipeksol) (nivo A). Zapocinjanje terapije ADR se posebno preporučuje kod mlađih obolelih (princip dobre kliničke prakse). Levodopa je najefikasniji lek za kontrolu simptoma parkinsonizma (nivo A). Preparati sa kontrolisanim oslobađanjem levodope, kao i istovremena primena sa entakaponom nije efikasna u prevenciji motornih komplikacija terapije. (nivo A). Amantadin ili antiholinergici (nivo B) (blag simptomatski efekat)

Tabela 3. Praktične preporuke za prilagođavanje terapije kod bolesnika u ranim stadijumima bolesti sa nezadovoljavajućom kontrolom simptoma parkinsonizma, a bez motornih komplikacija

Bolesnici koji nisu na dopaminergičkoj terapiji
Ukoliko je terapija započeta inhibitorima MAO, antiholinergicima, amantadinom ili kombinacijom ovih lekova, predlaže se zapocinjanje terapije levodopom ili ADR (princip dobre kliničke prakse).
Bolesnici na dopaminergičkoj terapiji
Na terapiji ADR Povećanje doze ADR (princip dobre kliničke prakse) Zamena drugim preparatom ADR (nivo C) Dodavanje levodope (princip dobre kliničke prakse) Na terapiji levodopom Povećanje doze levodope (princip dobre kliničke prakse) Dodavanje ADR (princip dobre kliničke prakse) Dodavanje inhibitora KOMT (princip dobre kliničke prakse)
Bolesnici kod kojih kliničkom slikom dominira onesposobljavajući tremor
Antiholinergici (princip dobre kliničke prakse kod osoba mlađih od 60 godina. Kod bolesnika starijih od 65 godina se ne preporučuje primena obe grupe lekova) Klozapin (nivo B) Blokatori beta-adrenergičkih receptora (propranolol)

Tabela 4. Preporuke za lečenje motornih komplikacija u PB

<p>Motorne fluktuacije</p> <p><i>Wearing-off (akinezija na kraju doze, predvidljivi ON-OFF periodi)</i></p> <p><i>Prilagođavanje doziranja levodope:</i> povećanje pojedinačne doze i/ili povećanje broja pojedinačnih doza može skratiti ili ublažiti težinu akinezije na kraju doze (princip dobre kliničke prakse)</p> <p><i>Dodavanje Inhibitora KOMT ili MAO-B:</i> nema podataka koji bi precizirali koji od ove dve vrste lekova bi bio prvi terapijski izbor— oba skraćuju OFF vreme za 45-90 minuta/dan. <i>Tolkapon</i>, je efikasniji od entakapona, ali zbog potencijalnog hepatoksičnog dejstva, preporučuje se samo kod bolesnika kod kojih su iscrpljene druge terapijske mogućnosti.</p> <p><i>Dodavanje ADR:</i> ne-ergot preparati imaju prednost nad bromokriptinom. ADR skraćuju OFF vreme. Nijedan specifični preparat se nije pokazao superiornijim, ali promena jednog ADR drugim, može biti korisna (nivo B/C).</p> <p><i>Levodopa sa produženim dejstvom:</i> može poboljšati wearing-off (nivo C) i skratiti periode noćne akinezije (princip dobre kliničke prakse).</p> <p><i>Dodavanje amantadina/antiholinergika:</i> antiholinergici (kod mlađih bolesnika) ili amantadin mogu popraviti simptome wearing-offa (princip dobre kliničke prakse).</p>
<p>Diskinezije („vršne“/“peak of dose“)</p> <p><i>Smanje doze levodope, uz rizik od pogoršanja OFF fenomena.</i> Pogoršanje OFF fenomena se može prevazići povećanjem broja doza levodope (skraćenje interdoznog intervala) ili dodavanje ADR (nivo C).</p> <p><i>Smanjenje/obustava terapije inhibitorima MAO-B i KOMT</i> (princip dobre kliničke prakse) uz povećanje rizika za pogoršanje wearing-off fenomena.</p> <p>Dodavanje amantadina (nivo A) (200–400 mg/dan)</p> <p><i>Dodavanje atipičnog antipsihotika, klozapina (nivo C) ili kvetiapiona (nivo C).</i> Klozapin može dovesti u retkim slučajevima do potencijalno teških neželjenih dejstava (agranulocitoza, miokradititis) (princip dobre kliničke prakse).</p> <p><i>Intrajejulina primena levodope</i> (nivo C).</p>
<p>Off periodi i rana jutarnja distonija</p> <p><i>Strategije za waring-off se mogu primeniti (princip dobre kliničke prakse)</i></p> <p><i>Dopunska doza levodope ili ADR tokom noći može biti od pomoći</i> (princip dobre kliničke prakse)</p> <p><i>Botulinski toksin za ranu jutranju distoniju može biti od pomoći</i> (princip dobre kliničke prakse)</p>

Tabela 5. Lekovi koji se koriste u terapiji G20-G22

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Trajanje terapije
G20, G21, G22	levodopa, benzerazid	Tablete 250 mg (200 mg + 50 mg)	Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom
G20, G21, G22	amantadin-sulfat	Tablete 100 mg	Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom
	bromokriptin	Tablete 2.5 mg	Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom
G20, G21, G22	ropinirol	Tablete sa proizvedenim oslobađanjem po 0,25 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 5 mg, 8 mg	Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom
	pramipeksol	Tablete sa proizvedenim oslobađanjem po 0,7 mg, 0,18 mg, 0,25 mg, 0,375 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,5 mg, 3 mg	Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom
G20	rasagilin	Tablete	Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom
G20, G21, G22	entakapon	Tablete	Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom
	klozapin	25 mg, 100 mg	Prema preporuci specijaliste neurologa, psihijatra, neuropsihijatra
Demencija u Parkinsonovoj bolesti (F02.3)	rivastigmin	Kapsula 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg	Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom
		Flaster 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h	Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom
		Flaster	Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom
		Oralni rastvor 120 ml (2 mg / 1 ml)	Doživotna ili do zamene leka drugim preparatom
G20-G22	biperiden	tableta po 2 mg	Prema preporuci specijaliste neurologa, psihijatra, neuropsihijatra

ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR (I63, I64, I69)

A. Lečenje akutnog ishemijskog moždanog udara (I63, I64)

- Intravenska tromboliza
- Antikoagulantna terapija u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara
- Endovaskularne intervencije
- Antiedematozna terapija (hiperosmolarna, dekompresivna hemikraniektomija)
- Lečenje febrilnosti i hipotermija u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara
- Lečenje hipertenzije u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara

1. Intravenska tromboliza

Trombolitička terapija je terapija kojom se postiže rekanalizacija krvnog suda okludiranog trombotičnom masom. Ova terapija obezbeđuje lizu tromba, bez obzira da li je do njegovog formiranja došlo usled tromboze in situ ili se radi o trombu embolijskog porekla iz srca ili sa proksimalnih delova krvnih sudova.

Intravenska trombolitička terapija je za sada jedina dokazana i preporučena terapija akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU), a alteplaza je jedini preparat sa dokazanom efikasnošću i bezbednošću kada se primeni u prvih 4,5 sata od nastanka simptoma moždanog udara.

Alteplaza ili rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (rTPA) vrši razlaganje fibrina koji se stvara prilikom formiranja tromba, dovodi do njegovog rastvaranja i tako omogućava rekanalizaciju krvnog suda.

Neželjeni efekti: Intravenska primena alteplaze u lečenju AIMU povećava rizik od nastanka hemoragijskih komplikacija, od kojih su najozbiljnije intracerebralne hemoragije (ICH). Taj rizik je veći kada se radi o dijabetičarima, viših inicijalnih vrednosti glikemije ili arterijskog pritiska, kod osoba sa leukoarajozom, onih sa teškim neurološkim deficitom ili odloženim vremenom primene alteplaze u odnosu na vreme nastanka moždanog udara.

Doza: U lečenju AIMU preporučena doza alteplaze je 0,9 mg/kg od kojih se 10% daje u IV bolusu, a ostatak u IV infuziji trajanja 60 minuta. Maksimalna doza alteplaze koja se može primeniti je 90 mg.

Indikacije za primenu alteplaze u lečenju AIMU je poznato vreme njegovog nastanka sa terapijskim prozorom kraćim od 3 ili 4,5 sata, neurološki deficit koji se održava i može se izmeriti NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skalom u rasponu od 4 do 25 i odsustvo postojanja intrakranijalne hemoragije što se verifikuje pregledom kompjuterizovanom tomografijom (CT) glave.

Kontraindikacije za primenu intravenske alteplaze su navedene na Tabeli 1.

Tabela 1. Kontraindikacije za primenu intravenske alteplaze u AIMU
<ul style="list-style-type: none">• nepoznato vreme nastanka ili je prošlo više 3-4,5h od nastanka simptoma AIMU• težak neurološki deficit (NIHSS > 25)• intrakranijalna hemoragija na CTu glave• simptomi SAH i kada je CT negativan• primena NMH u prethodnih 48h• PT INR > 1,7 ili produžen aPTT ili trombociti < 100000/mm³• lumbalna punkcija u prethodnih 7 dana• veća operativna intervencija u prethodnih 14 dana• infarkt srca u prethodna tri meseca• AIMU u prethodna tri meseca• intrakranijalna hemoragija bilo kada u životu• održavanje sistolnog AP > 185 mmHg ili dijastolnog AP > 110 mmHg• glikemija < od 2,7 mmol/l ili > 22 mmol/l
SAH subarahnoidalna hemoragija, druge skraćenice su date u tekstu

2. Antikoagulantna terapija

Pored sprečavanja ranog recidiva kod kardioembolijskih AIMU, u ranoj fazi AIMU mogu se primeniti terapijske doze nefrakcionisanog ili niskomolekularnih heparina (NMH) kod selekcionisanih grupa bolesnika kao što su oni sa aortnim ateromima, fuziformnim aneurizmama bazilarne arterije, cervikalnom arterijskom disekcijom, cerebralnom venskom trombozom, definisanih koagulopatija ili kod bolesnika sa prolaznim foramenom ovale ili atrijalnom septalnom aneurizmom kada su udruženi sa postojanjem duboke venske tromboze. (ESO Writing group 2008, Čovićević Šternić i sar. 2011)

Kod bolesnika sa AIMU koji su nepokretni i vezani za postelju postoji veoma visok rizik za nastanak duboke venske tromboze (DVT) paretične noge. Preporučuje se uvođenje parenteralnih antikoagulanasa svim ograničeno pokretnim bolesnicima sa AIMU u prvih 24-48 sati radi prevencije DVT. Za prevenciju DVT kod bolesnika sa AIMU, prednost imaju NMH u odnosu na nefrakcionisani heparin.

Nefrakcionisani heparin. Njegove prednosti u odnosu na NMH su da se njegov antikoagulantni efekat može lakše i brže otkloniti primenom protamina, da se ne izlučuje preko bubrega i da je zato bezbedniji za primenu kod postojanja bubrežne insuficijencije. S druge strane, neželjeni efekti nefrakcionisanog heparina su da češće dovodi do trombocitopenije i da ima varijabilan antikoagulantni efekat koji zahteva monitoring čestim praćenjem aPTT više puta dnevno. (Treatment Guidelines 2011)

Doze. Terapijske doze se kreću oko 16-18 ij/kg/h (~ 1000 ij/h) u kontinuiranoj IV infuziji tako da aPTT bude 60-90 s. Doze za prevenciju DVT su 5000 ij heparina na 8-12h.

Niskomolekularni heparini dominantno deluju inhibirajući faktor Xa. Njihov poluživot je duži i imaju predvidljiv antikoagulantni efekat koji uglavnom ne zahteva monitoring faktora Xa. Na raspolaganju su enoksaparin, nadroparin i dalteparin. (Treatment Guidelines 2011)

Doze. Terapijske doze enoksaparina su oko 1 mg/kg SC na 12h, nadroparina 86 ij/kg SC na 12h, dalteparina 100 ij/kg SC na 12h. Doze za prevenciju DVT su 30 – 40 mg enoksaparina SC 1x1, nadroparina 0,3 – 0,4 ml SC 1x1, dalteparina 2500-5000 ij SC 1x1.

3. Endovaskularne intervencije

Iako se intravenska tromboliza (IVT) danas smatra standardom u terapiji AIMU, ona je daleko od idealne zbog kratkog terapijskog prozora od 4,5 sata i značajno ograničenog rekanalizacionog potencijala kada su u pitanju veliki i srednji cerebralni krvni sudovi. Prednosti endovaskularne tehnike su da imaju duži terapijski prozor (6-24 sata) i značajan rekanalizacioni potencijal. Potpuna ili delimična arterijska rekanalizacija se postiže kod oko 20-40% bolesnika sa AIMU lečenih intravenskom trombolizom i kod 50-90% bolesnika lečenih endovaskularnim tehnikama.

4. Antiedematozna terapija

Edem mozga je moguća komplikacija AIMU koja se javlja u oko 30% bolesnika. Verovatnoća njegovog razvoja je veća što je infarktna lezija veća, kada je istovremeno zahvaćeno više vaskularnih teritorija, kod okluzija unutrašnje karotidne arterije ili postojanja inicijalne febrilnosti.

U lečenju edema mozga kod bolesnika sa AIMU neophodan je niz složenih manipulacija koje pored opštih mera, podrazumevaju medikamentnu terapiju i hirurške intervencije.

Tabela 2. Visok rizik za masivni edem kod okluzije ACM

- Starost 18 – 60 g. i
- NIHSS > 15 za desnu ili NIHSS > 20 za levu hemisferu i
- Jedno od sledećeg:
 - muka ili povraćanje
 - rani CT znaci hipodenziteta u > 50% ACM teritorije ± ACA ili ACP hipodenzitet
 - CT ili cerebralna angiografija – karotidna T okluzija
 - MR DWI volume infarkta > 145 cm³

ACA arterija cerebri anterior, ACP arterija cerebri posterior, MR DWI magnetna rezonanca “diffusion weighted imaging”, druge skraćenice u tekstu

Hiperosmolarna terapija postiže svoj efekat stvaranjem osmotskog gradijenta koji povlači vodu iz tkiva mozga u vaskularni sistem preko intaktne krvno-moždane barijere. Efikasnost ove terapije u lečenju edema mozga kod AIMU nije potvrđena većim randomizovanim kliničkim studijama, ali je u kliničkoj praksi široko rasprostranjena njena upotreba. Cochranova meta analiza nije potvrdila značajan efekat manitola i ne podržava njegovu upotrebu kod svih bolesnika sa AIMU. Ipak, velike opservacione studije su potvrdile da primena manitola kod bolesnika sa velikim teritorijalnim infarktima ima efekat ali privremen. Primena hiperosmolarnih terapija u AIMU se preporučuje u periodu do primene dekompresivne hirurške intervencije kada je ona planirana. Ukoliko dođe do pojave kliničkih ili radioloških znakova masivnog edema mozga, IV manitol je prva linija medikamentozne terapije, a IV hipertoni rastvori natrijuma su verovatno slične efikasnosti.

Manitol se primenjuje u vidu 20% rastvora sa inicijalnim dozama 1-2 gr/kg i narednim dozama 0,25-0,5 gr/kg koje se ponavljaju na svakih 2-6 sati u vidu brze IV infuzije trajanja 15-20 minuta. Maksimalan efekat postiže posle oko 20-40 minuta, a održava se narednih 2-12 sati. Neželjeni efekti manitola su pojava povratnog edema kada se obustavi njegova upotreba, razvoj srčane insuficijencije zbog velikog osmotskog opterećenja, smanjenje intravaskularnog volumena sa hipotenzijom i padom cerebralnog perfuzionog pritiska

zbog značajnog diuretskog efekta, bubrežna insuficijencija, poremećaji elektrolitnog balansa (hiperkalijemija, hipernatremija), pojava hemolize i nekroza tkiva u slučaju ekstraplacije.

5. Lečenje febrilnosti i hipotermija

Snižavanje temperature nosi sa sobom mogućnost boljeg ishoda bolesnika sa AIMU. Preporučuje se upotreba paracetamola u dnevnoj dozi od 4 gr kod bolesnika čija je telesna temperatura $> 37,5^{\circ}\text{C}$.

Paracetamolje jeftin i bezbedan antipiretik koji se dobro podnosi u dozama do 6 gr dnevno, bez značajnih neželjenih efekata a kod bolesnika sa hroničnom jetrinom insuficijencijom treba biti obazriv. Zabeleženo je i da kontinuirana primena doza od 6 gr dnevno tokom dve nedelje može uzrokovati porast arterijskog pritiska kod kardiovaskularnih bolesnika.

Hipotermija je metoda koja povećava sposobnost moždanog tkiva da opstane u uslovima anoksično-ishemijskih oštećenja.

6. Lečenje hipertenzije

Aktuelne preporuke za snižavanje AP u akutnoj fazi IMU date su na Tabeli 3.

Kod bolesnika sa AIMU koji nisu kandidati za trombolitičku terapiju, ciljna vrednost sniženja AP je 15% u prvih 24 sata od nastanka AIMU. Parenteralni lekovi izbora za lečenje hipertenzije u AIMU su *labetalol*, *nikardipin* i *urapidil*, a treba izbegavati nitroglicerol i natrijum nitroprusid zbog njihovog vazodilatatornog efekta.

Tabela 3. Lečenje hipertenzije kod bolesnika sa AIMU

<p>A. Nije indikovana trombolitička terapija</p> <p>Sistolni KP < 220 mmHg ili Dijastolni KP < 120 mmHg ili Srednji KP < 130 mmHg</p> <p>Sistolni KP > 220 mmHg ili Dijastolni KP $121 - 140$ mmHg</p>	<p>Praćenje i kontrola AP, osim ako se ne sumnja ili potvrdi postojanje: diskekcija aorte akutni infarkt miokarda edema pluća hipertenzivna encefalopatija akutna bubrežna insuficijencija Cilj: sniženje AP za 10-15%</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enalapril 5-10 mg ili lizinopril 5-10 mg ili kaptopril 6,25-12,5 mg per os (sažvakati) ▪ Labetalol ¹ 5-20 mg iv, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10 min do max 300 mg ▪ Metoprolol ¹ u nedostatku labetalola – 2-5 mg iv, može se ponavljati na svakih 5 min do max 15 mg ▪ Urapidil 10-50 mg iv, potom nastaviti sa 4-8 mg/h u iv.inf., max 30 mg/h ▪ Dihidralazin 5 mg iv + metoprolol 10 mg iv
<p>B. Indikovana trombolitička terapija</p> <p>Pre trombolize: Sistolni > 185 mmHg Dijastolni > 110 mmHg</p> <p>U toku i posle trombolize: Sistolni > 230 mmHg ili dijastolni 121-140 mmHg</p> <p>Sistolni 180-230 mmHg ili dijastolni 105-120 mmHg</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Labetalol 10-20 mg iv tokom 1-2 min, može se po potrebi još jednom ponoviti ili ▪ Metoprolol u nedostatku labetalola 2-5 mg iv, može se ponavljati na svakih 5 min do max 15 mg <ul style="list-style-type: none"> ▪ Labetalol 10 mg iv tokom 1-2 min, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10 min do max 300 mg ili posle početne bolusne doze nastaviti sa iv.inf. 2-8 mg/min ▪ Ukoliko se KPne može kontrolisati labetalolom razmatrati davanje Na-nitroprusida ▪ Labetalol 10 mg iv tokom 1-2 min, može se ponoviti ili udvostručiti doza na svakih 10-20 min do max 300 mg ili posle početne bolusne doze nastaviti sa iv.inf. 2-8 mg/min

B. Sekundarna prevencija ishemijskog moždanog udara (I63, I64, I69)

1. Antiagregacioni lekovi

Kod bolesnika sa nekardioembolijskim IMU ili tranzitornim ishemijskim atakom (TIA), postoje tri terapijske opcije i sve se mogu smatrati prvim izborom (Tabela 1).

<i>Lek</i>	<i>Mehanizam dejstva</i>	<i>Dnevna doza</i>	<i>Najčešća neželjena dejstva</i>
Acetilsalicilna kiselina	Ireverzibilni COX inhibitor	1 x 100-325 mg	GIT tegobe i krvavljenje
Klopidogrel	Selektivni antagonista ADP receptora	1x 75mg	GIT smetnje
Acetilsalicilna kiselina+dipiridamol	Acetilsalicilna kiselina – COX inhibitor; Dipiridamol - inhibitor trombocitne fosfodiesteraze i adenozin deaminaze	2 x (25 mg Acetilsalicilna kiselinaa + 200mg dipiridamola produženog oslobađanja)	Glavobolja GIT smetnje i krvavljenje

COX – ciklooksigenaza, GIT – gastrointestinalno

Acetilsalicilna kiselina. Acetilsalicilna kiselina uvedena u terapiju rano, 24-48 sati od nastanka AIMU, smanjuje smrtnost i stopu ponavljanja ishemijskog događaja.

Doziranje. Pokazano je da je Acetilsalicilna kiselina u dozi 100-325 mg efikasan isto kao i veće doze.

Neželjena dejstva. U poređenju sa placebom, Acetilsalicilna kiselina povećava rizik za bilo koje veće, gastrointestinalno (GIT) i intrakranijalno krvarenje 1,7-2,1 puta. Radi se o dozno-zavisnom fenomenu, te je upotreba većih doza povezana i sa većim rizikom.

Upozorenja. Prekidanje terapije kod visoko-rizičnih bolesnika može samo po sebi povećati rizik za IMU za 3,4 puta, pri čemu se rekurentni IMU tipično događa 6-10 dana od ukidanja leka, koliko i preživljavaju inhibirani trombociti.

Klopidogrel. Klopidogrel u dnevnoj dozi od 75 mg je u CAPRIE studiji sa kardio- i cerebrovaskularnom bolešću, doveo do značajnog smanjenja apsolutnog rizika za kombinovani ishod definisan kao AIMU, infarkt miokarda ili vaskularna smrt od 0,5%, uz smanjenje RR od 8,7%, u odnosu na 325 mg Acetilsalicilna kiselina dnevno.

Doziranje. 75mg u jednoj dnevnoj dozi.

Neželjena destva. U odnosu na acetilsalicilna kiselina, klopidogrel ređe dovodi do GIT smetnji i krvarenja, mada je pojava kožnih promena i dijareje nešto češća. Postoje dokazi da je klopidogrel efikasniji kod visoko-rizičnih bolesnika (periferna arterijska bolest, simptomatska koronarna bolest i dijabetes)

Acetilsalicilna kiselina plus klopidogrel.

Za većinu bolesnika sa IMU, kombinacija acetilsalicilna kiselina + klopidogrel ne nudi veću zaštitu od rekurentnog IMU i skopčana je sa većim rizikom od sistemskog, GIT i cerebralnog krvarenja). Izuzetak bi mogla biti simptomatska ateroskleroza velikih arterija, jer su studije CARESS i CLAIR pokazale da rana primena dualne antiagregacione terapije klopidogrel + acetilsalicilna kiselina smanjuje broj mikroembolusnih signala detektovanih na transkranijalnom Dopleru u ovih bolesnika. U SAMMPRIS studiji, dualna terapija acetilsalicilna kiselina + klopidogrel u toku 90 dana smanjila je rizik za recidivantni MU i smrtni ishod kod bolesnika sa simptomatskom intrakranijalnom stenozom.

Acetilsalicilna kiselina/dipiridamol. Studije ukazuju da je kombinacija dipiridamol/acetilsalicilna kiselina bar isto toliko efikasna kao sama acetilsalicilna kiselina u sekundarnoj prevenciji MU.

Doziranje. Fiksna kombinacija u tableti koja sadrži 25 mg acetilsalicilne kiseline i 200 mg dipiridamola sa produženim oslobađanjem, dva puta dnevno.

Neželjena dejstva. Glavobolja je čest (do 40%) neželjenih efekat dipiridamola i razlog za promenu terapije, mada se može raditi o prolaznom fenomenu. Moguće su i GIT smetnje i dijareja.

Izbor antiagregacionog leka.

Izbor leka zasniva se na relativnoj efikasnosti, bezbednosti, ceni, osobinama i preferencama bolesnika. Rizik GIT krvarenja, ali i drugih obilnih krvavljenja je veći sa acetilsalicilnom kiselinom i kombinacijom acetilsalicilna kiselina/dipiridamol u odnosu na klopidogrel. Kod bolesnika koji ne podnose acetilsalicilnu kiselinu zbog alergije, astme ili GIT neželjenih efekata, klopidogrel je adekvatan izbor. Kod bolesnika koji ne tolerišu dipiridamol zbog glavobolje, prigodna je primena acetilsalicilne kiseline ili klopidogrela. Kombinacija acetilsalicilne kiseline plus klopidogrel može biti primerena kod bolesnika sa simptomatskom intrakranijalnom stenozom (primena ograničeno na 90 dana), kao i u kod akutnog koronarnog sindroma ili skorašnjeg vaskularnog stenta.

Rana sekundarna prevencija nakon TIA.

Dualna antiagregaciona terapije ima posebno mesto u ranoj sekundarnoj prevenciji nakon TIA i blažeg IMU. Bolesnici nakon TIA se nalaze u povećanom riziku da u narednih 7 tj. 30 dana da dožive IMU.

2. Antikoagulantna terapija

Varfarin. Primena oralne antikoagulantne (OAK) terapije sa ciljnom INR vrednošću od 2,5 (raspon 2,0-3,0), indikovana je nakon AIMU udruženog sa AF, bilo paroksizmalnog ili permanentnog tipa. OAK je indikovana i u sekundarnoj prevenciji IMU kod bolesnika sa mehaničkom prostetičkom valvulom (INR 2,5-3,5), akutnim infarktom miokarda komplikovanog muralnim trombom u levoj komori, sa teškom kardiomiopatijom, ali i nakon MU usled ateroma luka aorte, arterijske disekcije, dokazanih koagulopatija, cerebralne venske tromboze i dr.

Efikasnost OAK značajno pada ako je INR < 2, dok INR > 4 povećava rizik ozbiljnog krvarenja. Nažalost, ne postoje podaci o tome koje je optimalno vreme za započinjenje OAK u bolesnika sa AF nakon što su doživeli AIMU ili TIA.

Neželjeni efekti varfarina. Pojačana sklonost krvarenjima. Rizik povećavaju: INR > 4, uzrast preko 65 godina, oscilacije INR-a, anamneza o GIT krvarenju, hipertenzija, cerebrovaskularna bolest, anemija, maligniteti, trauma, bubrežna insuficijencija, upotreba nekih lekova, dugotrajna terapija varfarinom. Ipak, sa godišnjom stopom velikih krvarenja od 1-2% i apsolutnim porastom stope intrakranijalnih krvarenja od oko 0,2%, prednosti varfarina svakako premašuju rizik njegove upotrebe.

Upozorenja. Postoje značajne individualne varijabilnosti u dozi varfarina koja je potrebna za postizanje terapijskog efekta (INR). Lek stupa u značajne interakcije ne samo sa brojnim drugim lekovima već i hranom te se preporučuje izbegavanje namirnica bogatih vitaminom K (zeleno povrće).

3. Statini

Terapija atorvastatinom u dozi od 80 mg dnevno redukuje učestalost ponovljenog AIMU. Takođe je pokazano da simvastatin u dozi od 40 mg dnevno smanjuje učestalost vaskularnih događaja kod bolesnika sa prethodnim MU i učestalost AIMU kod bolesnika sa drugim vaskularnim bolestima. Kod bolesnika koji su već na statinu, ukidanje tog leka u akutnoj fazi IMU može biti udruženo sa povećanim rizikom za smrtni ishod i funkcionalnu zavisnost.

U ranoj sekundarnoj prevenciji nakon TIA ili blagog MU, atorvastatin može da se koristiti u dozi od 80 mg/dan, a simvastatin u dozi 40 mg/dan mesec dana, nakon čega se doza posle mesec dana smanjuje. Uvođenje statinske terapije posle AIMU se savetuje u prvih 48 sati.

Neželjena dejstva statina. Pauzirati ili potopuno prekinuti davanje leka ukoliko bolesnik razvije miopatiju, bubrežnu insuficijenciju ili skok transaminaza >3 puta. Uraditi hepatogram pre započinjanja lečenja i pratiti ga posle uvođenja statina zbog izveštaja o fatalnom i nefatalnom popuštanju jetre.

Upozorenja. Nedavno je pokazano da statini ne povećavaju stopu intrakranijalnog krvavljenja.

POSLEDICE MOŽDANOG UDARA (I69, G81)

Među najčešćim komplikacijama odnosno sekvelama moždanog udara spadaju:

- Kognitivni poremećaji (vaskularno kognitivno oštećenje, delirijum)
- Posledice na ekstremitetima (bolno rame, spasticitet)
- Poremećaji kontrole sfinktera
- Afektivni poremećaji (depresija)

1. Kognitivni poremećaji

Vaskularno kognitivno oštećenje. Lekovi koji se koriste u lečenju vaskularnog kognitivnog oštećenja računajući slučajeve koji ispunjavaju kriterijume demencije, svode se na sekundarnu prevenciju moždanog udara, jer ni jedan od lekova koji su registrovani za lečenje degenerativne demencije nisu registrovani za lečenje vaskularnog kognitivnog oštećenja.

Delirijum posle moždanog udara je relativno česta komplikacija koja se značajno učestalije javlja kod starijih bolesnika. Lekovi koji se koriste u lečenju delirijuma posle moždanog udara prikazani su na Tabeli 1.

Tabela 1. Lekovi za lečenje delirijuma posle moždanog udara			
Lek	Doze i način administracije	Neželjena dejstva	Kontraindikacije
Haloperidol	2-4 mg P.O. dva do tri puta dnevno	Leukopenija, agitacija, insomnija, ekstrapiramidni sindrom, glavobolja, hipotenzija, opstipacija, raš, depresija, tardivne diskinezije	Koma, Parkinsonova bolest, lezije bazalnih ganglija, akutni infarkt miokarda, srčana dekompenzacija, značajno produženje QT intervala
Florpromazin	75-150 mg dnevno P.O. podeljeno u dve ili tri dnevne doze	Suvoća usta, insomnija, agitacija, hipotenzija, distonija, parkinsonizam, leukopenija	Koma, ozbiljna kardiovaskularna oboljenja, depresija koštane srži, presoetljivost na lek
Lorazepam	1-3mg P.O. u 2-3 dnevne doze	Alergije, hipotenzija, sedacija, depresija disanja, malaksalost	Miastenija gravis, teška respiratorna ili insuficijencija jetre

2. Lečenje posledica moždanog udara na ekstremitetima

Sindrom bolnog ramena i kompleksni regionalni bolni sindrom. Sindrom bolnog ramena nastaje kao posledica hemiplegije/hemipareze nakon moždanog udara. Javlja se sa učestalošću od 48-85% i može biti uzrok značajne onesposobljenosti. Obično se javlja 2-3 meseca nakon moždanog udara.

Kompleksni regionalni bolni sindrom tip I se javlja kao posledica hemiplegije nakon moždanog udara, a nosi naziv i refleksna simpatička distrofija. Ključnu ulogu u lečenju ove dve česte posledice moždanog udara imaju metode fizikalne terapije.

Centralni neuropatski bol. Centralni neuropatski bol nastaje kao direktna posledica lezije somatosenzornog sistema, odnosno spinotalamičkih puteva. Pacijenti obično imaju konstantan bol ali se mogu javiti i bolni paroksizmi, bol izazvan različitim stimulusima (provocirani bol) i alodonija. Po karakteristikama je intenzivan, prisutan najveći deo vremena i iscrpljujući, a kvaliteti bola koji pacijenti najčešće doživljavaju su paljenje, žarenje, bockanje i pritisak. Centralni neuropatski bol se može javiti neposredno po nastanku moždanog udara ali i odloženo, nedeljama, mesecima pa čak i godinama nakon moždanog udara.

Lekovi koji se koriste u lečenju bolnih sindroma dati su na Tabeli 2.

Tabela 2. Lekovi koji se koriste u lečenju bolnih sindroma (sindrom bolnog ramena, kompleksni regionalni bolni sindrom, centralni neuropatski bol)

Lek	Doze i način administracije	Neželjena dejstva	Kontraindikacije
Toksin clostridium botulinum tip A¹	300-500 IJ I.M. u m. pectoralis major i/ili m. biceps brachii	Bol na mestu injekcije, lokalna slabost, prolazni problem sa gutanjem	Miastenija gravis, trudnoća, dojenje, preosetljivost na toksin
Prednizon	40 mg oralno tokom mesec dana, uz postepenu redukciju doze	Povećanje apetita, nesanica, gastritis, uzmenirenost, hiperglikemija, hipertenzija, vrtoglavica, otoci	Sistemska infekcija, preosetljivost na lek, akutni peptički ulkus, skorašnja primena virusih vakcina, teška šećerna bolest i neregulisana hipertenzija, glaukom, teška osteoporoza
Acetaminofen /Paracetamol³	1000-2000mg dnevno P.O. u 2-3 dnevne doze	Alergijske reakcije, trombocitopenija	Preosetljivost na aktivnu supstancu, teška oštećenja jetre
Gabapentin²	900-3000 mg dnevno P.O. u 3 dnevne doze, početi sa 300 mg na dan i postepeno povećavati za 300mg na 3-5 dana	Virusne infekcije, leukopenija, pospanost, vrtoglavica, glavobolja, umor, groznica	Preosetljivost na aktivnu supstancu
Tizanidin	8-2 4mg dnevno P.O. u 2-3 dnevne doze	Sedacija, vrtoglavica, hipotenzija, hepatotoksičnost	Miastenija gravis, trudnoća, dojenje
Amitriptilin	50-150mg dnevno, početi sa 25mg uveče i postepeno povećavati za 10-25mg na 3-5 dana	sedacija, padovi, poremećaj akomodacije, suvoća usta, retencija urina, opstipacija, ortostatska hipotenzija	Poremećaji srčanog ritma uključujući i blokove provođenja
Karbamazepin	400-800mg dnevno, početi sa 2x100mg i povećavati za 100g na nekoliko dana	vrtoglavica, mučnina, povraćanje, poremećaj vida, nistagmus, ataksija, hiponatrijemija, reakcije preosetljivosti, interakcije sa brojnim lekovima	Alergija na aktivnu supstancu
Pregabalin²	150-600mg dnevno podeljeno u 2-3 doze, postepeno povećavanje doze, početi sa 150mg dnevno	Povećanje apetita, sedacija, nesanica, vrtoglavica, povraćanje, suvoća usta, opstipacija, ataksija, erektilna	Alergija na aktivnu supstancu, trudnoća, dojenje

		disfunkcija	
Tramadol	150-300mg dnevno, početi sa 50mg uveče per os, sa postepenim povećavanjem doze	sedacija, mučnina, povraćanje, reakcije preosetljivosti na lek	Akutna i hronična respiratorna insuficijencija, feohromocitom, koma, akutni abdomen, povišen intrakranijalni pritisak

¹ Postapopleksična distonija šake, ruke i stopala. (G81.8, G83.1, G83.2) (STACIONARNO)

² Neuropatski bol (G50; G51; G53 - G63) u vezi sa I63, I69

³ Sirup za osobe sa poremećenim aktom gutanja

Spasticitet posle moždanog udara dovodi do pojave bola, ankiloze, retrakcije tetiva ili pogoršanja mišićne slabosti što limitira potencijalni uspeh rehabilitacione terapije. Takođe pogoršava kvalitet života i dnevne aktivnosti. Nefarmakološke mere lečenja podrazumevaju fizikalnu terapiju, primenu ortoza ili transkutane električne nervne stimulacije. Farmakološke mere za lečenje spasticiteta posle moždanog udara su prikazane na Tabeli 3.

Tabela 3. Lekovi za lečenje spasticiteta

Lek	Doze i način administracije	Neželjena dejstva	Kontraindikacije
Diazepam	5-20 mg P.O. tri puta na dan	Sedacija, slabost, hipotenzija, konfuzija, depresija, ataksija, gastrointestinalni neželjeni efekti	Miastenija gravis, trudnoća, dojenje, respiratorna insuficijencija, sleep-apnea sindrom
Klonazepam	0.5-1.0 mg P.O. jednom dnevno pred spavanje	Sedacija, slabost, hipotenzija, konfuzija, depresija, ataksija, poremećaji pamćenja	Miastenija gravis, trudnoća, dojenje
Tizanidin	8-36 mg dnevno P.O. u 2-3 doze	Sedacija, vrtoglavica, hipotenzija, hepatotoksičnost	Miastenija gravis, trudnoća, dojenje
toksin clostridium botulinum tip A ¹	10-15 IJ/kg, injekcije regionalno	Bol na mestu injekcije, lokalna slabost	Miastenija gravis, trudnoća, dojenje

¹ Postapopleksična distonija šake, ruke i stopala. (G81.8, G83.1, G83.2) (STACIONARNO)

3. Poremećaji kontrole sfinktera

Poremećaji kontrole sfinktera se javljaju kod 10-20% pacijenata nakon moždanog udara i češći su kod pacijenata koji imaju izolovanu ili udruženu bolest malih krvnih sudova mozga. Kod pacijenata sa ovim problemima nakon moždanog udara neophodno je pre svega isključiti udruženu urinarnu infekciju. Nefarmakološke mere podrazumevaju higijensko-dijetetski režim (smanjena upotreba kofeina i tečnosti kada je to moguće, trening bešike i mišića poda karlice, planiranje termina mokrenja odnosno povećanje razmaka između mokrenja) i dr.

Lekovi koji se koriste u lečenju inkontinencije i sindroma hiperaktivne bešike prikazani su na Tabeli 4.

Tabela 4. Lekovi za lečenje inkontinencije i hiperaktivne beške

Lek	Doze i način administracije	Neželjena dejstva	Kontraindikacije
Tolterodin ⁴	1-2 mg P.O. dva puta dnevno	Nema značajnije	Miastenija gravis, urinarna retencija, glaukom, ileus
Solifenacin ⁴	5-10 mg P.O. jednom dnevno	Suvoća usta i očiju, zamagljen vid, opstipacija	Glaukom, produženje QT intervala, urinarna i gastrična retencija

⁴ Iritabilna beška (N39.4) i Urinarna inkontinencija (N39.3) u vezi sa I63, I69

4. Afektivni poremećaji

Depresija se javlja često posle moždanog udara prema studijama učestalost se kreće od 20-50%. Najviša incidenca je u prvom mesecu posle moždanog udara. Faktori rizika za razvoj depresije posle moždanog udara su ženski pol, ranija anamneza depresije ili neke druge psihijatrijske bolesti, težina funkcionalnog deficita, kognitivna deterioracija. Od nefarmakoloških mera se koriste kognitivno-bihejvioralna terapija, transkranijalna magnetna stimulacija, psihosocijalno-bihejvioralna terapija, okupaciono-radna terapija, kao i muziko i logopedska terapija.

Farmakološka terapija depresije posle moždanog udara prikazana je na Tabeli 5.

Tabela 5. Lekovi za lečenje depresije posle moždanog udara			
Lek	Doze i način administracije	Neželjena dejstva	Kontraindikacije
Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina	Sertralin (50-200 mg dnevno u 1-2 doze); Fluoksetin (20-40 mg dnevno u jednoj dnevnoj dozi ujutru, početi sa 10 mg, postepeno povećavati dozu); Escitalopram (10-20 mg dnevno u jednoj dozi); Paroksetin (10-20 mg dnevno u jednoj dozi ujutru)	Alergije, serotoninski sindrom, gastrointestinalni simptomi, glavobolja, nesаница, vrtoglavica, uznemirenost, hiponatremija	Istovremena primena MAO inhibitora, preosetljivost na aktivnu supstancu
Inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina	Venlafaksin (75-150 mg dnevno P-O. u 1-2 dnevne doze);	arterijska hipertenzija, mučnina, poremećaj libida, EKG promene, hiponatrijemija, uznemirenost, poremećaji gastrointestinalnog trakta	Istovremena primena MAO inhibitora, preosetljivost na lek

5. Epilepsija posle moždanog udara

Lečenje epilepsije i izbor antiepileptika se sprovodi prema terapijskim protokolima za lečenje epilepsije. Svi lekovi registrovani za lečenje epilepsije (G40, G41), mogu se propisivati prema terapijskim protokolima za lečenje epilepsije i pacijentima koji epilepsiju imaju kao posledicu moždanog udara.

U tom slučaju je potrebno šifrirati obe dijagnostičke kategorije (G40, G41) u vezi sa I63, I69.

NESTABILNOST I VRTOGLAVICA R42

Vrtoglavica je čest simptom bolesti različite etiologije, a nastaje zbog oštećenja u unutrašnjem uvu, moždanom stablu i malom mozgu, ili je psihogenog porekla. Posle glavobolje, ovo je najzastupljeniji simptom zbog koga se bolesnici javljaju u neurološke ambulante. Lečenje vertiga usled perifernih lezija je u domenu ORL specijaliste, a centralnih u domenu neurologa.

Lečenje perifernog vertiga:

1. Benigni paroksizmalni pozicioni vertigo (BPPV)

BPPV je posledica nakupljanja kalcijuma u semicirkularnim kanalima. Odlikuje se vrtoglavicom prilikom naglih pokreta glave koju bolesnik opisuje kao osećaj okretanja okoline. BPPV traje par sekundi do jednog minuta i najčešće spontano prolazi. Kod bolesnika sa izraženim tegobama mučnine i povraćanja, preporučuje se **metoklopramid** 10mg intravenski u bolusu ili infuziji fiziološkog rastvora, ili intramuskularno. Lek se može ponoviti na 6-8h tokom prva tri dana. Najčešći neželjeni efekti lek su tardivne diskinezije i akatizija ili suvoća usta, iritabilnost, dezorijentacija, opstipacija. Interventne procedure u lečenju BPP se mogu primenjivati ali uz konsultaciju sa ORL specijalistom.

2. Neuritis vestibularisa

Akutni početak vrtoglavice koji bolesnici opisuju kao iluziju pokreta, odnosno osećaj okretanje predmeta oko sebe ili sebe u prostoru naziva se vestibularni neuritis (neuronitis, labirintitis, neurolabirintitis ili unilateralna vestibulopatija). Lečenje vestibularnog neuritisa je simptomatsko i specifično.

Simptomatska terapija. Ova terapija je usmerena lečenju vrtoglavice, mučnine i povraćanja u prva tri dana kada su tegobe najizraženije. Kod izraženog povraćanja primenjuje se parenteralna terapija metoklopramidom.

Metoklopramid 10mg intravenski u bolus ili infuziji, intramuskularno ili oralno se može ponoviti na 6-8h na dan. Neželjeni efekti i kontraindikacije ovog leka su prethodno navedeni.

Antihistaminici imaju sedativno delovanje čime utiču na smanjenje anksioznosti bolesnika.

Antiholinergici koji deluju na muskarinske receptore, povećavaju toleranciju na pokret i tako imaju značajnu ulogu u lečenju vertiga. **Benzodiazepini**, poredsedativnog efekta, inhibiraju vestibularni odgovor potenciranjem delovanja GABA-e. **B vitamini** u intravenskoj infuziji se mogu ponoviti 2-3 puta na dan, kao i **rehidracija** fiziološkim rasvorom ili 5% glikozom da bi se nadoknadila tečnosti izgubljena povraćanjem.

Specifična terapija prikazana u Tabeli 1.

Tabela 1. Lekovi koji se primenjuju za specifično lečenje vestibularnog neuritis

Lek	Doza I put primene leka	Uobičajena dnevna doza	Najčešći neželjeni efekti
Metilprednizolon	100mg intravenska infuzija	1 put na dan	gastrointestinalne tegobe, porast glikemije, porast arterijskog pritiska, edemi
Prednizon	60mg oralno	1 put na dan	gastrointestinalne tegobe, porast glikemije, porast arterijskog pritiska, edemi

Kortikosteroidi deluju antiinflamatorno i antiedematozno. Preporučuje se **metilprednizolon** 100 mg dnevno u intravenskoj infuziji tokom prva tri dana bolesti, uz redukciju doze na treći dan za po 20mg do isključivanja leka. Može se primeniti i **prednizon**, oralno ili se kombinovati intravenska i oralna terapija. Kortikosteroidi se primenjuju uz gastroprotektivnu terapiju i kontrolu kalijemije, a kontraindikovani su kod bolesnika sa nekontrolisanom hipertenzijom ili diabetes mellitus-om, peptičkim ulkusom, osteoporozom, infekcijom, tuberkulozom, poremećajem funkcije jetre.

3. Bilateralno oštećenje vestibularisa

Kod oštećenja oba labirinta javlja se poremećaj ravnoteže koji se ispoljava kao ataksija hoda i oscilopsija sa pokretanjem glave.. Ovaj poremećaj najčešće nastaje delovanjem ototoksičnih lekova (gentamicin), kod cereberalne degeneracije, meningitisa, autoimunih bolesti, neuropatija, tumora, vestibularnih neuritisa i različitih otoloških bolesti.

4. Menierova bolest

Ovo je hronična bolest koja se odlikuje intermitentnim epizodama vrtoglavice koja traje minutima ili satima, a udružena je sa tinitusom i oslabljenim sluhom koji može dovesti do gluvoće usled poremećaja mikrocirkulacije u labirintu. Pretpostavlja se da je uzrok Menierove bolesti endolimfni hidrops, dok je patogeneza multifaktorijalna. Bolest se leči od strane ORL specijaliste.

Fobični posturalni vertigo

U osnovi ove bolesti se nalaze različiti psihički poremećaji, depresija i anksioznost. Fobična posturalna vrtoglavica je druga najčešća dijagnoza vrtoglavice. Pacijenti se najčešće žale na posturalnu vrtoglavicu koju opisuju kao njihanje ili zanošenje, nestabilnost u hodu. Nakon isključivanja drugih uzroka vrtoglavice, lečenje se usmerava na strah bolesnika, psihoedukativnu terapiju i razgovor sa psihologom ili psihijatrom. Ukoliko je potrebna farmakoterapija, za lečenje depresije u ovoj bolesti se preporučuju selektivni inhibitori preuzimanja serotonina koji se primenjuju jednom ili dva puta u toku dana (nikada uveče), kao što su **paroksetin** 10mg, **sertralin** 50mg. Neželjeni efekti ove klase lekova su anksioznost, insomnija, gastrointestinalne smetnje, smanjen libido i seksualna disfunkcija. Primena paroksetina se ne preporučuje u trudnoći. Zbog mogućeg vitalno ugrožavajućeg serotoninškog sindroma izbegavati hranu koja sadrži tiramin (zreli sirevi ili crno vino), kao i lekove sa efektom na serotonin (inhibitori MAO ili triptani). Međutim, neželjeni efekti su retki. Za terapiju anksioznosti kod ovih bolesnika preporučuju se benzodiazepini kao što su **diazepam** 2-30 mg, **bromazepam** 1,5-9 mg, **lorazepam** 1- 7,5 mg, primenjeni u malim dozama 2-3 puta na dan (Tabela 2).

Tabela 2. Lekovi koji se daju u terapiji fobičnog vertiga

Lek	Doza i put primene leka	Uobičajena dnevna doza	Najčešći neželjeni efekti
Paroksetin	10mg, oralno	1-2 puta na dan	Anksioznost, insomnija, gastrointestinalne smetnje
Sertralin	50mg, oralno	1-2 puta na dan	Anksioznost, insomnija, gastrointestinalne smetnje
Diazepam	2-10mg, oralno	2-3 puta na dan	Pospanost, smanjenje pažnje i koncentracije
Bromazepam	1,5-3mg, oralno	2-3 puta na dan	Pospanost, smanjenje pažnje i koncentracije
Lorazepam	1-2,5mg, oralno	2-3 puta na dan	Pospanost, smanjenje pažnje i koncentracije

Lečenje nestabilnosti i vrtoglavice izazvanih bolestima centralnog nervnog sistema

Najčešće uzroci centralnog vertiga su migrena, moždani udar u regiji moždanog stabla ili cerebeluma, multipla skleroza i tumori akustičkog nerva. Vrtoglavica može da bude deo kliničke prezentacije ataka migrene ili neželjeni efekat lekova koji se primenjuju za lečenje ataka migrene (triptani, profilaktička terapija, blokatori beta-adrenergičkih receptora ili kalcijumovih kanala). Za detaljnije podatke videti protokol za dijagnoze R51 i G44.

U slučaju moždanog udara, primenjuju se antiemetici i terapija akutnog moždanog udara uz postulate sekundarne prevencije moždanog udara. Za detaljnije podatke videti protokole za dijagnoze I63 i I64.

Ukoliko se vrtoglavica javi u sklopu multiple skleroze, primenjuju se antiemetici i principi lečenja osnovne bolesti (protokol za dijagnozu G35).

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
R42	metoklopramid	tablete, ampule	10mg na 6-8h	3 dana
	diazepam	tablete, ampule	10mg na 6-8h	3-7 dana
	lorazepam	Tablet	1-2,5mg na 8-12h	3-7 dana
	metilprednololon	infuziona i.v. terapija	100mg	3-5 dana
	prednizon	tablete	20-60mg	3-5 dana
	paroksetin	tablete	10mg 1-2 doze	minimum 3 meseca
	sertralin	tablete	50mg 1-2 doze	minimum 3 meseca

GLAVOBOLJE R 51 CEPHALALGIA G45 CEPHALALGIAE ALIAE

Glavobolja je jedan od najčešćih razloga za obraćanje lekaru za pomoć. Bez obzira na široku lepezu sistemskih bolesti i bolesti mozga čiji je simptom glavobolja, terapija bola se sprovodi bez odlaganja i istovremeno sa dijagnostičkim postupkom. U Tabeli 1 su navedeni lekovi koji se preporučuju u terapiji glavobolje u uslovima hitne i terenske službe, a koji se nalaze na Listi lekova koji se izdaju na teret Fonda zdravstvenog osiguranja (u daljem tekstu Lista lekova Fonda).

Tabela 1. Lekovi sa Liste lekova Fonda za terapiju glavobolje u uslovima hitne medicinske službe

Lek	Doza (mg) i put primene leka	Najčešći neželjeni efekti pri jednokratnoj primeni
Paracetamol	1000 iv.inf*	hepatotoksičnost i nefrotoksičnost
Diklofenak	75 im	gastrointestinalne smetnje, krvarenje
Ketoprofen	100 im, 60 + 30 (posle 8h) iv	gastrointestinalne smetnje, krvarenje
Metamizol	1000 iv	agranulocitoza, hipotenzija
Metoklopramid	0,1 mg/kg TT** im, iv, sc	diskinzije, uznemirenost
Hlorpromazin	0,1 mg/kg TT** im, 12,5-37,5 iv	diskinzije, uznemirenost
Morfin-hidrochlorid	20 mg/ml sc, im, iv	sedacija, mučnina
Tramadol-hlorid	50-100 sc, im, iv, iv.inf	sedacija, mučnina
Petidin hlorid	25-100 sc ili im, 25-50 mg sporo iv.	sedacija, mučnina

* bočica sadrži 100 ml rastvora u kome se nalazi 10 mg paracetamola po 1 ml rastvora;

**do 3 doze na 24h, im intramuskularno, iv intravenski, sc subkutano, iv.inf. – intravenska infuzija

LEČENJE GLAVOBOLJA DEFINISANE ETIOLOGIJE

Kada se postavi dijagnoza **migrene (G43.0 ili G43.1)**, za terapiju ataka se kao lekovi prvog izbora preporučuju NSAIL i triprani. Kod bolesnika sa kontraindikacijama za ove lekove mogu se primeniti Acetilsalicilna kiselina u dozi 500-1000 mg ili paracetamol 1000-1500 mg. Zbog gastrične staze tokom napada migrene koja smanjuje resorpciju lekova, druge formulacije lekova kao što su nazalni sprejevi, supozitorije ili parentaralna terapija su efikasnije od oralnih formulacija. Korisna je primena antiemetika (prokinetika) kao što je metoklopramid ili ranitidin istovremeno sa analgeticima ili triptanima.

Tabela 2. Lekovi sa Liste lekova Fonda za terapiju ataka migrene sa preporučenim dozama

Lek	Doza (mg) i put primene leka	Najčešći neželjeni efekti
Diklofenak	Kao u Tabeli 1.	gastrointestinalni, krvarenje

Metoklopramid	Kao u Tabeli 1	diskinezije, uznemirenost
Sumatriptan	50-100 oralno	simptomi u grudnom košu, mučnina, distalne parestezije, malaksalost

Svi lekovi su efikasniji ako se primene na početku napada migrena, kada je bol još uvek umeren. Neželjeni efekti NSAIL su napred navedeni, a triptana su osećaj mravinjanja, vrtoglavica, pospanost, zamor i osećaj težine, teskobe ili pritiska u grlu ili grudima. Triptani su kontraindikovani kod obolelih od vaskularnih bolesti, nekontrolisane hipertenzije ili postojanja multiplih vaskularnih faktora rizika, naročito šećerne bolesti. Primena ergotamina se danas, zbog multiplih neželjenih efekata, ne preporučuje kao lek prvog izbora u terapiji ataka migrene.

Kod obolelih od migrene sa čestim ili žestokim glavoboljama, kao i onima kod kojih terapija ataka migrene nije efikasna ili je kontraindikovana, preporučuje se preventivna terapija. Lekovi različitih farmakoloških klasa, blokatori beta-adrenergičkih receptora, antiepileptici i antidepressivi efikasno smanjuju učestalost migrenskih napada, a za preostale atake preporučuje ranije navedena terapija ataka migrene. Detaljniji podaci o ovim lekovima se nalaze u odgovarajućim terapijskim protokolima.

Tabela 3. Lekovi sa Liste lekova koji se primenjuju za preventivno lečenje migrene

Lek	Doza (mg)	Najčešći neželjeni efekti
Propranolol	40-240	hipotenzija, bradikardija, bronhospazam
Metoprolol	50-200	hipotenzija, bradikardija, bronhospazam
Amitriptilin	50-150	pospanost, porast telesne težine, suvoća usta, retencija urina

Za terapiju ataka migrene tokom trudnoće, bezbednim se smatraju paracetamol u peroralnoj formi i opiodi. Zbog neonatalnog apstinencijalnog sindroma, česta primena opioda se izbegava pred kraj trudnoće. NSAIL su kontraindikovani u poslednjem trimestru trudnoće. Preventivna terapija migrene se generalno ne preporučuje tokom trudnoće, naročito tokom prvog trimestra.

Kada se postavi dijagnoza **glavobolje tenzionog tipa (G44.2)**, za terapiju ataka glavobolje se preporučuju Acetilsalicilna kiselina, paracetamol i NSAIL, a potrebne doze su, obično, manje od preporučenih za atak migrene. Profilaktička terapija se primenjuje kod pacijenata sa čestim atacima tenzione glavobolje, a preporučuju se lekovi iz grupe antidepressiva kao što su amitriptilin u dozi 30-75 mg, mirtazapin 30 mg i venlafaksin 150 mg čiji su detaljniji podaci navedeni u drugim terapijskim protokolima. Za ove bolesnike se preporučuje komplementarno lečenje sa nefarmakološkim merama, kao što su EMG biofeedback, kognitivno-bihejvioralna terapija, relaksacione tehnike, fizikalna terapija, akupunktura, kao i edukacija bolesnika.

Prekomerna upotreba lekova koji se primenjuju u terapiji ataka migrene ili glavobolje tenzionog tipa može da dovede do hronične glavobolje, što znači one koja se javlja 15 i više dana u mesecu, i ne reaguje na primenu ranije efikasnih lekova. U terapiji **glavobolje prekomerne upotrebe medikamenata (G44.4)** preporučuje se obustava prekomerno korišćenih lekova. Nagla obustava je često zahteva hospitalizaciju i parenteralnu primenu lekova različitih od zloupotrebjenih. Kao preventivna mera za ovu glavobolju savetuje se ograničenje primene lekova terapije ataka migrene na najviše dva puta nedeljno kod osoba koje boluju od migrene ili glavobolje tenzionog tipa.

Kada se postavi dijagnoza **klaster glavobolje (G44.0)**, zbog izuzetno jakog bola, u terapiji ataka se primenjuju lekovi brzog delovanja. U uslovima hitne službe mogu se primeniti **kiseonik** ili **lidokain**. Kiseonik 7-10 L/min tokom 15 min preko maske ili nazalnog katetera u nozdvu na strani bola, bezbedan za primenu i kod trudnica, a jedina kontraindikacija je atelektaza pluća. Rastvor lidokain na tupferu vate se plasira u nozdrvu na strani bola, kao uzredan efekat možese javiti neprijatan ukus u ustima. Preventivna terapija se primenjuje u periodima klaster glavobolje kod obolelih od epizodične forme bolesti gde se preporučuju verapamil u visokim dozama, kortikosteroidi u peroralnoj ili parenteralnoj formi, kao i antiepileptici kao što su valproati i topiramati. Detaljniji podaci o ovim lekovima su navedeni u drugim terapijskim protokolima

Kod obolelih sa dijagnozom **trigeminalne neuralgije (G50)**, može se preporučiti karbamazepin u širokom rasponu doza 200-2000 mg prema potrebama bolesnika. Toksična delovanja karbamazepina su dozno-

zavisna ili idiosinkratska, često neurotoksična i ispoljavaju se vrtoglavicom, mučninom i povraćanjem, pojavom duplih slika, strabizma, nistagmusa i ataksije. Prolazni porast transaminaza i leukopenija tokom prvih nedelja terapije ne zahtevaju obustavu terapije. Retko se opisuje kardiotoksičnost, i to obično kod dece na terapiji makrolidnim antibioticima. Karbamazepin je teratogen. Reakcije preosetljivosti nisu retke i ispoljavaju se kožnom ospom, limfadenopatijom, hepatosplenomegalijom i sindromom koji liči na sistemski lupus eritematosus, a sve ove reakcije zahtevaju obustavu terapije. Zbog indukcije jetrih enzima lekom, neophodno je postepeno podizanje doze. Iz istog razlogu interakcije sa drugim lekovima su brojne: paracetamol, varfarin, triciklične antidepresivi, oralni kontraceptivi, litijum i doksiciklin su smanjenih koncentracije u krvi i ubrzane eliminacije pri istovremenoj primeni sa karbamazepinom. Lekovi kao što su valproati, cimetidin, klaritromicin, eritromicin i loratidin inhibiraju razgradnju karbamazepina i tako povećavaju toksičnost ovog leka. Ukoliko karbamazepin nije efikasan, treba pokušati sa gabapentinom (u dnevnoj dozi do 2400 mg) i pregabalinom (u dnevnoj dozi do 600 mg). Kod obolelih kod kojih farmakološka terapija nije dovoljno efikasna primenjuje se hirurško lečenje.

OTORINOLARINGOLOGIJA

ZAPALJENJE SPOLJAŠNJEG UVA H60

Zapaljenje spoljašnjeg uva se definiše kao difuzna inflamacija spoljašnjeg slušnog hodnika, koja može da zahvati aurikulu i bubnu opnu. Predstavlja jednu od najčešćih infekcija u kliničkoj praksi, a zbog sezonskog javljanja sinonimi su “plivačko uvo” ili “tropsko uvo”.

Najčešći uzročnici su *Pseudomonas aeruginosa* (20-60%) i *Staphylococcus aureus* (10-70%), ali često se radi o polimikrobnoj infekciji. Ostali uzročnici su uglavnom gram-negativni mikroorganizmi (2-3%). Gljivice (*Aspergillus* i *Candida spp.*) su retko uzročnici primarnog zapaljenja spoljašnjeg slušnog hodnika, češće se javljaju posle lokalne ili sistemske primene antibiotičkih lekova.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze i kliničkog pregleda. Karakteristično je sezonsko javljanje oboljenja tokom letnjih meseci kao posledica kupanja u bazenu, jezeru, reci i moru. Pacijenti se obično žale na jak bol u uvu i naglupost. Važno je pitati pacijenta da li je i ranije imao tegobe od strane uva (povremeno curenje sekreta iz uva, naglupost, vrtoglavica i zujanje) jer se može raditi o egzacerbaciji hroničnog zapaljenja srednjeg uva što zahteva pregled specijaliste otorinolaringologije. Kliničkim pregledom se zapaža otok i sekret u spoljašnjem slušnom hodniku, a ponekad se zapaljenje može proširiti na aurikulu (perihondritis) i okolna tkiva (limfadenitis) uz poremećaj opšteg stanja (povišena temperatura tela). Posebnu pažnju treba obratiti na starije osobe sa dijabetes melitusom i bolesnike sa imunodeficijencijom jer imaju predispoziciju za nastanak težih formi zapaljenja spoljašnjeg slušnog hodnika (nekrotizirajući ili maligni otitis eksterna). Ukoliko izostane terapijski odgovor ili se pojave otogene komplikacije (paraliza facijalnog nerva) neophodno je pacijenta uputiti otorinolaringologu. *Herpes zoster oticus* (Ramsay Hunt sindrom) uzrokuje intenzivnu otalgiju, pojavu vezikula na spoljašnjem uvu i paralizu facijalnog nerva. Pojava ovog oblika zapaljenja zahteva pregled otorinolaringologa i drugih specijalista (infektologa, neurologa, oftalmologa). Pre ordiniranja terapije preporučuje se uzimanje brisa uva radi otkrivanja uzročnika oboljenja, a dalje lečenje je prema mikrobiološkom nalazu.

Diferencijalno-dijagnostički, potrebno je razlikovati difuzno zapaljenje spoljašnjeg slušnog hodnika od drugih oboljenja uva: akutno i hronično zapaljenje srednjeg uva, furunkul u spoljašnjem slušnom hodniku, kontaktni dermatitis, *herpes zoster oticus*, *otitis externa maligna*.

Inicijalna terapija u lečenju nekomplikovanog zapaljenja spoljašnjeg uva je primena analgoantipiretika i topikalnih preparata u trajanju od 7-10 dana. Sistemska primena antibiotika je indikovana u slučajevima širenja infekcije izvan spoljašnjeg slušnog hodnika na susedne mekotkivne i koštane strukture, kao i kod osoba sa urođenom i stečenom imunodeficijencijom. Komplikovani tok zapaljenja spoljašnjeg uva zahteva pregled specijaliste otorinolaringologa. U terapiji zapaljenja spoljašnjeg uva primenjuju se sledeći lekovi:

- Analgoantipiretici (paracetamol i ibuprofen) [Tabela 1].
- Topikalni preparati (tirotricin + prednizolon + tetrakain hlorid, deksametazon + neomicin, ciprofloksacin, ofloksacin, gentamicin sulfat, betametazon + klotrimazol + gentamicin sulfat, klotrimazol, nistatin) [Tabela 3]. Kod izraženog otoka kože spoljašnjeg slušnog hodnika potrebno je da otorinolaringolog plasira štrajfnu natopljenu topikalnim preparatom. Ukoliko postoji komunikacija spoljašnjeg slušnog hodnika sa srednjim uvom (perforacija bubne opne, implantirana aeraciona cevčica u bubnoj opni) ne primenjuju se kapi koje su potencijalno ototoksične (gentamicin, neomicin).

- Antibiotici iz grupe penicilina (amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline, benzilpenicilin + prokainbenzilpenicilin) [Tabela 5].

- Antibiotici iz grupe cefalosporina I i II generacije (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6].

- Makrolidni antibiotici (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) [Tabela 7].

- Maligni otitis eksterna obavezno zahteva lečenje od strane ORL specijaliste primenom sledećih antibiotičkih lekova:

- cefalosporina III generacije (ceftriakson, cefotaksim, ceftazidim) [Tabela 6],

- linkozamida (klindamicin) [Tabela 8],

- antibiotika iz grupe hinolona (ciprofloksacin) [Tabela 8] samo kod odraslih bolesnika.

NEGNOJNO ZAPALJENJE SREDNJEG UVA H65

Postoji više tipova negnojnog zapaljenja srednjeg uva: akutno zapaljenje srednjeg uva (AZSU), perzistentno zapaljenje srednjeg uva (PZSU), rekurentno akutno zapaljenje srednjeg uva (RAZSU) i hronično serozno zapaljenje srednjeg uva (HSZSU).

AZSU je virusna ili bakterijska infekcija srednjeg uva, koja predstavlja najčešći razlog primene antibiotika kod dece.

Perzistiranje simptoma i znakova AZSU tokom primene terapije antibiotskim lekovima ili relaps oboljenja unutar mesec dana posle završenog lečenja definiše se kao PZSU.

RAZSU podrazumeva tri epizode AZSU tokom šest meseci ili četiri epizode tokom godinu dana sa jednom epizodom AZSU u poslednjih šest meseci.

HSZSU se odnosi na prisustvo seroznog ili mukoznog sekreta u srednjem uvu bez znakova akutne infekcije.

Smatra se da je najveća učestalost AZSU između 6-24. meseca života. Praktično sva deca do 3-4. godine života imaju bar jednu epizodu AZSU. Deca koja borave u kolektivima mogu imati 3-10 epizoda AZSU godišnje. Učestalost AZSU kod odraslih je znatno manja, a klinička slika, dijagnostički i terapijski algoritam su u osnovi isti.

Najčešći uzročnici AZSU su: *Streptococcus pneumoniae* (40-50%), *Haemophilus influenzae* (30-40%) i *Moraxella catarrhalis* (10-15%) .

Dijagnoza AZSU se postavlja na osnovu anamneze i kliničkog pregleda. Kod odojčadi i dece mlađe od dve godine, simptomatologija je često nespecifična (povišena temperatura tela, uznemirenost, razdražljivost, sekrecija iz nosa, kašalj, gubitak apetita, povraćanje, proliv, povlačenje ili trljanje uva). Zbog toga, postavljanje dijagnoze AZSU samo na osnovu simptomatologije obično nije pouzdano. Kod starije dece, adolescenata i odraslih u kliničkoj slici dominira bol u uvu. Definitivnu dijagnozu AZSU postavlja lekar otorinolaringolog na osnovu kliničkog pregleda (otoskopija) i dopunskih ispitivanja (timpanometrija).

Terapijski ciljevi kod AZSU su usmereni ka rezoluciji simptoma i smanjenju recidiva. Kod većine dece sa AZSU (70-90%) dolazi do spontane rezolucije simptoma unutar 7-14 dana. Lečenje AZSU sastoji se iz primene simptomatskih i antibiotskih lekova.

U simptomatskoj terapiji važna je primena analgetika (ibuprofen, paracetamol) [Tabela 1] i dekonjestiva (nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin hlorid, fenilefrin + trimazolin, pseudoefedrin hlorid) [Tabela 2].

Prva terapijska linija uključuje primenu sledećih antibiotskih lekova: penicilin (amoksicilin) [Tabela 5], eventualno cefalosporina (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6] u trajanju od 7-10 dana. U slučaju alergije na penicilin lečenje počinje primenom antibiotika iz grupe makrolida (azitromicin, eritromicin, klaritromicin) [Tabela 7]. Druga terapijska linija antibiotika podrazumeva primenu amoksicilina sa klavulanskom kiselinom [Tabela 5], cefalosporina III generacije peroralno (cefiksim, cefpodoksim) ili parenteralno (ceftriakson, cefotaksim i ceftazidim) [Tabela 6]. Kod intoksicirane dece, izostanka kliničkog odgovora posle primene druge terapijske linije antibiotika i kod pretećih ili već nastalih komplikacija AZSU (mastoiditis) indikovano je hirurško lečenje (paracenteza sa implantacijom aeracione cevčice, mastoidektomija). Kod RAZSU i HSZSU preporučuje se implantacija aeracionih cevčica.

GNOJNO ZAPALJENJE SREDNJEG UVA H66

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) hronično gnojno zapaljenje srednjeg uva (HGZSU) se definiše kao hronična inflamacija srednjeg uva i mastoidne šupljine koja se manifestuje rekurentnom sekrecijom (otorejom) kroz perforaciju na bubnoj opni. Pretpostavlja se da je HGZSU komplikacija akutnog zapaljenja srednjeg uva (AZSU). Kontroverzni su stavovi o tome kada AZSU prelazi u HGZSU. Prema SZO, to je posle 2 nedelje supuracije, dok je prema pojedinim autorima to posle 6 nedelja .

Uzročnici HGZSU se mogu svrstati na aerobne i anaerobne. Aerobni uzročnici su: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* Anaerobni uzročnici su: *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*.

Dijagnoza akutnog gnojnog zapaljenja srednjeg uva (AGZSU) se temelji na anamnezi pojave bola u uvu, povišene temperature tela, sekrecije iz uva i oslabljenog sluha, dok HGZSU odlikuje bezbolna dugotrajna sekrecija iz uva i oslabljen sluh. Preporučuje se mikrobiološki pregled sekreta iz uva (bris uva) pre početka lečenja. Definitivnu dijagnozu gnojnog zapaljenja srednjeg uva (GZSU) postavlja lekar otorinolaringolog na

osnovu kliničkog pregleda (otoskopija) i dopunskih ispitivanja (audiološko-vestibulološki pregled i kompjuterizovana tomografija temoralnih kostiju).

Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti druge uzroke perzistentne sekrecije iz uva: zapaljenje spoljašnjeg uva, strano telo, cerumen ili tumor u spoljašnjem slušnom hodniku.

Lečenje AGZSU se sprovodi primenom analgoantipiretika, dekongestiva i antibiotika (topikalni i sistemski).

Tokom prva dva dana po postavljanju dijagnoze AGZSU veoma je važna primena analgetika (ibuprofen, paracetamol) [Tabela 1] i dekongestiva (nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin hlorid, fenilefrin+trimazolin, pseudoefedrin hlorid) [Tabela 2].

Prva terapijska linija uključuje primenu sledećih antibiotskih lekova: penicilin (amoksicilin) [Tabela 5] , cefalosporini I i II generacije (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6]. U slučaju alergije na penicilin lečenje počinje primenom antibiotika iz grupe makrolida (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) [Tabela 7].

Druga terapijska linija antibiotika podrazumeva primenu amoksicilina sa klavulanskom kiselinom [Tabela 5], cefalosporina III generacije peroralno (cefiksim, cefpodoxim) ili parenteralno (ceftriakson, cefotaksim i ceftazidim) [Tabela 6]. U obzir dolazi primena linkozamida (klindamicin), a kod odraslih osoba antibiotika iz grupe hinolona (ciprofloksacin) [Tabela 8]. Lečenje GZSU antibiotskim lekovima traje 7-14 dana. Kod intoksicirane dece, izostanka kliničkog odgovora posle primene druge terapijske linije antibiotika i kod pretećih ili već nastalih komplikacija AGZSU (mastoiditis) indikovano je hirurško lečenje (paracenteza sa implantacijom aeracione cevčice, mastoidektomija). Lečenje HGZSU je konzervativno (ciprofloksacin i ofloksacin kapi) [Tabela 3] i hirurško .

AKUTNO ZAPALJENJE NOSNOG DELA ŽDRELA J00

Akutni nazofaringitis (prehlada ili nazeb) je akutno zapaljenje nosnog dela ždrela, najčešće virusnog porekla. Najčešći uzročnici prehlade su: rinovirusi (30-80%), humani koronavirusi (oko 15%), virus influenza (10-15%), adenovirusi (5%), virus parainfluence, respiratorni sincicijalni virus i enterovirusi. Infekcija se prenosi kapljičnim putem (aerosol) ili direktnim kontaktom. Česta je pojava prehlade u dečijim kolektivima (vrtići, škole) zbog slabijeg imuniteta dece. Mogući razlozi veće učestalosti obolelih u jesenjim i zimskim mesecima su duži boravak u zatvorenim i neprovetrenim prostorijama i slabiji imunski odgovor obolelog .

Simptomi i znaci akutnog nazofaringitisa obično se javljaju 16 sati posle izlaganja infektivnom uzročniku, a najizraženiji se u periodu od drugog do četvrtog dana. Tipični simptomi i znaci prehlade su sledeći: otežano disanje na nos, sekrecija iz nosa, kašalj, gušobolja, malaksalost, bolovi u mišićima, glavobolja i gubitak apetita. Pojava povišene temperature tela nije uobičajena kod odraslih, ali se može javiti kod odojčadi i dece. Simptomi i znaci akutnog nazofaringitisa uobičajeno traju 7-10 dana, ali se neki od njih mogu zadržati i do 3 nedelje .

U cilju sprečavanja širenja infekcija kapljičnim putem posebna pažnja se poklanja merama prevencije: često pranje ruku sredstvima za higijenu, nošenje maske za lice, upotreba rukavica (medicinski radnici) i unos vitamina C.

Lečenje akutnog nazofaringitisa je simptomatsko i usmereno je na ublažavanje tegoba primenom sledećih lekova :

- Analgoantipiretici (paracetamol, ibuprofen) [Tabela 1],
- Dekongestivi (nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin hlorid, fenilefrin+trimazolin, pseudoefedrin hlorid) [Tabela 2],
- Antibiotici. Primena ovih lekova je opravdana u slučaju sekundarne bakterijske infekcije dokazane mikrobiološkim pregledom uzetog brisa nosa i guše ili kada se javi pogoršanje opšteg stanja obolelog. Najčešće primenjivani lekovi iz grupe antibiotika su: penicilini (amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline i fenoksimetilpenicilin) [Tabela 5], cefalosporini (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6] i makrolidni antibiotici (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) [Tabela 7] .
- Antihistamici. Primena ovih lekova je opravdana u slučaju akutnog nazofaringitisa virusnog porekla jer je pokazano da antihistaminici druge generacije za razliku od prve generacije poseduju i antivirusno dejstvo [Tabela 9]. Iz tog razloga preporučuje se primena desloratadina i levocitirizina kod akutnog nazofaringitisa.

AKUTNO ZAPALJENJE SINUSA J01

Akutno zapaljenje sinusa je akutno zapaljenje sluznice sinusa izazvano virusnim i bakterijskim uzročnicima. Akutni virusni rinosinuzitis (AVRS) obično traje do 10 dana, ali ponekad tegobe mogu trajati i do tri nedelje. AVRS odlikuju sledeći simptomi i znaci: otežano disanje na nos, sekrecija iz nosa, slivanje sekreta iz nazofarinksa niz zadnji zid ždrelna i povišena temperatura tela. Akutni bakterijski rinosinuzitis (ABRS) odlikuju sledeći simptomi i znaci: purulentna sekrecija iz nosa, intezivan bol u predelu paranazalnih šupljina, glavobolja, povišena telesna temperatura (preko 38 C) i povišene vrednosti sedimentacije eritrocita (SE) i "C" reaktivnog proteina (CRP).

Procenjuje se da odrasli imaju 2-5 epizoda AVRS u toku godine, a školska deca 7-10 epizoda godišnje. Oko 0,5-2% virusnih infekcija gornjeg respiratornog trakta se komplikuje bakterijskom infekcijom. Najčešći uzročnici AVRS su: rinovirusi, virus influence i parainfluence, adenovirusi, respiratorni sincicijalni virus i enterovirusi. Najčešći uzročnici ABRS su: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Staphylococcus aureus*.

Dijagnoza akutnog zapaljenja sinusa se postavlja na osnovu gore pomenutih simptoma i znakova, kliničkog pregleda, mikrobiološkog pregleda sekreta nosa i ždrelna, laboratorijskih analiza krvi (kompletna krvna slika, biohemijske analize, SE, CRP), radiografije paranazalnih šupljina, a po potrebi kompjuterizovane tomografije paranazalnih šupljina.

U diferencijalnoj dijagnozi treba misliti na akutni nazofaringitis, alergijski rinitis, odontogena oboljenja i sindrom facijalnog bola.

Pojava oftalmoloških i neuroloških simptoma i znakova kod akutnog rinosinuzitisa može biti posledica razvoja egzokranijalnih i endokranijalnih komplikacija, što zahteva pregled specijaliste otorinolaringologa, oftalmologa i neurologa.

Lečenje kod najvećeg broja pacijenata je simptomatsko primenom sledećih medikamenata :

- Analgoantipiretici (ibuprofen, paracetamol) [Tabela 1],
- Dekongestivi (nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin hlorid, fenilefrin+trimazolin, pseudoefedrin hlorid) [Tabela 2,]
- Sekretolitici (acetilcistein, bromheksin hlorid, karbocistein, ambroksol hlorid) [Tabela 4],
- Antihistamici. Primena ovih lekova je opravdana u slučaju AVRS jer je pokazano da antihistaminici druge generacije za razliku od prve generacije poseduju i antivirusno dejstvo. Iz tog razloga preporučuje se primena desloratadina i levocitirizina u lečenju akutnog rinosinuzitisa [Tabela 9].
- Antibiotici. Kao prva terapijska linija preporučuju se antibiotici iz grupe penicilina (amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline, fenoksimetilpenicilin, benzilpenicilin + prokainbenzilpenicilin) [Tabela 5], antibiotici iz grupe cefalosporina I i II generacije (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6] ili makrolidni antibiotici (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) [Tabela 7]. U slučaju pogoršanja kliničke slike akutnog rinosinuzitisa i pojave komplikacija indikovana je primena antibiotika III generacije cefalosporina (cefiksim, cefpodoksim, ceftriakson, cefotaksim i ceftazidim) [Tabela 6]. Terapija akutnog rinosinuzitisa antibiotskim lekovima traje 7-14 dana.
- Kortikosteroidi (topikalni i sistemski). Intranazalni kortikosteroidi (mometazon furoat, flutikazon furoat, flutikazon propionat i beklometazon) [Tabela 10] se preporučuju u terapiji umerenog akutnog rinosinuzitisa (kao monoterapija) ili izraženog akutnog rinosinuzitisa (u kombinaciji sa peroralnim antibioticima). Ukoliko intranazalni kortikosteroidi kao monoterapija ne dovedu do poboljšanja simptoma posle 14 dana primene, potrebno je pacijenta uputiti specijalisti otorinolaringologu. Oralni kortikosteroidi (prednizon) [Tabela 10] se mogu primeniti u trajanju 3-5 dana kao dopunska terapija oralnim antibioticima u terapiji umerenog do teškog akutnog rinosinuzitisa.

AKUTNO ZAPALJENJE ŽDRELA J02

DEFINICIJA: Akutno zapaljenje ždrela se često koristi kao sinonim za akutni tonzilitis, međutim u stvarnosti postoji čitav spektar oboljenja od akutne inflamacije lokalizovane prvenstveno u krajnicima do akutnog faringitisa koji se odnosi na generalizovanu infekciju celog ždrela .

ETIOLOGIJA: Akutni farigitis može biti primarno virusnog (40 - 60 %) i bakterijskog (5 - 30%) porekla. U oko 30 % slučajeva uzročnik nije izolovan. Beta hemolitički streptokok grupe A (BHSGA) je najčešći uzrok bakterijskog faringitisa. Inkubacioni period oboljenja traje od 1-5 dana. Rizik od zaraze zavisi od virulentnosti patogenog soja, odbrambenih snaga organizma i količine infektivnih čestica. Infekcije bakterijama *Neisseria gonorrhoeae* i *Haemophilus influenzae* nisu tako česte. Infekcije *Corynebacterium diphtheriae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, streptokokom grupe C i G su retke, a infekcije *Corynebacterium haemolyticum* izuzetno retke. Drugi ređi uzročnici faringitisa su *Chlamydia trachomatis* i *Mycoplasma pneumoniae*. U neuobičajene bakterijske uzročnike spadaju *Borrelia species*, *Francisella tularensis* i *Yersinia species*. Drugi mogući ko-patogeni za faringitis kod dece uključuju *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides oralis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium spp.* i *Peptostreptococcus spp.* Virusni uzročnici po redosledu učestalosti su: rinovirus, adenovirus (5%), virus parainfluence, *Coxsackie* virus (manje od 5%), *coronavirus*, *echovirus*, *herpes simplex* virus (manje od 5%), *Epstein-Barr* virus (EBV), *cytomegalovirus* (CMV), virus humane imunodeficijencije (HIV). Još jedan uzrok faringitisa jeste oralna kandidijaza, obično kod pacijenata koji su imunokompromitovani. Nezarazni uzroci odnose se na suv vazduh, postnazalni drip kod alergijskog rinitisa, hemijske povrede, gastroezofagusnu refluksnu bolest (GERB), pušenje, neoplazme i endotrahealnu intubaciju .

PATOFIZIOLOGIJA: Kod infektivnog faringitisa bakterije i virusi mogu direktno da napadnu sluznicu ždrela uzrokujući lokalni inflamacioni odgovor. Rinovirusi uzrokuju iritaciju sluznice farinksa koja je posledica postnazalnog slivanja sekreta. Streptokokne infekcije se odlikuju lokalnom invazijom i oslobađanjem ekstracelularnih toksina i proteaza, pored toga, fragmenti M-proteina pojedinih serotipova BHSGA su slični antigenima srčanog mišića i povezani su sa reumatskom groznicom i posledičnim oštećenjima srčanog zalistka. Akutni glomerulonefritis je posledica taloženja kompleksa antigen-antitelo u glomerulima .

KLINIČKA SLIKA: Razliku između virusne i bakterijske etiologije akutnog zapaljenja ždrela nije uvek moguće napraviti na osnovu kliničkih simptoma i znakova (tonzilarni eksudat, prednja cervikalna limfadenopatija, odsustvo kašlja, eritem ždrela, povišena temperatura tela, bol). Studije su pokazale da klinički nalaz i mikrobiološki nalaz BHSGA u brisu ne koreliraju uvek. Kliničke odlike akutnog faringitisa čiji je uzročnik BHSGA su: uvećani krajnici, eritem ždrela, tonzilarne kripte koje sadrže nekrotični ili purulentni eksudat, petehije mekog nepca, cervikalna limfadenopatija, povišena temperatura tela, skarlatinozna ospa i takozvana „šmirgla ospa“. Akutni faringitis virusnog porekla može biti udružen sa konjunktivitisom (infekcija adenovirusom). Infektivna mononukleoza je tipično eksudativna i povezana s opsežnim lažnim membranama, a herpes angina (*Coxsackie* virus tipa A ili herpes virus) je povezana sa papulo-vezikularnom lezijom. Pojava vezikula na rukama i nogama može biti povezana s *Coxsackie* virusom, a tonzilofaringealne (nepčane) petehije se mogu videti kod infekcija BHSGA i kod infektivne mononukleoze. Tonzilofaringealni eksudat se može videti kod akutnog zapaljenja ždrela izazvanog sledećim uzročnicima: BHSGA, infektivna mononukleoza, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Acinetobacter haemolyticus*, adenovirus i herpes virus. Iz navedenih razloga, nije moguće razlikovati bakterijsku od virusne infekcije samo na osnovu izgleda eksudata. Blaga prednja cervikalna limfadenopatija je uobičajena za streptokoknu infekciju, dok je generalizovana limfadenopatija karakteristična za infektivnu mononukleozu i limfoglandularni sindrom HIV infekcije. Faringitis zajedno sa infekcijom donjih disajnih puteva se javlja kod *Mycoplasma pneumoniae* ili *Chlamydia pneumoniae*, naročito kada je prisutan neproduktivan kašalj .

DIJAGNOZA: Bris ždrela je „zlatni standard“ u dijagnostici BHSGA. Rezultati brisa su visoko senzitivni i specifični za BHSGA ali mogu varirati, što zavisi od tehnike uzorkovanja. Pozitivan nalaz brisa BHSGA čini dijagnozu verovatnom, negativan nalaz brisa ne isključuje prisustvo BHSGA. Postoje slučajevi gde je streptokok izolovan iz zapaljenog ždrela ali nije bilo seroloških dokaza infekcije. Takođe postoji visoka učestalost asimptomatskih kliconoša do 40% za BHSGA. Bakterijska flora na površini tonzila loše korelira sa florom u tonzilarnim kriptama koja je najčešće uzrok infekcije. Simptomi takođe slabo koreliraju sa nalazom brisa kulture ždrela. Brisevi ždrela nisu senzitivni i specifični za serološki potvrđenu infekciju. Briseve ždrela ne treba rutinski raditi kod akutnog zapaljenja ždrela. Povećan broj granulocita u

leukocitarnoj formuli ukazuje na bakterijsku infekciju. Periferni razmaz krvi može pokazati atipične limfocite kod infektivne mononukleoze. Monospot test se koristi kao skrining test za detekciju EBV i senzitan je kod 95% dece (manje od 60% kod odojčadi). Drugi testovi koji se koriste povremeno za skrining gonokokne infekcije koriste toplu Tajer Martin (*Thayer Martin*) ploču, bojenje po Gramu, imunološku tipizaciju streptokoknog izolata, gajenje kulture u specijalnim medijima.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA: Različita oboljenja mogu dati kliničku sliku akutnog zapaljenja ždrela (difterija, gonoreja, reumatska groznica, infektivna mononukleoza, infekcija herpes simpleks virusom, oralna kandidijaza, epiglotitis, traheitis, peritonzilarni apsces, parafaringealni apsces, retrofaringealni apsces i mikoplazma pneumonije). Neinfektivni uzročnici akutnog faringitisa mogu biti endotrahealna intubacija, udisanje čestica dima, zatvoreni izvori grejanja i preterano korišćenje klima uređaja. Druga oboljenja koja treba uzeti u razmatranje su: alergijski rinitis sa postnazalnim slivanjem sekreta, GERB, peritonzilarni celulitis i tumori.

LEČENJE: Terapija akutnog zapaljenja ždrela uključuje primenu analgoantipiretika (paracetamol, ibuprofen) [Tabela 1], kratkotrajnu primenu kortikosteroida tokom 1-2 dana (deksametazon i prednizon) [Tabela 10] i antibiotika u trajanju od 7-10 dana. Lek izbora u lečenju akutnog bakterijskog faringitisa uzrokovanog BHSGA su antibiotski lekovi iz grupe penicilina (fenoksimetilpenicilin i benzilpenicilin) [Tabela 5]. Od drugih antibiotika u lečenju akutnog bakterijskog faringitisa primenjuju se: amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline [Tabela 5], cefalosporini (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6], makrolidi (eritromicin, azitromicin i klaritromicin) [Tabela 7] i linkozamidi (klindamicin) [Tabela 8].

KOMPLIKACIJE: Prema podacima iz SAD, nedovoljno lečena infekcija BHSGA dovodi do čestih komplikacija: reumatske groznice (0,3% nelečenih, 3-5 nedelja posle infekcije) i poststreptokoknog glomerulonefritisa (10-15%). Ove komplikacije nastaju kao posledica širenja infekcije sa sluznice ždrela hematogeno, limfogeno ili direktnim putem. Komplikacije takođe uključuju peritonzilarni apsces, septikemiju, akutno zapaljenje uva (mastoiditis), septični tromboflebitis unutrašnje jugularne vene, lezije obično u plućima izazvane *Fusibacterium necrophorum*, orbitalni miozitis, epiglotitis, rinosinuzitis i pneumoniju. U poslednje vreme pedijatrijski autoimuni neuropsihijatrijski poremećaji i akutni diseminovani encefalomijelitis, koji može da se javi i u odraslom dobu, su prepoznati kao imuno posredovane bolesti povezane sa infekcijom BHSGA. Pogoršanje opšteg stanja pacijenta udruženo sa disfagijom, dehidratacijom i čujnim otežanim disanjem (stridorom) je indikacija za hospitalizaciju.

AKUTNO ZAPALJENJE KRAJNIKA (*Tonsillitis acuta*) J03

DEFINICIJA: Akutni tonzilitis ili angina je akutno zapaljenje palatinalnih tonzila.

Predisponirajući faktori za nastanak akutnog tonzilitisa su:

- genetska konstitucija sa posebnim naglaskom na imunogenetske osobine Valdejerovog (*Waldeyer*) limfatičnog prstena, MALT sistem (*mucosis associated lymphoid tissue* - limfoidno tkivo pridruženo sluznici), lokalni ćelijski i humoralni imunitet;
- prisustvo uzročnika infekcije u vazduhu (kapljične infekcije), kao i stalne infekcije u ustima i bolesnim zubima, rashlađivanje organizma;
- nepravilna ishrana u prvim mesecima života, nedostatak unošenja IgA putem mleka, povišen unos ugljenih hidrata, pothranjena i gojazna deca, dislipoproteinemije;
- uzrast, deca češće obolevaju od svih formi tonzilitisa od odraslih;
- stres, polazak u obdanište i školu;
- „pasivno“ pušenje, slabija fizička aktivnost, loši socio-ekonomski uslovi života

ETIOLOGIJA: Uzročnici akutnog tonzilitisa u predškolskom uzrastu su virusi, a u školskom uzrastu bolest počinje kao primarna virusna infekcija na koju se nadovezuje superinfekcija bakterijama. Najčešći uzročnici oboljenja su virusi (adenovirusi, *influenza*, *parainfluenza*, *coxsackie* virusi), bakterije (beta hemolitički streptokok grupe A - BHSGA, hemofilus influence, pneumokok) i saprofitna flora usne duplje (*streptococcus viridans*, fuziformne bakterije, *neisseria*, stafilokokus, gljivice) u uslovima pada otpornosti organizma.

KLINIČKA SLIKA: U kliničkoj slici akutnog tonzilitisa ispoljavaju se lokalni i opšti simptomi. Lokalni simptomi su: odinofagija, disfagija, otalgija, *fetor ex ore*, *rhinophonia clausa*, *dysarthria*, *trismus*. Opšti simptomi su: visoka telesna temperatura praćena ježom i drhtavicom, opšta slabost i malaksalost, generalizovana mijalgija, cervikalna limfadenopatija. Bolest se razvija u vremenu od nekoliko časova do nekoliko dana, a težina kliničke slike zavisi od virulencije uzročnika zapaljenja, individualne imunološke otpornosti i uzrasta pacijenta. Svaki akutni tonzilitis treba shvatiti kao vrlo ozbiljno oboljenje zbog

mogućnosti nastanka teških komplikacija. Bolest traje od pet do sedam dana. Klinička slika akutnog zapaljenja krajnika je različita kod dece i kod odraslih. Akutni tonzilitis kod dece se retko javlja u uzrastu do treće godine. Kod dece uzrasta od 3-12 godina zapaljenje tonzila je udruženo sa zapaljenjem adenoida (*adenotonsilitis acuta*). Kod osoba uzrasta od 13-18 godina radi se o tipičnim akutnim tonzilitisima tzv. anginama. Akutni tonzilitis kod odraslih se obično manifestuje blažom formom oboljenja u odnosu na kliničku sliku kod dece, a opšte stanje odraslog je manje narušeno (nema izražene dehidracije i neurotoksičnog sindroma). Komplikacije akutnog tonzilitisa kod dece (retrofarinksni apsces) se retko viđaju u odnosu na pojavu komplikacija kod odraslih (izražen trizmus, peritonzilarni i parafarinksni apsces).

U zavisnosti od uzročnika infekcije i lokalnog nalaza na palatinalnim tonzilama opisuje se više tipova angine:

- *Angina catarrhalis*, kada postoji izrazito hiperemična i edematozna sluznica tonzila i ždrela, hipersalivacija, petehijalna krvavljenja na mekom nepcu;

- *Angina lacunaris*, gnojni čepovi na hiperemičnoj podlozi, izbrzdanoj aktivnim hipertrofičnim limfnim folikulima, u kriptama tonzila žućkasto-beličaste fibrinske naslage;

- *Angina confluens*, gnojavo-fibrinske beličaste plaže slivene u veće površine na hiperemičnim i otečenim tonzilama;

- *Angina ulceronecrotica (Plaut-Vincenti)*, uzročnici su *spirochaeta buccalis* i *bacillus fusiformis*. Beličasto sivkaste skrame mestimično lokalizovane na tonzili, dok ostali deo može ostati nepromenjen.

Pojedine vrste angina su tipični deo kliničke slike dečjih zaraznih bolesti kao što su: šarlah, difterija, infektivna mononukleozna. Akutni kataralni tonzilitisi su prisutni kod većine dečjih osipnih groznica u početnim stadijumima bolesti (morbili, varičela, rubeola), zbog čega je neophodan i pregled infektologa. Akutni tonzilitis se može javiti u sklopu sledećih hematoloških bolesti: agranulocitoza, razne vrste leukoza, limfomi tipa Hočkin i non-Hočkin (*Hodgkin* i *non-Hodgkin*).

DIJAGNOZA: Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze (heteroanamneze kod dece), kliničkog otorinolaringološkog pregleda, bakteriološkog nalaza i laboratorijskih pregleda krvi i urina. Tipičan početak bolesti sa povišenom temperaturom tela, poremećajem opšteg stanja i lokalnim simptomima i znacima oboljenja (bol, stezanje u guši, trizmus, bolno gutanje sa hiperemičnom gušom i eksudatom) ukazuje na zapaljenje tonzila. Laboratorijski pregled krvi pokazuje povišenu sedimentaciju eritrocita, leukocitoza (granulocitozu kod bakterijske infekcije) ili leukopenija (kod virusne infekcije). Mikrobiološki pregled brisa nosa i ždrela pre početka lečenja je od izuzetnog značaja za sprovođenje antibiotske terapije.

LEČENJE: Terapija akutnog tonzilitisa uključuje primenu analgoantipiretika (paracetamol, ibuprofen) [Tabela 1], kratkotrajnu primenu kortikosteroida tokom 1-2 dana (deksametazon i prednizon) [Tabela 10] i antibiotika u trajanju od 7-10 dana. Lek izbora u lečenju akutnog bakterijskog tonzilitisa uzrokovanog BHSGA su antibiotski lekovi iz grupe penicilina (benzilpenicilin i fenoksimetilpenicilin) [Tabela 5]. Od drugih antibiotika u lečenju akutnog tonzilitisa primenjuje se amoksicilin sa i bez klavulanske kiseline [Tabela 5], cefalosporini (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6], makrolidi (eritromicin, azitromicin i klaritromicin) [Tabela 7] i linkozamidi (klindamicin) [Tabela 8].

KOMPLIKACIJE: Komplikacije nelečenog ili neadekvatno lečenog akutnog tonzilitisa mogu biti: peritonzilarni apsces, parafarinksni i retrofarinksni apscesi, septikemija, akutna reumatska groznica i akutni glomerulonefritis. Lemijerov (*Lemierre*) sindrom je retka i potencijalno fatalna komplikacija infekcije orofarinksa koju odlikuje septični tromboflebitis unutrašnje jugularne vene, ponekad udružen sa metastatskim apscesima. Uzročnik je *bacillus fusiformis*. Ovo stanje treba razmotriti kada postoji jak bol u vratu, septikemija ili prolongiran fulminantan tok kod pacijenta sa infekcijom gornjeg aerodigestivnog trakta. Komplikacije akutnog tonzilitisa zahtevaju pregled otorinolaringologa, infektologa i interniste (kardiologa, nefrologa, reumatologa) radi odluke o daljem lečenju.

AKUTNO ZAPALJENJE GRKLJANA I AKUTNO ZAPALJENJE DUŠNIKA J04

Zapaljenska oboljenja larinksa zahvataju sva tkiva grkljana, a mogu se grupisati na nespecifična (akutna i hronična), specifična i posebna. Nespecifična akutna zapaljenja larinksa se mogu podeliti na akutna zapaljenja larinksa kod odraslih, akutna zapaljenja larinksa kod dece (akutni laringitis, akutni subglotisni laringitis, akutni epiglotitis, akutni laringotraheobronhitis *suffocans* - Jackson), akutni laringitisi kod infektivnih bolesti (difterija larinksa i laringitisi kod drugih infektivnih oboljenja). Specifična zapaljenja larinksa se javljaju kod tuberkuloze, luesa, mikoza, skleroma i lepre. Posebna zapaljenja larinksa se odnose na: perihondritis, apsces i flegmonu larinksa, edem larinksa, zapaljenje kriko-aritenoidnog zgloba i *laryngismus stridulus*.

AKUTNA ZAPALJENJA SLUZNICE LARINKSA (*LARYNGITIS ACUTA*)

U akutnom laringitisu nastaje zapaljenje sluznice larinksa koje traje manje od tri nedelje. Može da se razvije kao izolovano zapaljenje larinksa ili udruženo sa infekcijom disajnih puteva. Najčešće se javlja u jesen i zimu, u vreme čestih prehlada. Više faktora mogu izazvati akutno zapaljenje sluznice larinksa, koji ponekad deluju i kombinovano: rinovirusi, virus parainflence, respiratorni sincicijalni virus, adenovirusi, virus influence, virus morbila, rubela virus, virus mumpsa, herpes simpleks virus, *Varicella zoster* virus, *Bordetella pertussis*, aerozagađenje i vokalna trauma. Superinfekcija bakterijama (*Streptococcus beta-haemolyticus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* tip b) se često javlja sa virusnom infekcijom. Nastanku akutnog laringitisa pogoduje konstitucionalna sklonost (alergije), smanjena adaptibilnost na nagle promene temperature, vlažnost vazduha i pušenje cigareta .

A. AKUTNI LARINGITIS KOD ODRASLIH

Izazivači su virusi: virus influence, virusi nazeba (*common cold*), herpes simpleks virusi ili bakterije (streptokok, stafilokok i pneumokok). Vokalni traumatizam, aerozagađenja, konstitucionalna sklonost, smanjena adaptabilnost na nagle promene temperature i vlažnost vazduha pogoduju razvoju akutnog laringitisa.

Oboleli se žale na promuklost, bol u grlu, otežano gutanje i kašalj. Promuklost nastaje zbog zapaljenskih promena sluznice i mišića larinksa. Otežano disanje je retko. Postoje opšti simptomi: nelagodnost, lomnost, bol u mišićima, povišena temperatura tela.

Dijagnoza se postavlja anamnezom i indirektnom laringoskopijom. Diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir ostala zapaljenja larinksa, edem i strana tela larinksa .

Lečenje akutnog laringitisa je na prvom mestu simptomatsko, pošto se radi o bolesti koja najčešće spontano prolazi, posebno kada je reč o virusnoj infekciji. Preporučuje se vlaženje vazduha u prostoriji u kojoj bolesnik boravi, povećan unos tečnosti, primena analgoantipiretika (paracetamol i ibuprofen) [Tabela 1] i kortikosteroida (metilprednizolon, deksametazon) inhalacionim i parenteralnim putem [Tabela 10]. Takođe se savetuje primena dekongestiva (nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin hlorid, fenilefrin+trimazolin, pseudoefedrin hlorid) [Tabela 2], antihistaminika kod atopijske konstitucije (loratadin sa ili bez pseudoefedrina, desloratadin, cetirizin hlorid i levocetirizin) [Tabela 9] i sekretolitika (acetilcistein, bromheksin hlorid, karbocistein, ambroksol hlorid) [Tabela 4]. Kada postoji mikrobiološki dokazana bakterijska infekcija, ordiniraju se antibiotici. Preporučuju se antibiotici iz grupe penicilina (amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline, fenoksimetilpenicilin, benzilpenicilin+prokainbenzilpenicilin) [Tabela 5], antibiotici iz grupe cefalosporina I i II generacije (cefaleksin, cefprozil monohidrat) [Tabela 6] ili makrolidni antibiotici (eritromicin, azitromicin, klaritromicin) [Tabela 7]. U slučaju akutnog epiglotitisa terapija se započinje primenom cefalosporina III generacije (ceftriakson, cefotaksim i ceftazidim) parenteralnim putem [Tabela 6]. Terapija akutnog zapaljenja larinksa i traheje antiobiotkim lekovima traje 7-10 dana. Vokalni mir u trajanju od sedam do deset dana uvek treba preporučiti. Uz odgovarajuću dijagnostiku alergijski laringitis se leči u saradnji sa alergologom.

Pacijente sa akutnim zapaljenjem larinksa i akutnom respiratornom insuficijencijom neophodno je uputiti u zdravstvenu ustanovu višeg ranga radi dalje dijagnostike i lečenja. Kada je pacijent vitalno ugrožen zbog opstrukcije disajnog puta na nivou larinksa ponekad je neophodno učiniti traheostomiju hirurškim putem.

B. AKUTNA ZAPALJENJA LARINKSA KOD DECE

1. Akutni laringitis (*Laryngitis acuta*)

Akutni laringitis kod dece je ozbiljnije oboljenje nego akutni laringitis kod odraslih. Dečiji larinks je znatno manji, pa i manji edem sluznice može da izazove otežano disanje i stridor. Imunobiološke snage dečijeg organizma su nerazvijene. Neuromuskularna koordinacija može lakše nego kod odraslih da se poremeti što ima za posledicu razvoj spazma larinksa.

Najčešći uzročnici akutnog laringitisa kod dece su virusi i bakterije. Respiratorni sincicijalni virus je najčešće izolovan virus, potom adenovirus, virus parainfluenze i virus influenzae, a od bakterija *Streptococcus pneumoniae*, zatim *Bordetella pertussis* i *Haemophilus influenzae* tip b .

U kliničkoj slici prisutni su promuklost, povišena temperatura tela, ponekad otežano disanje.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda i direktnoskopije. Diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir subglotisni laringitis, akutni epiglotitis, akutni laringotraheobronhitis, strano telo larinksa ili traheobronhijalnog stabla i difterija .

U terapiji se primenjuje nadoknada tečnosti (infuzioni rastvori), antipiretici, šator sa vlažnim vazduhom i kiseonikom, dekongestivi u cilju smanjenja iritacije larinksa sekretom iz nosa, kortikosteroidni preparati, antibiotici kada se sumnja na bakterijsku superinfekciju.

2. Subglotisni laringitis (*Laryngitis subglottica*)

Subglotisni laringitis (psedokrup ili spastični krup) je zapaljenje sluznice larinksa, posebno izraženo u subglotisu.

Etiologija bolesti nije dovoljno rasvetljena, ali se više faktora dovodi u vezu s njegovim nastankom. Kod jednog broja dece, bolest se javlja za vreme virusne infekcije gornjih disajnih puteva, nosa i ždrela. Uzročnik oboljenja je kod trećine dece virus parainfluenze tip 1 i 3, ali je česta i bakterijska superinfekcija. Faktori životne sredine, posebno meteorološki, imaju uticaj na razvoj bolesti. Dnevna i nedeljna kolebanja vremena koja se dešavaju u proleće i jesen sa većom vlažnošću vazduha (kiša, magla) doprinose pojavi oboljenja. Moguće je da se radi o alergijskoj reakciji na viruse. Konstitucionalni i hereditarni faktori su značajni za grupu s čestim recidivom. Češća pojava oboljenja u ranim jutarnjim satima objašnjava se cirkadijalnim ritmom steroidnih hormona, koji pokazuju dnevne varijacije s najnižim vrednostima od ponoći do četiri sata ujutru .

Subglotisni laringitis nastaje naglo, često noću iz čistog zdravlja, par sati nakon što dete zaspi. Najviše obolelih je do sedme godine života, a najčešće se javlja kod dece od 2-4. godine. U starijem uzrastu subglotisni laringitis nije uobičajan, češći je kod muške dece .

Simptomatologija je karakteristična u vidu inspiratornog stridora, suvog nadražajnog kašlja u vidu "laveža psa", otežanog disanja (koje se pogoršava pri plaču), cijanoze. Glas nije promukao. Deca su po pravilu vidno uznemirena, afebrilna, a dan su provela bez ikakvih simptoma i znakova oboljenja.

Kliničkim pregledom se konstatuje otežano disanje, inspiratorni stridor, ponekad periferna cijanoza, kašalj u vidu "laveža psa" i kataralne promene sluznice gornjih disajnih puteva. Na pregledu larinksa ne treba insistirati jer trauma instrumentima može pogoršati već postojeće tegobe sa disanjem. Videoendoskopijom, ponekad indirektnom laringoskopijom, uočavaju se jastučasti otoci u subglotisu koji sužavaju disajni prostor. Najveći broj dece je afebrilan .

Diferencijalno-dijagnostički dolazi u obzir akutni laringitis, strano telo, *laringismus stridulus*, difterijski laringitis, kongenitalne malformacije larinksa.

U terapiji se primenjuju kortikosteroidni preparati, aerosol, šator s vlažnim vazduhom i kiseonikom, analgoantipiretici i antibiotici. Kortikosteroidi imaju snažno antiinflamatorno dejstvo i smanjuju edem i eksudaciju. Kortikosteroidi pospešuju i eliminaciju mukoznog sekreta i restituciju funkcije cilija. Ovlažen kiseonik smanjuje spazam, razvodnjava sekret, popravlja ekspektoraciju, podstiče aktivnost cilijarnog aparata. Antipiretici se primenjuju kod povišene temperature tela, a antibiotike treba ordinirati u zavisnosti od kliničke slike i opšteg stanja . Potrebno je smiriti dete, smanjiti invazivne manipulacije, ostaviti ga s majkom i ne davati sedative. Hospitalizacija je indikovana ako ne dođe do jasnih znakova povlačenja stridora i poboljšanja posle inicijalne terapije ili ako postoji velika udaljenost od bolnice i nesiguran transport. Takođe, dete treba hospitalizovati u slučaju nejasnog uzroka opstrukcije disajnog puta.

3. Akutni epiglotitis (*Epiglotitis acuta*)

Akutni epiglotitis predstavlja zapaljenje epiglotisa i okolnog mekog tkiva larinksa. Obično se javlja u dece uzrasta do deset godina (najčešće od 2-6. god.). Može da se javi i kod odraslih osoba, ali znatno ređe. U ovom oboljenju postoji opstrukcija disajnog puta i neposredna životna ugroženost od ugušenja. Smrt može da bude i posledica septikemije ili poremećaja srčanog ritma .

Najčešći uzročnik akutnog epiglotitisa je *Haemophilus influenzae* tip b, ali ga izazivaju i drugi bakterijski uzročnici .

Oboljenje odlikuje nagli početak i razvoj manifestne kliničke slike tokom 24 sata. U kliničkoj slici je prisutna povišena temperatura tela, slabost, malaksalost, disfagija, odinofagija, hipersalivacija, dispnea koja može dovesti do asfiksije. Prisutan je inspiratorni stridor i cijanoza.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, indirektno i fleksibilne laringoskopije, a definitivna dijagnoza se postavlja direktnim pregledom larinksa u opštoj anesteziji (epiglotis je otečen i hiperemičan, ponekad sa ograničenim područjima nekroze sluznice iz koje se cedi gnojni sekret). Od koristi su hemokultura i

laboratorijski pregled elektrolita koji mogu biti poremećeni usled dehidracije deteta. U diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir strana tela larinksa, hipofarinksa i jednjaka, edem larinksa, spazmi, tumori i inficirane ciste epiglotisa.

U terapiji se primenjuju antibiotici širokog spektra u visokim dozama i kortikosteroidi parenteralnim putem, analgetici, nadoknada tečnosti zbog otežanog gutanja, oksigenoterapija i antipiretici. Potreban je stalni nadzor i praćenje bolesnika u bolničkim uslovima i blagovremena odluka o intubaciji ili traheostomiji. Bolest se povlači posle nekoliko dana, ali bolesnik treba da bude pod kontrolom naredne dve nedelje. Moguće komplikacije su apsces epiglotisa, perihondritis, prodor infekcije u parafarinksnu prostor i medijastinum. Vakcinacijom protiv *Haemophilus influenzae* tip b moguće je smanjiti broj obolelih od epiglottitisa.

4. Akutni laringotraheobronhitis (*Laryngotracheobronchitis acuta suffocans* - Jackson)

Laringotraheobronhitis je zapaljenje sluznice larinksa, traheje i bronha s obilnim gustim sekretom, kašljem i gušenjem. Obično se javlja kod odojčadi i manje deca uzrasta do tri godine.

Uzročnik je virus (po pravilu virus parainfluenzae), a gotovo uvek postoji bakterijska sekundarna infekcija.

Bolest se karakteriše otokom sluznice larinksa, a naročito traheje i bronha i stvaranjem gustog lepljivog sekreta koji se pretvara u kruste. U težim slučajevima mogu se razviti znaci opstrukcije disanja. U tom slučaju prisutan je inspiratorni stridor, kašalj u vidu "laveža psa", cijanoza. S otpadanjem krusta u lumen disajnog puta dolazi do naglog prekida disanja, sufokacije, po čemu je ovaj oblik zapaljenja dobio ime. Prisutni su opšti znaci zapaljenja: visoka temperatura tela, slabost i malaksalost. Kod deteta je prisutan suv kašalj, promuklost, otežano disanje, cijanoza, povišena temperatura tela.

Dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkom pregledu. Pregled deteta pomoću instrumenata može da potencira plač kod deteta i dovodi do otežanog disanja. Dijagnoza se postavlja laringotraheobronhoskopijom i fizikalnim pregledom pluća. Diferencijalno-dijagnostički dolazi u obzir subglotisni laringitis, epiglottitis, strano telo disajnih puteva i difterijski laringitis.

Lečenje je bolničko. Daju se antibiotici, kortikosteroidi, sekretolitici. Sprovodi se rehidracija i bronhoaspiracija. Davanje sedativa je kontraindikovano. Kada postoji teška opstrukcija disajnog puta, neophodna je traheostoma koja omogućava i efikasnu bronhoaspiraciju.

C. LARINGITISI KOD INFEKTIVNIH BOLESTI

1. Difterija larinksa (*croup*)

Difterija larinksa je ređe primarna, a češće descendenta, sekundarna infekcija koja se širi iz ždrela. Sporadična je zbog obavezne vakcinacije protiv difterije. Uzročnik je *Corynebacterium diphtheriae*. Na sluznici larinksa se razvija hiperemija i edem a potom pseudomembrane odnosno fibrinske naslage, bez nekroze dubljih slojeva. Toksemija može da izazove oštećenje miokarda i periferne paralize mišića.

Zbog snažnog toksina koji bakterije proizvode u kliničkoj slici se javljaju opšti znaci intoksikacije, slabost, malaksalost, bledilo, povišena temperatura tela. Javlja se kašalj kao "lavež psa", promuklost, otežano disanje do inspiratornog stridora. Puls je slab i ubrzan.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, direktoskopije i mikrobiološke analize brisa ždrela.

Diferencijalno-dijagnostički dolazi u obzir akutni laringitis, strano telo disajnih puteva, *laringismus stridulus*, Džeksonov (*Jackson*) laringotraheobronhitis.

Potrebno je odmah dati antidifterijski serum, antibiotike, kardiotonike i kiseonik. Disajni put se obezbeđuje traheostomom.

2. Laringitis kod drugih infektivnih bolesti

U sklopu erizipela, tifusa, morbila mogu se razviti laringitisi. Laringitis predstavlja deo kliničke slike infektivne bolesti.

Simptomi i znaci od strane larinksa su kao kod akutnog laringitisa. Lečenje je kao kod akutnog laringitisa, s tim što je osnovno lečenje infektivne bolesti.

AKUTNA ZAPALJENJA SLUZNICE TRAHEJE (*TRACHEITIS ACUTA*)

Izolovana infekcija traheje se retko dešava, obično je u sklopu infekcije gornjih i donjih disajnih puteva.

Uzročnici su po pravilu virusi, ali mogu biti bakterije i gljivice. Mehanička iritacija zagađenog vazduha može biti uzrok lokalnih promena sluznice.

Klinička slika se manifestuje kašljem, retrosternalnim bolom, pojavom sekreta, dispneom.

U lečenju se primenjuje inhalaciona terapija, antibiotici, ekspektoransi i dosta tečnosti.

ALERGIJSKA KIJAVICA I VAZOMOTORNA KIJAVICA J30

Rinitis predstavlja difuzni zapaljenski ili hiperreaktivni proces sluznice nosa prouzrokovan dejstvom infektivnih, alergijskih ili hiperreaktivnih faktora.

Zapaljenski procesi sluzokoze nosa su jedno od najčešćih inflamacionih stanja organizma jer je nos ulazno mesto organizma za brojne viruse, bakterije, gljivice i alergene prisutne u udahnutom vazduhu. Na osnovu toga, predložena je sledeća klasifikacija rinitisa:

I Infektivni

- a) Akutni
- b) Hronični
- c) Atrofični

II Alergijski rinitis

- a) Sezonski
- b) Perenijalni
- c) Profesionalni

III Hiperreaktivni rinitis

- a) Idiopatski – vazomotorni rinitis
- b) Nealergijski sa eozinofilnim sindromom (NARES)
- c) Indukovan lekovima
- d) Profesionalni rinitis (može biti i alergijski)
- e) Hormonski
- f) Postinfektivni
- g) Emocionalni

ALERGIJSKI RINITIS

DEFINICIJA. Alergijski rinitis je hronični inflamacioni proces sluznice nosa nastao kao posledica delovanja alergena.

EPIDEMIOLOGIJA. Poslednjih nekoliko decenija alergijski rinitis se javlja kao značajan zdravstveni i socijalno-ekonomski problem zbog stalno rastuće incidencije i velike prevalencije. Alergijski rinitis je najprevalentnija atopijska manifestacija, koja je samo deo spektra vrlo rasprostranjenih IgE posredovanih alergijskih bolesti i u stalnom je porastu poslednjih 50 godina. Od alergijskog rinitisa boluje 25-40% svetske populacije. Iako je dugo smatran trivijalnom bolešću, danas postoje brojne potvrde značaja alergijskog rinitisa kao hronične respiracione bolesti, pre svega zbog rastuće prevalencije, značajnog uticaja na kvalitet života, radnu sposobnost i produktivnost, velikih ekonomskih troškova i čestih komorbiditeta (bronhijalna astma, sinuzitis, nazalna polipoza, konjunktivitis).

Ekspanzija ovog oboljenja se objašnjava povećanom izloženošću populacije velikom broju uzročnih i provocirajućih faktora, za šta se okrivljuju promene u navikama, ishrani, životnoj i radnoj sredini. U faktore rizika za razvoj alergijskog rinitisa spadaju: atopijska konstitucija, pozitivna porodična anamneza o atopiji, pozitivan kožni prik (*prick*) test, serumski IgE veći od 100 IU/ml pre šeste godine života, izlaganje kućnim alergenima (životinjski alergeni, grinje).

KLASIFIKACIJA

Alergijski rinitis se klasifikuje na osnovu nekoliko kriterijuma.

Prema ekspoziciji uzročnom alergenu:

- sezonski (izazvan različitim vrstama polena, polenska kijavica),
- perenijalni (izazvan alergenima koji postoje preko cele godine),
- profesionalni (izazvan alergenima na radnom mestu).

Prema dužini trajanja simptoma bolesti:

- intermitentni (simptomi traju manje od četiri dana nedeljno ili manje od četiri nedelje),
- perzistentni (simptomi traju duže od četiri dana nedeljno ili duže od četiri nedelje).

Prema intezitetu simptoma bolesti:

- blag (ne narušava kvalitet života)
- umeren, odnosno težak (izaziva poremećaj jednog ili više parametara kvaliteta života: poremećaj spavanja, poremećaj dnevne aktivnosti, sporta i rekreacije, problemi na radnom mestu ili u školi i pojava neprijatnih simptoma).

ETIOPATOGENEZA. Alergijski rinitis je po pravilu posredovan IgE antitelima odnosno pripada anafilaktičkom tipu hipersenzitivnih reakcija, što direktno utiče na izbor specifičnog alergološkog ispitivanja.

Uzročni antigeni prisutni u spoljašnjoj srednini najčešće su respiracioni (inhalacioni), ali mogu biti i nutricionisti. Danas se DNK - tehnikama mogu napraviti čiste alergenske determinante, ali se alergološka testiranja uglavnom vrše alergenskim ekstraktima koji sadrže niz različitih alergijskih supstancija.

Kod većine bolesnika, alergijski rinitis je atopijske prirode odnosno karakteriše ga postojanje genetske predispozicije za razvijanje IgE - zavisnih odgovora. Stoga treba očekivati pozitivnu porodičnu anamnezu atopije, kao i pozitivnu ličnu anamnezu u smislu manifestacije atopijskih oboljenja na različitim organima tokom života bolesnika (alergijski marš): atopijski dermatitis, alergija na hranu, alergijska astma dečjeg doba, alergijski rinitis i alergijska bronhijalna astma odraslog doba.

Značajno je da se ovaj imunološki poremećaj odvija u dve faze. U fazi senzibilizacije nema kliničkih simptoma ali postoje specifična IgE antitela vezana za mastocite i bazofile, koja se mogu dokazati *in vivo* i *in vitro* testovima. Faza klinički manifestne bolesti nastaje kroz čitav niz događaja u okviru ranih i kasnih reakcija i može kao krajnji ishod da rezultira stvaranjem hronične inflamacione osnove u zahvaćenim tkivima. Na svaku fazu alergijskog procesa usmerena je i odgovarajuća antialergijska preventiva i/ili terapija. Alergijska bolest gornjeg respiracionog trakta nastaje usled akutnog, rekurentnog ili hroničnog inflamacionog procesa u mukozi i može imati nekomplikovane i komplikovane forme. Alergijski rinitis je često udružen sa sledećim oboljenjima: sinuzitisom, nosnosinusnom polipozom, zapaljenskim procesima srednjeg uva, farinksa, larinksa i donjih disajnih puteva (bronhijalna astma).

KLINIČKA SLIKA. Alergijski rinitis se najčešće javlja kod školske dece i mladih odraslih osoba, a retka je pojava posle 65. godine života.

Sezonski alergijski rinitis se odlikuje pojavom simptoma u sezoni polena uzročnika, ali kod velikog broja bolesnika simptomi se nastavljaju i u postsezoni kao posledica nespecifičnih hiperreaktivnih reakcija i pridružene infekcije. Dominantni simptomi su svrab i hipersekrecija (svrab nosa, ždrelo, oka, crvenilo konjunktiva, vodenasta nazalna rinoreja, suzenje), s tim što uvek postoji manji ili veći stepen nazalne opstrukcije.

Perenijalni (celogodišnji) rinitis karakteriše perzistencija simptoma tokom cele godine. Dominantni simptom je nazalna opstrukcija sa svim posledicama koje proističu iz hroničnog otežanog disanja na nos: rinogena glavobolja, anosmija, osećaj suvoće u ždrelo, zaglušenost ušiju i oslabljen sluh. Često nastaje bakterijska superinfekcija sluznice nosa i paranazalnih sinusa sa mukopurulentnom nazalnom sekrecijom i slivanjem sekreta u ždrelo.

Kod svih bolesnika sa alergijskim rinitisom mogu se javiti periorbitalni edemi očnih kapaka i simptomi donjih disajnih puteva (suv nadražajni kašalj, dispneja, disfonija). Kao opšti simptom kod većine bolesnika postoji hronični zamor. Temperatura tela je retko i neznatno povišena.

Nosna sluznica je bleđa i edematozna sa dosta bistrog sekreta, ali takođe može biti lividna ili crvena. Povremeno se sreću polipi u nosu. Klasično prisutna alergijska stigmata su transferzalne brazde u nadvršnoj regiji nosa, *facies adenoideae*, visoko i usko zasvođeno tvrdo nepce i malokluzija zuba.

Alergijska inflamacija uz nosnu sluznicu može zahvatiti sluznicu sinusa, uva, konjunktiva, farinksa, larinksa i bronha zbog čega se kliničkoj slici rinitisa može pridružiti klinička slika sinuzitisa, otitisa, konjunktivitisa, faringitisa, laringitisa i bronhijalne astme.

DIJAGNOSTIKA. Algoritam za dijagnostiku alergijskog rinitisa ima tri stepena odnosno faze, a svaki stepen ima jedan ili više metoda (parametara) od kojih su neki konstantni a drugi nekonstantni (Shema 1).

Konstantni metodi (parametri) su oni koji zajedno čine minimum dijagnostike potrebne za validno donošenje dijagnostičkih zaključaka i stoga moraju biti primenjeni kod svih bolesnika koji se podvrgavaju proceduri alergološke obrade u cilju utvrđivanja alergijskog rinitisa. Izuzetak predstavljaju medicinske kontraindikacije za primenu nekog od konstantnih metoda, koje mogu biti privremene i trajne. Privremene kontraindikacije mogu biti prevaziđene kada i ako se uslovi za njihovu primenu promene ili koriguju.

Primena nekonstantnih metoda (parametara) u algoritmu označeni sa ± zavisi od medicinskih indikacija u svakom konkretnom slučaju, ali može biti uslovljena i tehničkim, ekonomskim i drugim faktorima.

Prvu fazu dijagnostike alergijskog rinitisa, čini alergološka anamneza. Ona ima za cilj da utvrdi simptome bolesti, identifikuje moguće uzročnike alergije, okidače i dobije podatke o atopiji. Simptomi inflamacione regije nosa i paranazalnih sinusa (svrab, kijanje, sekrecija, opstrukcija) su glavni za ovo oboljenje i treba ih smatrati konstantnim parametrom, dok simptomi od strane drugih regija (oko, uvo, farinks, larinks, bronhije) predstavljaju nekonstantne parametre. Simptomi bilo da su konstantni ili nekonstantni parametri, mogu se pojavljivati sezonski i perenijalno, intermitentno i perzistentno, a prema svom intenzitetu i uticaju na kvalitet života mogu biti blagi i umereni do teški. Anamnestička identifikacija uzročnika alergije i okidača zahteva otkrivanje okolnosti u kojima se simptomi bolesti pojavljuju ili pogoršavaju. Anamneza atopije uzima se za porodicu obolelog i za samog bolesnika.

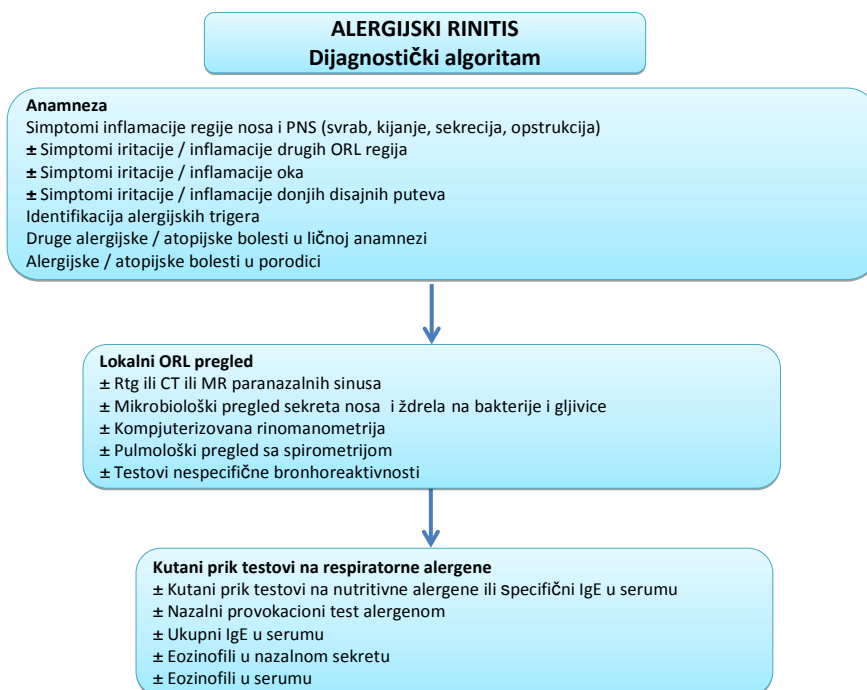
Drugu fazu dijagnostike čine klinički pregledi. Među kliničkim pregledima jedina konstantna metoda je lokalni otorinolaringološki pregled. U nekonstantne metode spadaju: radiološka dijagnostika regije nosa i paranazalnih sinusa (klasične radiografije, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca), mikrobiološki pregled sekreta nosa i ždrela na bakterije i mikoze, kompjuterizovana rinomanometrija, pulmološki pregled sa spirometrijom, testovi nespecifične bronhoreaktivnosti.

Prva i druga faza dijagnostike alergijskog rinitisa predstavljaju tzv. prethodnu verovatnoću alergije, koja se donosi na bazi kliničkih parametara.

Treća dijagnostička faza predstavlja specifično alergološko testiranje. U svim slučajevima (osim ako postoje medicinske kontraindikacije) konstantna metoda je kutani prik test na respiracione alergene, čija minimalna baterija sadrži alergene polena drveća, trava i korova i *Dermatophagoides pteronnisinus*. Ako su rezultati ovog skrininga definitivno pozitivni ili definitivno negativni i ako su u skladu sa prethodnom verovatnoćom, dalja ispitivanja nisu neophodna.

Dodatna ispitivanja nekonstantnim metodama treće faze, potrebna su u sledećim slučajevima: kada postoji nesklad između prethodne verovatnoće i kutanog testa, kada je kutani test samo suspektno pozitivan, kada se kutani test ne može raditi (kožne promene, akutno izraženi simptomi bolesti, loše opšte stanje, povišena telesna temperatura, antialergijska i imunosupresivna terapija), kada se planira specifična imunoterapija.

U nekonstantne metode treće faze spadaju: kutani prik test na nutricionne alergene, grupna i pojedinačna specifična IgE-antitela u serumu, nazalni provokacioni test alergenom, ukupna IgE-antitela u serumu, eozinofili u nazalnom sekretu, eozinofili u serumu.



Šema 1. Dijagnostički algoritam za alergijski rinitis

TERAPIJA. Terapija alergijskog rinitisa zavisi od vrste alergena uzročnika, intenziteta i trajanja simptoma i postojanja komorbiditeta. Lečenje može biti specifično usmereno prema uzročniku (mere izbegavanja alergena i alergen specifična imunoterapija) i nespecifično (mere izbegavanja provocirajućih faktora, medikamentska i hirurška terapija).

U nekim oblicima alergijskog rinitisa kao što su slučajevi alergije na hranu ili slučajevi ukrštene reaktivnosti u sindromu polen - hrana (oralna alergija), izbegavanje uzročnog alergena hrane je jedini potreban oblik lečenja. Postoje razrađeni programi zaštite od inhalacionih alergena, koji mogu značajno da smanje ekspoziciju, pogotovo na alergene zatvorenih prostora.

Medikamentnom terapijom mogu se kontrolisati simptomi oboljenja kod većine bolesnika.

Kod intermitentnih blagih formi alergijskog rinitisa koje ne narušavaju kvalitet života, lekovi izbora su oralni antihistaminici ili kromoni ili antagonisti receptora leukotrijena (antileukotrijeni), redosled nije obavezan [Tabela 9 i 10]. Nekonstantni medikamenti su dekonjestivi ili okularni preparati (Shema 2 i 3) [Tabela 2, 9 i 10].

Kod intermitentnih umerenih do jakih formi i kod perzistentnih blagih formi alergijskog rinitisa, kod kojih postoje neprijatni simptomi i poremećaj kvaliteta života, pored lekova za intermitentne blage forme,

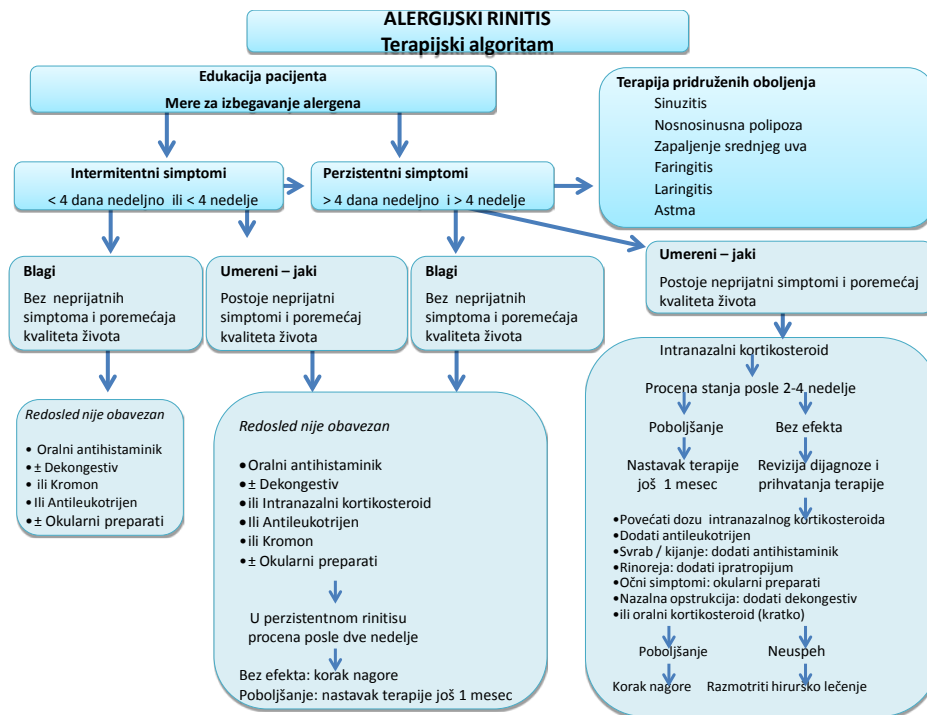
uključuju se lokalni kortikosteroidi kao jedna od mogućih formi konstantnih medikamenata [Tabela 10]. Ni ovde redosled nije obavezan. Kod perzistentne blage forme, efekat terapije treba proceniti posle dve nedelje. Ukoliko je uspešna nastavlja se još mesec dana, a ukoliko nije zamenjuje se drugim konstantnim lekom.

Kod perzistentnih umerenih do jakih formi alergijskog rinitisa, kod koga postoje neprijatni simptomi i poremećaj kvaliteta života, intranazalni kortikosteroidi su lekovi prvog izbora [Tabela 10]. Efekat terapije se procenjuje posle dve do četiri nedelje.

Ukoliko je uspešna nastavlja se još mesec dana. Ukoliko je bez efekta, treba revidirati dijagnozu i prihvatanje terapije. Ako se dijagnoza potvrdi, povećati dozu lokalnog kortikosteroida i dodati antileukotrijen (montelukast) uz ostalu simptomatsku terapiju: kod svraba i kihanja dati antihistaminike, kod rinoreje dodati ipratropijum, kod očnih simptoma dodati okularne preparate, kod nazalne opstrukcije dodati dekonjestant ili kratko oralni kortikosteroid [Tabela 2, 9 i 10]. Ukoliko dođe do poboljšanja mogu se postepeno isključivati lekovi u zavisnosti od vrste simptoma s tim da se zadrži terapija lokalnim kortikosteroidom.

Ako medikamento lečenje ne dovede do zadovoljavajućeg poboljšanja treba razmotriti hirurško lečenje, koje predstavlja nekonstantnu metodu lečenja alergijskog rinitisa. Najčešću indikaciju predstavlja neophodnost rekanalizacije disajnog puta, a najčešće primenjene vrste operacija su funkcionalna septoplastika i mukotomija donjih konhi.

Alergen specifična imunoterapija je nekonstantni metod lečenja alergijskog rinitisa, ali se razmatra kod svih oblika ovog oboljenja, sem kod intermitentnih blagih, pod uslovom da su u pitanju hipersenzitivne reakcije I tipa na alergene polena i/ili grinja. Selektuju se pretežno deca i mlade odrasle osobe koje ne reaguju povoljno na mere izbegavanja alergena i medikamentno lečene, kod kojih postoji duga sezona uzročnog alergena i udruženost sa alergijskim reakcijama donjih disajnih puteva ili neka druga hronična udružena bolest alergijskog ili nealergijskog tipa (sinuzitis, otitis, faringitis, laringitis). Za odluku o imunoterapiji potrebno je uraditi nazalni provokacioni test alergenom ili in vitro test na specifična IgE-antitela.



Šema 2. Terapijski algoritam za alergijski rinitis

- LEKOVI**
- H1 blokatori – antihistaminici za oralnu primenu: desloratadin, levocetirizin, loratadin, cetirizin
- H1 blokatori intranazalni i okularni: azelastin, *levokabastin*
- Dekongestivi intranazalni: nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin, fenilefrin, pseudoefedrin
- Intranazalni kortikosteroidi: **mometazon furoat, flutikazon furoat, flutikazon propionat, beklometazon dipropionat**
- Antagonisti receptora leukotrijena: montelukast
- Kromoni - stabilizatori mastocita: natrijum kromoglikat, *nedokromil*
- Oralni kortikosteroidi: prednizon
- Intranazalni antiholinergici: *ipratropijum-bromid*

LEGENDA
nema u Srbiji
na pozitivnoj listi
na negativnoj listi

Šema 3. Lekovi u terapiji alergijskog rinitisa

VAZOMOTORNI RINITIS (IDIOPATSKI RINITIS)

DEFINICIJA: Nealergijski neinfektivni perenijalni rinitis (NANIPER), tzv. vazomotorni rinitis, predstavlja heterogenu grupu hiperreaktivnih rinitisa sa hroničnim nosnim simptomima koji nisu imunološki niti infektivni po poreklu i nisu vezani za nosnu eozinofiliju.

ETIOLOGIJA: Pretpostavljeni etiološki faktor je disbalans autonomnog nervnog sistema čiji uzrok ne može biti otkriven. U najvećem broju slučajeva nastaje predominacija parasimpatikusa i snižen prag reaktivnosti sluznice nosa na niz fizioloških i nefizioloških čimilaca spoljašnje i unutrašnje sredine.

KLINIČKA SLIKA: U kliničkoj slici ispoljenji su otežano disanje na nos, postnazalna drenaža, rinoreja i kihanje nepoznate etiologije. Simptomi nastaju zbog okidača iz sredine kao što je prašina, dim cigarete, iscrpljenost, promena temperature i vlažnosti vazduha, jaki parfemi i rastvori. Treba isključiti druge uzroke rinitisa pre nego što se proglasi idiopatskim.

Osobe sa vazomotornim rinitisom mogu se svrstati u dve grupe:

- a) pacijenti koji imaju rinoreju,
- b) pacijenti kod kojih dominira kongestija nosa, otežano disanje na nos i neznatna rinoreja.

DIJAGNOZA: Postavlja se metodom isključivanja svih drugih formi rinitisa (anamneza, ORL pregled, radiografski pregled paranazalnih sinusa, mikrobiološki pregled sekreta gornjeg respiratornog trakta, alergološka dijagnostika, pregled nazalnog sekreta na eozinofile, testovi nespecifične kutane i nazalne reaktivnosti).

TERAPIJA: oralni antihistaminici mogu imati povoljan efekat do određenog stepena, zahvaljujući svom antiholinergičkom efektu [Tabela 9]. Takođe je opravdana primena antiholinergika (ipratropijum bromid) i povremeno ali kratkotrajno simpatikomimetskih lekova, uglavnom oralnim putem [Tabela 2].

Nekoliko terapijskih postupaka (farmakološki, nekonvencionalni, hirurški) se koriste za idiopatski nealergijski rinitis. Intranazalni antiholinergici (ipratropijum bromid) mogu biti korisni kod pacijenata s nazalnom sekrecijom kao dominantnim simptomom, a nazalne dekongestive treba izbegavati ili ograničiti na deset dana [Tabela 2]. Azelastin, u obliku nazalnog spreja, je efikasniji u odnosu na placebo kod većine pacijenata za sledeće simptome i znake: rinoreja, postnazalno slivanje sekreta, kihanje i nazalna kongestija [Tabela 9]. Kontroverzna su mišljenja oko rezultata lečenja vazomotornog rinitisa primenom intranazalnog kortikosteroida [Tabela 10].

Kod pacijenata koji ne reaguju na lečenje nazalnim kortikosteroidima u lečenju treba primeniti nekonvencionalnu terapiju: srebro nitrat, botulinski toksin, posebno intranazalni kapsaicin. Studije obolelih od NANIPER su pokazale da intranazalni kapsaicin dovodi do značajnog i dugoročnog smanjenja kliničkog skora prikazanog na vizuelno analognoj skali (VAS), u poređenju sa placebom. U drugoj studiji, lečenje jednom dnevno tokom pet nedelja intranazalnim kapsaicinom je takođe pokazalo značajno poboljšanje svih simptoma tokom šestomesečnog perioda praćenja kod pacijenata koji boluju od teškog hroničnog nealergijskog rinitisa a koji u terapiji dugotrajno koriste nazalne vazokonstriktorne lekove. U slučajevima gde postoji hipertrofija donje nosne školjke, hirurška intervencija redukcije veličine školjke različitim tehnikama se pokazala uspešnom. Neurektomija n. vidianusa hirurškim putem je pokazala različit stepen uspešnosti u otklanjanju nazalnih simptoma.

Tabela 1. Analgoantipiretici

MKB10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
H60 H65 H66 J00-J04	Ibuprofen	tabl. 200mg*** tabl. 400mg, tabl. 600mg caps. 200mg*, caps. 400mg*** granule za oralni rastvor: 200mg*** granule za oralni rastvor: 400mg***	Odrasli i deca iznad 12 god.: 200-400mg na 4-6 sati, Max. 1,2g dnevno.	po potrebi
		sirup: (100mg/ 5ml) 100ml	Deca: 1-2 god.: 3-4 x 50mg (2,5ml), 3-7 god.: 3-4 x 100mg (5 ml), 8-12 god.: 3-4 x 200mg (10 ml).	
	Paracetamol	tabl. 500mg***	Odrasli: 0,5g-1g na 4 sata, prema potrebi, Max. 4g dnevno.	po potrebi
sirup: (120mg/ 5ml) 100ml oralni rastvor: (30mg/ml) 90ml		Deca: Max. 4 doze u 24 sata, u razmaku od 4-6 sati: 1-4 x 60-120mg (2 meseca-1 god.), 1-4 x 120-240mg (1-6 god.), 1-4 x 240-500mg (6-12 god.).		
prašak za oralni rastvor: 600mg/5g***		Odrasli i deca iznad 12 god.: 600mg na 6-8 sati, Max.2,4g dnevno Deca: 10-12 god.: 600mg na 8 sati, Max. 1,8g dnevno.		

***Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 2. Dekongestivi

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
H65 H66 J00 J01 J04 J30	Nafazolin***	kapi za nos, rastvor (0,1%) 10ml	Odrasli i deca iznad 12 god. (0,1% rastvor): 2-4 kapi na 3-4 sata.	5 dana
		kapi za nos, rastvor (0,05%) 10ml	Deca iznad 6 god. (0,05% rastvor): 2-4 kapi na 3-4 sata.	
	Oksimetazolin***	kapi za nos, rastvor (0,05%) 10ml sprej za nos, rastvor (0,05%) 10ml	Odrasli i deca iznad 7 god.: 2-3x1-2 kapi ili sprej doze.	
		kapi za nos, rastvor (0,025%) 10ml sprej za nos, rastvor (0,025%) 10ml	Deca 1-7 god.: 2-3x 1-2 kapi ili sprej doze.	
	Ksilometazolin hlorid***	kapi za nos, rastvor (0,1%) 10ml sprej za nos, rastvor (0,1%) 10ml	Odrasli i deca iznad 12 god. (0,1% rastvor): 2-3 x 2-3kapi ili sprej doze u svaku nozdrvu.	3-5 dana
		kapi za nos, rastvor (0,05%) 10ml sprej za nos, rastvor (0,05%) 10ml	Deca 2-12 god. (0,05% rastvor): 1-2 x 1-2 kapi ili sprej doze u svaku nozdrvu.	
	Fenilefrin, trimazolin***	kapi za nos, rastvor: (0,1%+0,15%) 10ml	Odrasli i adolescenti: 4 x 1-3 kapi u obe nozdrve.	5 dana
		kapi za nos, rastvor: (0,05%+0,05%) 10ml	Deca 2-5 god.: 3x2 kapi u obe nozdrve.	
	Ibuprofen, pseudoefedrin*	film tabl. (200mg+30mg)	Odrasli i deca preko 12 god.: 1 tabl. na 6 sati ili 2 tabl. na 8 sati.	
		sirup: (100mg+30mg)/5ml 100ml	Deca: 3x2,5 ml sirupa (2-6 god.), 3x 5ml (6-12 god.)	
J04 J30	Loratadin, pseudefedrin sulfat*	tabl. 5mg+120mg	Odrasli i deca iznad 12 god.: 2x1 tabl.	10 dana

***Registrovan - nije na Listi lekova

*Nije registrovan u Srbiji

Tabela 3. Topikalni preparati (antibiotici i antimikotici)

MKB10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
H60, H66	Ofloksacin	kapi za oči/uši, rastvor (0,3%) 10ml	Odrasli: 2x10 kapi Deca od 3. god.: 2x5 kapi	7-10 dana (H60) 7-14 dana (H66)
	Ciprofloksacin	kapi za oči, rastvor (0,3%) 5ml	2 x 4 kapi	
H60	Tirotricin, prednizolon, tetrakain hlorid*	kapi za uvo, rastvor (0,01%+0,1%+1%) 10ml	5-6 x 5-6 kapi	7-10 dana
	Deksametazon, neomicin	kapi za oči/uši, rastvor: (0,1%+0,35%) 5ml (0,1%+0,35%) 10ml	2-3 x 3-4 kapi	
	Gentamicin sulfat	kapi za oči, rastvor (0,3%) 10ml	2 x 4 kapi	
	Betametazon, klotrimazol, gentamicin sulfat*	krem (0,05%+1%+0,1%) mast (0,05%+1%+0,1%)	2x dnevno	
	Klotrimazol***	krem 1% 20g		
Nistatin***	mast 0,1 Mij/1g 5g mast 0,1 Mij/1g 20g			

*Nije registrovan u Srbiji

***Nije na Listi lekova

Tabela 4. Sekretolitici

MKB10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
J01 J04	Acetilcistein***	tabl. 100mg tabl. 200mg tabl. 600mg	Odrasli i deca iznad 7 god.: 2-3 x 200mg ili 1 x 600 mg.	10 dana, po potrebi i duže
		granule za oralni rastvor: 100mg 200mg	Deca: 2 x 100mg (do 2 god.), 3 x 100mg (2-7 god.), 2x200mg (7-14 god.).	
		prašak za oralni rastvor: 100 mg 200 mg	Deca: 2-3 x 50mg (do 2 god.), 2-3 x 100mg (2-5 god.), 2 x 200mg (6-14 god).	
	Bromheksin hlorid***	tabl. 8mg	Odrasli i deca iznad 12 god.: 3 x 8mg.	
		sirup: (4mg/ 5ml) 200ml	Deca: 3 x 2mg (2-4 god.), 2 x 4mg (4-6 god.), 3 x 4mg (6-12 god.).	
	Karbocistein***	caps. 375mg	Odrasli: 3 x 750mg (početna doza), zatim 2 x 750mg (doza održavanja).	
		sirup: (25 mg/ml) 100 ml (50 mg/ml) 100 ml	Deca: 4 x 62,5-125mg (2-5 god.), 3 x 250mg (5-12 god.).	
	Ambroksol hlorid***	tabl. 30mg tabl. 60mg	Odrasli i deca iznad 12 god.: 2-3 x 30mg, Max. 120mg dnevno.	
sirup: (15mg/5ml) 100 ml		Deca: 2x 7,5mg (do 2 god.), 3 x 7,5mg (2-5 god.), 2-3 x 15mg (6-12 god).		

***Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 5. Antibiotici iz grupe penicilina

MKB10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
H60 H65 H66 J00-J04	Amoksicilin	caps. 250mg caps. 500mg	Odrasli i deca iznad 12 god.: 250-750mg na 8 sati, Max. 6g dnevno.	7-10 dana (H60, H65, J00, J02-J04)
		tabl. 500mg tabl. 1000mg	Odrasli i deca iznad 12 god: 0,5 g-3 g dnevno podeljeno u 2-4 doze, Max. 6g dnevno.	
		prašak za oralnu suspenziju (250mg/5ml) 100ml	Deca: 62,5mg na 8 sati (do 1 god.), 125mg na 8 sati (1-4 god.), 250mg na 8 sati (5-12 god.).	7-14 dana (H66, J01)
		prašak za oralnu suspenziju (500mg/ 5ml) 60ml i 100ml	Deca: 25 -50mg/kg (Max. 60mg/kg) dnevno podeljeno u 2-4 doze.	
H60† H65 H66 J00-J04	Amoksicilin, klavulanska kiselina	tabl. (250mg+125mg) tabl. (500mg+125mg)	Odrasli i deca iznad 12 god.: 250-500 mg na 8 sati.	7-10 dana (H65, J00, J02-J04)
		tabl. (875mg+125mg)	Odrasli i deca iznad 40kg: 875mg na 12 sati.	
		prašak za oralnu suspenziju: (125mg+31,25mg)/5ml 100 ml (250mg+62,5mg)/5ml 100ml	Deca: 62,5mg na 8 sati (do 1 god.), 125-250mg na 8 sati (1-6 god.), 250-500mg na 8 sati (6-12 god.).	7-14 dana (H66, J01)
		prašak za oralnu suspenziju: (400mg+57 mg)/5ml 70 ml, 140ml	Deca iznad 3 meseca: 25-45mg/kg podeljeno u 2 doze.	
J00-J04	Fenoksimetil penicilin	tabl. 0,6Mij, tabl. 1,2Mij	Odrasli i deca iznad 7 god.: 1,2Mij na 8 sati.	7-10 dana (J00, J02-J04) 7-14 dana (J01)
		prašak za oralnu suspenziju (0,3Mij/ 5ml) 150 ml	Deca do 3 god.: 0,15-0,3Mij na 8 sati. Deca 3-7 god.: 0,3-0,6Mij na 8 sati.	
H60 H65 H66 J01-J04	Benzilpenicilin, prokain benzilpenicilin	Prašak za suspenziju za inj. im: 0,8 Mij	Odrasli: 1,6 Mij dnevno. Deca: 0,4 Mij dnevno (do 7 god.), 0,8 Mij (iznad 7 god).	7-10 dana

† Nije registrovan za datu dijagnozu,

Tabela 6. Antibiotici iz grupe cefalosporina

MKB10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
H60† H65† H66† J00-J04	Cefaleksin	caps. 250mg	Odrasli: 250mg na 6 sati, Max. 6g dnevno.	7-14 dana (H66, J01)
caps. 500mg		Odrasli: 500mg na 8-12 sati, Max. 6g dnevno.		
granule za oralnu suspenziju: (250mg/5ml) 100ml		Deca: 25-50mg/kg (izuzetno 100mg/kg) dnevno, u 2-3 doze, Max. 4g dnevno.		
H60† H65†H66 J00-J04†	Cefprozil monohidrat	tabl. 500mg*	Odrasli: 500mg na 24 sata.	7-10 dana (H60, H65, J00, J02-J04)
granule za oralnu suspenziju: (250mg/ 5ml) 60ml		Deca 6 meseci-12 god.: 20mg/kg dnevno, 7,5-15mg/kg na 12 sati (akutno zapaljenje srednjeg uva).		
H66 H65† J01†	Cefiksim	tabl. 400mg	Odrasli: 200mg na 12 sati ili 400mg 1x dnevno.	7-10 dana
		granule za oralnu suspenziju (100mg/ 5ml) 60 ml (100mg/ 5ml) 100 ml	Deca: 4mg/kg na 12 sati ili 8mg/kg jednom dnevno.	
	Cefpodoksim	tabl. 100mg, tabl. 200mg	Odrasli: 2x 100-200mg.	
		prašak za oralnu suspenziju 64,8 g (40mg/ 5ml)	Deca: na 12 sati: 4mg/kg (15 dana- 6 meseci), 40mg (6 meseci-2 god.), 80mg (3-8 god.), 100mg (preko 9 god.).	
H60 H65 H66 J01 J04	Ceftriakson-STAC**	Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 0,25g	Odojčad i deca do 12 god: 20-80mg/kg dnevno podeljeno u 2 doze, Max. 2g dnevno. Neonatusi: Max. 50 mg/kg.	7-10 dana
		Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 0,5g		
		Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 1g		
	Cefotaksim-STAC	Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 2g	Odrasli i deca iznad 12 god: 1-2 g dnevno, Max 2 g na 12 sati iv inf.	
		Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 0,5g	Novorođenčad: 50 mg/kg dnevno podeljeno u 2- 4 doze.Deca: 100-150mg/kg dnevno podeljeno u 2-4 doze.	
		Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 1g	Odrasli i deca iznad 12 god.: 1-2g na 8-12 sati, Max 12g dnevno.	
	Prašak za rastvor za im iv inj./inf.: 2g			
Ceftazidim-STAC	Prašak za rastvor za im iv/inj./ inf.: 0,5g	Odrasli: 500mg-2g na 8-12 sati.Novorodenčad: 25-60mg/kg dnevno podeljeno u 2 doze. Deca 2 meseca-12 god.: 30-100mg/kg dnevno podeljeno u 3 doze.		
	Prašak za rastvor za im iv/inj./ inf.: 1g	Odrasli: 500mg-2g na 8-12 sati.		

* Nije na listi lekova,

† Nije registrovan za datu dijagnozu

STAC** – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

Tabela 7. Antibiotici iz grupe makrolida

MKB10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
H65 H66 J00-J04	Azitromicin	tabl. 125mg, tabl. 250mg, tabl. 500mg caps. 250mg	Odrasli i deca iznad 45kg: 500mg dnevno 3 dana ili 1x500mg prvi dan, zatim 1x250mg naredna 4 dana.	3-5 dana
		prašak za oralnu suspenziju: (100mg/ 5ml) 20ml	Deca: 100mg dnevno (10-14kg), 200mg dnevno (15-25kg), 300mg dnevno tokom 3 dana (26-35kg), 400mg dnevno tokom 3 dana (36-45kg).	3 dana
		prašak za oralnu suspenziju: (200mg/ 5ml) 15ml (200mg/ 5ml) 20ml (200mg/ 5ml) 30ml (200mg/ 5ml) 37,5ml		
		granule sa produženim oslobađanjem za oralnu suspenziju 2g/60ml	Odrasli i adolescenti iznad 16 god.: 2 g (60ml) jednokratno.	Jedan dan
H65† H66† J00-J04	Eritromicin	tabl. 250mg	Odrasli i deca iznad 8 god.: 250mg na 6 sati ili 0,5g na 12 sati, Max. 4g dnevno.	7-14 dana (H66, J01)
		tabl. 500mg	Odrasli i deca iznad 8 god.: 500mg na 6 sati ili 1g na 12 sati, Max. 4g dnevno.	7-10 dana (H65, J00, J02-J04)
		granule za oralnu suspenziju (125mg/ 5ml) 100ml	Deca: 125mg na 6 sati (do 2 god.).	
		granule za oralnu suspenziju (250mg/ 5ml) 100ml	Deca: 250mg na 6 sati (2-8 god.).	
H65 H66 J00-J04	Klaritromicin	tabl. 250mg, tabl. 500mg	Odrasli i deca iznad 12 god.: 250-500mg na 12 sati.	7-10 dana (H65, J00, J02-J04)
		granule za oralnu suspenziju (125mg/ 5ml) 60ml	Deca: 7,5mg na 12 sati (ispod 8kg), 62,5mg(2,5ml) na 12 sati (8-11kg), 125mg (5ml) na 12 sati (12-19kg), 187,5mg (7,5ml) na 12 sati (20-29kg), 250mg (10ml)na 12 sati (30-40kg).	7-14 dana (H66, J01)

*Nije na Listi lekova

† Nije registrovan za datu dijagnozu

Tabela 8. Antibiotici iz grupe hinolona i linkozamida

MKB10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
H60† H66	Ciprofloksacin	tabl. 250mg tabl. 500mg tabl. 750mg*	Odrasli: 250-750mg na 12 sati	7-14 dana
		rastvor za inf. 100mg/ 10ml rastvor za inf. 100mg/ 50ml	Odrasli: 100-400mg na 12 sati	
H60 H66 J02 J03	Klindamicin	caps. 150mg	Odrasli: 150-300mg, izuzetno 450mg na 6 sati.	7-14 dana (H60, H66)
		tabl. 300mg tabl. 600mg		Odrasli : 0,6-2,7g dnevno podeljeno u 2-4 doze. Novorođenčad: 15-20mg/kg dnevno, podeljeno u 3-4 doze. Deca: 15-40mg/kg dnevno podeljeno u 3-4 doze.
		Rastvor za im inj./inf. 300mg/2ml Rastvor za im inj./inf. 600mg/4ml		

* Nije na listi lekova,

† Nije registrovan za datu dijagnozu

Tabela 9. Antihistaminici i antagonisti receptora leukotrijena (antileukotrijeni)

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije	
J00† J01† J04† J30	Desloratadin***	tabl. 5mg	Odrasli i deca iznad 12 god: 1x5mg.	Do 2 nedelje (J00, J04) Od 2-4 nedelje (J01) Intermitentni alergijski rinitis: 4-6 meseci, perzistenti alergijski rinitis: do 12 meseci (J30)	
		oralni rastvor: (0,5mg/ml) 60ml (0,5mg/ml) 150ml	Deca: 1-5 god.: 1,25mg (2,5ml) dnevno, 6-11 god.: 2,5mg (5 ml) dnevno.		
	Levocetirizin***	tabl. 5mg	Odrasli i deca iznad 6 god: 1x5 mg.		
		oralni rastvor: (0,5 mg/ml) 75 ml (0,5 mg/ml) 200ml	Deca: 2-6 god: 2 x 1,25mg (2,5 ml).		
	Loratadin***	tabl. 10 mg	Odrasli i deca iznad 6 god.: 1x10mg (kod insuficijencije jetre 1x5mg).		
		oralna suspenzija (5mg/5ml) 120 ml	Deca: 2-5 god, Max. 5mg dnevno.		
	Cetirizin hlorid***	tabl. 10mg	Odrasli i deca iznad 6 god.:1x10mg ili 2x5mg		
		sirup (5mg/5ml) 200 ml	Odrasli i deca iznad 12 god.: 1x 5mg Deca: 2-6god.:1x5mg		
	Azelastrin hlorid***	sprej za nos (1mg/ml) 10 ml	Odrasli i deca iznad 5 god.: 2x1 sprej dozu u svaku nozdrvu		Do 4 nedelje (J30)
		kapi za oči (0,5mg/ml) 6ml	Odrasli i deca iznad 4 god.: 2-4x1 kap u oba oka		Najmanje 6 nedelja (J30)
J30†	Montelukast	tabl. 10mg tabl. za žvakanje: 4mg, 5mg granule 4mg	Odrasli i deca iznad 15 god.: 10mg Deca 6 meseci-6 god.: 4mg (tabl. za žvakanje ili granule). Deca: 6-14 god.: 5mg (tabl. za žvakanje).	Od 3-6 meseci	

***Registrovan - nije na Listi lekova

† Nije registrovan za datu dijagnozu

Tabela 10. Kortikosteroidni lekovi (topikalni i sistemski) i stabilizatori mastocita (kromoglikat)

MKB10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
J01 J30	Mometazon furoat	Sprej za nos, suspenzija: (50µg/dozi) 18g/140 doza	Odrasli i deca iznad 12 god.: po 2 doze u svaku nozdrvu ujutru, po potrebi smanjiti dozu na pola, Max. 400µg (4 doze u svaku nozdrvu). Deca: 6-11 god: po 1 doza u svaku nozdrvu ujutru.	1 mesec (J01)
	Flutikazon furoat	Sprej za nos, suspenzija: (27,5µg/dozi) 120 doza		Intermitentni alergijski rinitis: 4-6 meseci, perzistenti alergijski rinitis: do 8-10 meseci (J30)
	Beklometazon dipropionat	Sprej za nos, suspenzija (50µg/dozi) 200 doza	Odrasli i deca iznad 6 god.: 1-2-4x 50µg u svaku nozdrvu, Max. 400µg dnevno.	1 mesec (J01, J30)
	Flutikazon propionat***	Sprej za nos, suspenzija (50µg/dozi) 120 doza	Odrasli i deca iznad 12 god.: 1-2 x 100µg u svaku nozdrvu, Max. 400µg dnevno. Deca: 4-11 god.: 1-2 x 50µg u svaku nozdrvu, Max 200µg dnevno.	1 mesec (J01) Intermitentni alergijski rinitis: 4-6 meseci, perzistenti alergijski rinitis: do 8-10 meseci (J30)
J01-J03 J30	Prednizon	tabl. 5 mg tabl. 20 mg	Početna doza: 10- 20 mg, Max. 60 mg dnevno.	3-5 dana (J01) 1-2 dana (J02, J03) Do 10 dana (J30)
J02-J04	Deksametazon	Rastvor za inj. im iv 4mg/ml	Odrasli: parenteralno 4-20mg dnevno Deca: 0,2-0,5mg/kg dnevno	1-2 dana (J02, J03)
J04	Metilprednizolon	Prašak i rastvarač za rastvor za im iv inj./inf.:20mg/ml, 40mg/ml	parenteralno: 1-2mg/kg	Nekoliko dana
J30	Natrijum kromoglikat*	Kapi za oči, rastvor: (20mg/ml) 10ml	4-8 x dnevno po jedna kap u oči	Do 3 meseca

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

PSIHIJARIJA

DRUGI MENTALNI POREMEĆAJI IZAZVANI MOŽDANIM OŠTEĆENJEM, DISFUNKCIJOM MOZGA I ORGANSKIM BOLESTIMA F 06

DIJAGNOSTIČKA GRUPA F 06

Ova dijagnostička grupa obuhvata raznovrsne psihičke poremećaje vezane za moždanu disfunkciju usled primarnog ili sekundarnog oštećenja mozga. Da bi se postavila dijagnoza ovih poremećaja oni moraju biti uzročno povezani sa poremećajem mozga izazvanim primarnim moždanim oboljenjem, sistemskim bolestima koje sekundarno oštećuju mozak, egzogenim toksičnim supstancama ili hormonima, endokrinim poremećajima ili drugim somatskim bolestima, pri čemu ne sme da se radi o slučajnoj udruženosti sa njima niti o psihološkoj reakciji na njihove simptome. Obavezno mora postojati vremenska povezanost (nedelje ili par meseci) između razvoja oboljenja koje je u osnovi i početka mentalnog sindroma. Ovdje se ne svrstavaju mentalni poremećaji koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za demenciju ili delirijum.

Dijagnostičkom grupom F 06 obuhvaćeni su sledeći poremećaji:

- organska halucinoza (F 06.0) gde dominira postojanje perzistentnih ili rekurentnih halucinacija (obično vidnih i slušnih) pri očuvanoj svesti;
- organski katatoni poremećaj (F 06.1) koji karakterišu pojava stupora (smanjenje ili potpuno odsustvo spontanih pokreta sa delimičnim ili potpunim mutizmom, negativizmom i rigidnim položajima tela) ili uzbuđenja (velika hiperaktivnost sa ili bez tendencije ka nasrtanju na druge);
- organski sumanutu (shizofreniji sličan) poremećaj (F 06.2) gde su prisutne perzistentne ili rekurentne sumanutosti koje mogu biti praćene halucinacijama ali uz očuvanost svesti;
- organski poremećaj raspoloženja (F 06.3) sa promenama raspoloženja u vidu depresivnog, hipomaničnog, maničnog ili bipolarnog poremećaja;
- organski anksiozni poremećaj (F 06.4) sa karakteristikama koje odgovaraju generalizovanom anksioznom poremećaju, paničnom poremećaju ili kombinaciji oba;
- organski disocijativni poremećaj (F 06.5) kod koga postoji delimičan ili potpuni gubitak normalne integracije između pamćenja prošlih događaja, svesnosti sopstvenog identiteta, neposrednih oseća i kontrole pokreta;
- organski poremećaj sa emocionalnom labilnošću (F 06.6) karakterišu emocionalna inkontinencija ili labilnost, zamorljivost i niz neprijatnih somatskih senzacija, kao i bolovi;
- blagi kognitivni poremećaj (F 06.7) koji karakterišu oštećenje pamćenja, teškoće učenja i snižena sposobnost duže koncentracije na neki zadatak. Nijedan od ovih simptoma nije u toj meri izražen kao kod demencije ili delirijuma.

TERAPIJA

Lečenje mentalnih poremećaja izazvanih moždanim oštećenjem i disfunkcijom mozga i organskim bolestima **prvenstveno se zasniva na lečenju osnovnog oboljenja** koje je dovelo do ovih poremećaja. Naime, u najvećem broju slučajeva **izlečenje ili zalečenje primarne bolesti i/ili disfunkcije će dovesti do potpunog povlačenja ili redukcije simptomatologije sekundarno nastalog mentalnog poremećaja**. Kod jednog broja obolelih zbog hroničnog toka primarne bolesti i/ili postojanja sekvela simptomi sekundarnog mentalnog poremećaja mogu perzistirati i ispoljiti se u različitom stepenu.

U cilju redukcije i otklanjanja psihopatologije sekundarno nastalih mentalnih poremećaja paralelno sa lečenjem moždanog oštećenja, disfunkcije mozga ili organskih bolesti primenjuju se psihofarmaci iz grupe antipsihotika, antidepresiva, stabilizatora raspoloženja i anksiolitika, a u zavisnosti od ispoljene kliničke slike.

Opšti zajednički principi primene psihofarmaka kod ove dijagnostičke kategorije podrazumevaju:

- terapiju započeti manjim dozama lekova koje se postepeno, u dužim intervalima, povećavaju (spora titracija) uz praćenje njihove efikasnosti i eventualnih neželjenih dejstava.
- primena psihofarmaka treba da bude vremenski ograničena (osim kada nema alternative) a maksimalne doze lekova su najčešće niže nego uobičajeno.
- obavezno voditi računa o potencijalnim interakcijama psihofarmaka sa drugim lekovima primenjenim u lečenju osnovnog oboljenja, kao i o postojanju oboljenja koja dovode do narušavanja funkcije jetre i bubrega (zbog eliminacije preko ova dva organa).
- izbegavati lekove sa antiholinergičkim dejstvom zbog mogućih neželjenih efekata u vidu smetnji srčanog ritma, retencije urina, usporavanja peristaltike creva, pogoršanja kognicije, konfuznosti, delirijuma i dr.

ANTIPSIHOTICI. Ovi lekovi se prvenstveno primenjuju u terapiji organske halucinoze, organskog sumanutog (shizofreniji sličnog) poremećaja i organskog poremećaja raspoloženja kada kliničkom slikom dominiraju hipomanični/manični simptomi ili simptomi bipolarnog poremećaja. Eventualno se mogu primenjivati i u tretmanu organskog katatonog poremećaja u stanjima stupora ili uzbuđenja. U odabiru ove grupe lekova prednost dati atipičnim antipsihoticima zbog njihove efikasnosti i manje ekstrapiramidnih neželjenih efekata. Eventualno se može primeniti tipični antipsihotik haloperidol uz praćenje ekstrapiramidnih neželjenih efekata. Kod primene atipičnih antipsihotika voditi računa o neželjenim efektima kao što su sedacija, porast telesne mase i dislipidemija. Izbegavati antipsihotike ili ih primenjivati ograničeno vreme (ne više od tri meseca) kod starih osoba zbog većeg rizika od smrtnog ishoda usled srčanih događaja (srčana dekompenzacija, iznenadna smrt), ali i od moždanog udara i nastanka infekcija, kao što je npr. pneumonija.

Način uvođenja i preporučene dnevne doze antipsihotika kod ove grupe poremećaja (F 06) prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1. Doziranje antipsihotika

	Početna doza (mg/d)	Titracija	Maksimalna dnevna doza (mg/d)
Risperidon	0,25-0,5 (1-2x)	0,25 na 3-7 dana	1 ili 2
Olanzapin	2,5-5 (1x)	2,5-5 na 3-7 dana	7,5 - 10
Kvetiapin	25-50 (2x)	50 u 2 doze na 3-7 dana	200
Kvetiapin XR	50 (1x)	50 u 1 dozi na 3-7 dana	200
Haloperidol	0,25-0,5 (1-2x)	0,25 na 3-7 dana	1 - 2

ANTIDEPRESIVI. Lekovi iz ove grupe su delotvorni u tretmanu pacijenata sa organskim poremećajem raspoloženja sa depresijom i organskim anksioznim poremećajem. Takođe mogu biti od koristi i kod jednog broja pacijenata sa organskim poremećajem sa emocionalnom nestabilnošću. Na osnovu kliničkog iskustva najbolje rezultate daje primena lekova iz grupe specifičnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (sertralin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin). Ova grupa lekova karakteriše se dobrom efikasnošću i podnošljivošću uz mogućnost izazivanja neželjenih događaja u vidu inicijalne uznemirenosti, mučnine i seksualne disfunkcije. Da bi se izbegli ili ublažili inicijalni neželjeni efekti doziranje ovim lekovima treba da bude postepeno (početi sa polovinom doze prvih 5 do 7 dana) sve do pune terapijske doze. Ukoliko su ovi lekovi neefikasni mogu se primeniti venlafaksin, bupropion ili eventualno trazodon (naročito ukoliko pacijent ima i nesanicu ili agitaciju). Neželjeni efekti svih pomenutih lekova su identični onima koji se vide pri korišćenju u opštoj populaciji. Ukoliko se uspostavi remisija tretman ovim lekovima treba da traje najmanje još 6 meseci do 1 godine u punoj terapijskoj dozi.

Terapijske doze i način uvođenja antidepresiva dati su u tabeli 2.

Tabela 2. Preporučene doze antidepresiva

Medikament	Početna doza (mg/d)	Opseg doza (mg/d)
Selektivni blokatori preuzimanja serotonina		
Fluoksetin	10	10-40
Sertralin	25	25-200
Paroksetin	10	10-40
Citalopram	10	10-40
Escitalopram	5	5-20
Drugi antidepresivi		
Bupropion	150	300
Venlafaksin	37,5	75-225
Trazodon	25-50	200

STABILIZATORI RASPOLOŽENJA. Njihova primena se preporučuje u tretmanu organskog poremećaja raspoloženja sa hipomaničnom, maničnom ili bipolarnom simptomatologijom, kao i kod organskog poremećaja sa emocionalnom labilnošću. U ovu grupu lekova ubrajaju se litijum (na listi D), valproat i karbamazepin. Ove lekove treba primenjivati sa velikim oprezom zbog potencijalnih neželjenih dejstava i interakcija sa drugim lekovima.

Od stabilizatora raspoloženja najčešće se primenjuje valproati. Pri primeni valproata potrebno je pratiti telesnu masu pacijenta i laboratorijske analize jetrine funkcije zbog mogućih nepovoljnih uticaja. Terapiju započeti sa 250 mg u večernjim satima i potom u intervalima 5-7 dana povećavati dozu po 250 mg naizmenično jutro - veče do maksimalnih 1000 mg (u 2 doze). Lek se može kombinovati i sa atipičnim antipsihoticima uz povećan oprez i praćenje neželjenih događaja (naročito sedacije i porasta telesne mase). Ne treba ga koristiti kod ozbiljnih oboljenja jetre i pankreasa.

Kada se daje karbamazepin pratiti krvnu sliku zbog mogućnosti nastanka leukopenije (ne davati ga kod hipofunkcije kostne srži). Obzirom da je snažan induktor mikrozomalnog sistema jetre voditi računa o interakcijama sa drugim lekovima. Početne doze treba da budu 200mg (u 2 doze) i povećavati ih u nedeljnim intervalima po 2x100mg do maksimalnih 800mg (u 2 doze).

Zbog mogućih toksičnih efekata većih doza, primena litijuma se ne preporučuje kod ove grupe oboljenja, naročito kod pacijenata sa oboljenjima bubrega, ozbiljnim kardiovaskularnim poremećajima, dehidracije i disbalansom natrijuma.

BENZODIAZEPINI. Benzodijazepinski anksiolitici se mogu primenjivati kao kratkotrajna terapija organskog anksioznog poremećaja i u tretmanu anksioznosti i nesanicice u sklopu drugih organskih poremećaja. Ipak, lekove iz ove grupe treba izbegavati (naročito kod starih osoba, jer je moguća i paradoksalna agitacija) ili davati sa velikim oprezom zbog mogućih neželjenih događaja, kao što su sedacija, hipotenzija, vrtoglavica, uznemirenost, konfuznost, razvoj zavisnosti, depresija disanja. Ukoliko se daju primena treba da bude vremenski ograničena (ne duže od 3 - 4 nedelje) uz postepeno povećanje doze i isključenje leka. Prednost dati lorazepamu u početnoj dozi od 2x0,5 mg do maksimalnih 2 mg dnevno (u 2 ili 3 doze) i alprazolamu u početnoj dozi od 0,25 mg do maksimalnih 1-2 mg dnevno (u 2 ili 3 doze).

ANKSIOZNI POREMEĆAJI F40

DIJAGNOSTIČKA GRUPA F 40

Dijagnostička grupa F40 obuhvata fobične poremećaje: agorafobija (F40.0), socijalna fobija (F40.1) i specifična fobija (F40.2). Ove poremećaje karakterišu: 1) doživljaj anksioznosti/straha pri izlaganju specifičnim situacijama koje ne predstavljaju objektivnu opasnost; 2) doživljaj anticipatorne anksioznosti u očekivanju situacije koje se osoba plaši i 3) izbegavanje situacije koja provocira anksioznost. Lečenje fobičnih poremećaja se zasniva na primeni farmakoterapije i/ili psihoterapije.

PREPORUKE ZA FARMAKOLOŠKI TRETMAN

Na osnovu kliničkog iskustva i kliničkih studija, a na bazi potvrđene efikasnosti i najbenignijeg profila neželjenih dejstava, preporuka je da se pacijenti sa agorafobijom i socijalnom fobijom tretiraju nekim lekom iz grupe specifičnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin). Da bi se ublažili ili izbegli neželjeni efekti doziranje ovim lekovima treba da bude postepeno (polovina doze 6 do 10 dana) sve do pune terapijske doze koja je ista kao kod terapije depresivnih poremećaja. Najčešći neželjeni efekti su inicijalna uznemirenost, mučnina i nagon za povraćanjem, seksualne disfunkcije a obavezno je upozoriti pacijente na moguću pojavu sporednih efekata. U početku terapije antidepressivima opravdano je kratkoročno davanje i benzodiazepinskih anksiolitika u terapijskoj dozi uz režim uzimanja od 3 puta dnevno (izbegavati upotrebu "po potrebi"). Ukoliko je terapijski odgovor povoljan farmakoterapija treba da traje minimalno 6 do 12 meseci, odnosno do potpunog uklanjanja simptoma koje se održava u dužem vremenskom periodu.

Ukoliko kod pacijenta postoji fokalni oblik socijalne fobije koji se odnosi na strah od javnih nastupa povoljan terapijski efekat mogu imati beta adrenergički blokatori (propranolol u dozi od 10 do 40 mg) koji se uzimaju 15 do 30 minuta pre ekspozicije fobičnom stimulusu - javnom nastupu. Terapija specifičnih fobija podrazumeva, pre svega, psihoterapiju dok se psihofarmaci koriste veoma retko, u ograničenim dozama i ograničenoj dužini trajanja tretmana.

Pre započinjanja psihofarmakoterapije potrebno je razmotriti sve prednosti i nedostatke njihove upotrebe i u zavisnosti od karakteristika leka i kliničke slike svakog pacijenta ordinirati odgovarajuću terapiju. Priložena tabela 1. ukazuje na prednosti i nedostatke lekova za fobične poremećaje.

Tabela 1. Prednosti i nedostaci lekova za fobične poremećaje

*Nije registrovan u Srbiji

Psihofarmak	Prednosti	Nedostaci
Benzodiazepinski anksiolitici (alprazolam, klonazepam)	Dokazana efikasnost Brz početak dejstva Relativno sigurni pri predoziranju	Moguća zavisnost sedacija, anterogradna amnezija i drugi neželjeni efekti
Specifični inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina	Dokazana efikasnost Bez zavisnosti Relativno sigurni pri predoziranju	Odloženi početak dejstva Inicijalna uznemirenost Mučnina i nagon za povraćanjem Seksualne disfunkcije
Triciklični antidepressivi (klomipramin)	Bez zavisnosti Dokazana efikasnost	Odloženi početak dejstva Antiholonerški efekti Povećanje telesne težine Smrtonosni pri predoziranju
Reverzibilni inhibitori MAO (moklobemid)	Bez zavisnosti Benigni neželjeni efekti	Nedovoljna efikasnost Odloženi početak dejstva
Specifični inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (venlafaksin)	Bez zavisnosti Benigni neželjeni efekti Relativno sigurni pri predoziranju	Nedovoljno potvrđena efikasnost Odloženi početak dejstva Mučnina i nagon za povraćanjem
Specifični inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina (reboksetin*)	Bez zavisnosti Benigni neželjeni efekti	Nedovoljno potvrđena efikasnost Odloženi početak dejstva
Specifični serotonerški i noradrenerški agonisti (mirtazapin)	Bez zavisnosti Benigni neželjeni efekti Relativno siguran pri predoziranju	Nedovoljno potvrđena efikasnost Odloženi početak dejstva Povećanje apetita i telesne težine

*Nije registrovan u Srbiji

Pri ordiniranju određenog leka kod pacijenata sa fobičnim poremećajima, potrebno je voditi računa o terapijskoj dozi i načinu ordiniranja leka. U tabeli br. 2 je prikazan uporedni pregled preporučenih doza za pacijente sa fobičnim poremećajima.

Tabela 2. Usporedni pregled preporučenih doza za pacijente sa fobičnim poremećajima

Grupa lekova	Preporučena doza (mg)
Benzodiazepini <ul style="list-style-type: none"> • Alprazolam • Klonazepam 	2 - 4 1.5 – 3
Inhibitori MAO <ul style="list-style-type: none"> • Moklobemid 	300-600
Triciklični antidepresivi <ul style="list-style-type: none"> • Klomipramin*** 	75-250
SSRI <ul style="list-style-type: none"> • citalopram • escitalopram • fluoksetin • paroksetin • sertralin 	20 - 60 10 - 30 20 - 40 20 - 40 50 – 150
SSNRI <ul style="list-style-type: none"> • venlafaksin 	75-225
β-blokeri <ul style="list-style-type: none"> • propranolol 	10-40

***Registrovan - nije na Listi lekova

Dijagnostička grupa F 41

Dijagnostička grupa F41 obuhvata anksiozne poremećaje u užem smislu - panični poremećaj (F41.0), generalizovani anksiozni poremećaj (F41.1) i mešoviti anksiozno-depresivni poremećaj (F41.2). Ove poremećaje karakteriše doživljaj visoke anksioznosti praćen telesnim simptomima, ali bez fobične strukturacije.

U terapiji anksioznih poremećaja se koriste različiti farmakoterapijski i psihoterapijski pristupi. U kliničkoj praksi, ovi pristupi se najčešće kombinuju. Cilj farmakoterapije je da umanji simptome anksioznosti.

Savremeni farmakološki tretman pacijenata sa paničnim, generalizovanim anksioznim i mešovitim anksiozno-depresivnim poremećajem se zasniva na primeni antidepresiva. Zbog najboljeg odnosa efikasnosti i neželjenih efekata terapija bi trebala da počne nekim lekom iz grupe specifičnih inhibitora preuzimanja serotonina (citalopram, escitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin) ili primenom venlafaksina u odgovarajućim terapijskim dozama. Da bi se ublažili ili izbegli neželjeni efekti na početku tretmana, doziranje svih navedenih lekova treba da bude postepeno (polovina doze 6 do 10 dana) do pune terapijske doze koja je ista kao kod terapije depresivnih poremećaja. Najčešći neželjeni efekti su inicijalna uznemirenost, mučnina i nagon za povraćanjem, seksualne disfunkcije a obavezno je upozoriti pacijene na moguću pojavu sporednih efekata. Tokom početka tretmana (4-6 nedelja) uporedo sa antidepresivima se mogu davati benzodiazepinski anksiolitici radi postizanja brže redukcije simptoma. Evaluacija uspešnosti tretmana vrši se nakon 4 do 6 nedelja.

Kod pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem u nastavku tretmana postoji mogućnost dodavanja pregabalina (u dozama od 75 do 600 mg), kvetiapina (u dozama od 25 do 150 mg) ili buspirona* (u dozama od 15 do 60 mg). Ukoliko je terapijski odgovor povoljan farmakoterapija treba da traje minimalno 6 do 12 meseci, odnosno do potpune remisije poremećaja koja traje više meseci. Da bi se izbegao recidiv poremećaja prekid

terapije ne bi trebao da bude nagao, već bi lekove trebalo radukovati postepenim smanjivanjem doze tokom više nedelja.

Neurastenija F 48.0

Neurastenija se odlikuje polimorfnim tegobama, među kojima dominiraju razdražljivost i trajno osećanje psihofizičke iscrpljenosti. Bolesnici se žale na brzo zamaranje, nesanicu i niz fizičkih simptoma (gubitak energije, bolovi, laka zamorljivost) kao i nesposobnost završavanja poslova. Pacijent može zahtevati bolovanje ili potvrdu o nesposobnosti za rad. Terapijski pristup ovoj formi neuroze po pravilu je multidimenzionalan. Terapija podrazumeva suportivnu psihoterapiju, primenu lekova iz grupe specifičnih inhibitora preuzimanja serotonina (citalopram, escitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin), a od koristi mogu biti i promovisanje fizičke aktivnosti i relaksacione metode.

MENTALNI POREMEĆAJI I POREMEĆAJI PONAŠANJA ZBOG UPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI (PAS) F 10

DIJAGNOSTIČKA GRUPA F 10

Dijagnostička grupa F10 obuhvata sledeće mentalne poremećaje i poremećaje ponašanja zbog upotrebe alkohola: akutno pijanstvo(intoksikacija) (F10.0), štetna upotreba alkohola (F10.1), zavisnost od alkohola(alkoholizam) (F10.2), alkoholni apstinencijalni sindrom (F10.3), Delirijum tremens (F10.4), psihotični poremećaji uzrokovani alkoholom (F 10.5), Korsakovljeva psihoza (sindrom amnezije) (F10.6) i alkoholna demencija (F10.73). Alkoholizam je najrasprostranjenija bolest zavisnosti i posle depresije to je mentalni poremećaj koji u najvećem broju doprinosi globalnoj invalidnosti.

Terapija zavisnosti od alkohola

U lečenju zavisnika od alkohola, pored psihoterapije, primena psihofarmaka je neizbežna i koristi se za lečenje kako same zavisnosti, tako i drugih (napred navedenih) entiteta povezanih sa uzimanjem alkohola.

Averzivna sredstva - *Disulfiram*

Pre uvođenja disulfirama neophodno je proveriti funkcije jetre i raditi periodični monitoring (na tri do šest meseci) tokom primene disulfirama. Preporuka je da se u prevenciji recidiva koristi doza od 250 mg u periodu od jedne do dve godine. Neophodno je upoznati pacijenta, ali i članove porodice koji preuzmu odgovornost da mu daju disulfiram, sa potencijalno ozbiljnim posledicama pijenja alkohola uz disulfiram.

Opioidni antagonisti - *Naltrekson*

Utvrđeno je da primena naltreksona kod zavisnika od alkohola u trajanju od tri do šest meseci (50 mg/dan) statistički značajno smanjuje rizik od relapsa. *Nalmefen**** je derivat opijata po hemijskoj strukturi sličan naltreksonu. Indikovano je za redukciju konzumiranja alkohola kod osoba koje imaju visok rizik za pijenje ali nisu ispoljile apstinencijalne simptome i ne zahtevaju hitnu detoksikaciju.

GABA agonisti – *Akamprosata****

Tableta akamprosata sadrži 333 mg leka, a preporučuje se tri do šest tableta dnevno, i to oralno u tri porcije, sa hranom. *GHB (gama-hidroksibuterna kiselina)** lek je uveden kao potencijalni farmakoterapijski modalitet u lečenje alkoholizma pre desetak godina. *Baklofen** je agonista GABA_B receptora, još jedan reprezent novih farmakoterapijskih pristupa u lečenju zavisnosti od alkohola. Njegova efikasnost ogleda se u kupiranju apstinencijalnih simptoma, smanjenju žudnje, redukciji unosa alkohola i redukciji anksioznosti kod zavisnika od alkohola.

Antikonvulzivi (psihostabilizatori) - predstavljaju relativno novu klasu lekova koji se primenjuju u tretmanu održavanja prolongirane apstinencije, pre svega jer deluju anksiolitički i kao stabilizatori raspoloženja, a nemaju adiktivni potencijal. *Na-valproat* spada u red najsigurnijih lekova koji smanjuju rizik od relapsa, a primenjuje se tokom prvih šest nedelja do tri meseca nakon detoksikacije kod pacijenata sa protrahevanim apstinencijalnim simptomima. Doziranje je 10–20 mg/kg u najmanje dve podeljene doze. *Karbamazepin* je lek iz ove grupe koji se primenjuje u tretmanu akutnog apstinencijalnog sindroma, ali i prolongirane apstinencije. U tretmanu prolongirane apstinencije preporučuje se doza 200–600 mg/dan, u trajanju od tri do šest meseci. Pre uvođenja neophodno je proveriti krvnu sliku i jetrine funkcije uz povremeni monitoring tokom tretmana.

Terapija apstinencijalnog sindroma

Apstinencijalni sindrom započinje nekoliko sati, odnosno dana nakon prekida ili smanjenja dugotrajnog pijenja. U kliničkoj slici dominira vegetativna hiperaktivnost, tremor ruku, mučnina, anksioznost, depresivnost, psihomotorna agitacija. Mogu se u blažem obliku javiti prolazne perceptivne obmane (halucinacije), s očuvanim testom realnosti. Najteži oblik alkoholnog apstinencijalnog sindroma je Delirijum tremens. To je kratkotrajno, potencijalno po život opasno toksično-konfuzno stanje sa pratećim somatskim smetnjama. Ukoliko se razvije Delirijum tremens pacijent se mora zbrinjavati u jedinicama intenzivne nege.

Tabela 1. Specifični lekovi u tretmanu zavisnosti od alkohola

Psihofarmak	Klasa	Mehanizam dejstva	Opres
Akamprosat***	Modulatori NMDA i GABA receptora	Redukcija efekata apstinencije, redukcija žudnje	Kontraindikacije: renalna insuficijencija i ciroze jetre Nije utvrđena njegova bezbednost u trudnoći i tokom laktacije Neželjeni efekti: blage tegobe GIT, glavobolja i raš
Disulfiram	Averzivni agens	Izaziva averziju prema alkoholu povišenjem nivoa acetaldehida	Kontraindikacije: ciroza jetre, koronarna bolest srca, teža oboljenja miokarda Neželjeni efekti: osećaj umora, glavobolja, hepatitis, vrtoglavica, metalni ukus u ustima i konvulzije
Naltrekson	Opioidni antagonista	Redukcija prijatnih, stimulativnih efekata alkohola, redukcija žudnje	Kontraindikacije: aktuelni zavisnici od opijata U velikim dozama (300mg/dan) dovodi do oštećenja jetre
GHB*	Strukturni analog GABA	Tretman apstinencijalnog sindroma, redukcija žudnje, održavanje apstinencije	Visok rizik za zloupotrebu i razvoj zavisnosti!!!
Baklofen*	Agonista GABA _B receptora	Indukcija i održavanje apstinencije, redukcija unosa alkohola, redukcija žudnje, redukcija anksioznosti	Nedovoljno potvrđena efikasnost
Nalmefen***	Opioidni antagonista	Redukcija pijenja alkohola kod osoba koje imaju visok rizik za opijanje	Nedovoljno potvrđena efikasnost Proces registracije u toku

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi za određivanje težine apstinencijalnog sindroma i preporučeno doziranje benzodiazepina

Umeren apstinencijalni sindrom	
Kriterijumi	Tretman
Sistolni TA < 150 mmHg Dijastolni TA < 90 mmHg Puls < 100/min. Temperatura < 37,7 C Tremor, insomnija, agitacija	Diazepam 5–10 mg 3 x 1 PO Lorazepam 1–2 mg na 4–6 sati PO tokom 1–3 dana
Srednje izražen apstinencijalni sindrom	
Kriterijumi	Tretman
Sistolni TA – 150–200 mmHg Dijastolni TA – 100–140 mmHg Puls – 110–140/min. Temperatura – 37,7–38,3 C Tremor, insomnija, agitacija	Diazepam: 1. dan: 15–20 mg 4 x 1 2. dan: 10–20 mg 4 x 1 3. dan: 5–15 mg 4 x 1 4. dan: 10 mg 4 x 1 5. dan: 5 mg 4 x 1 Lorazepam: 1–2. dan: 2–4 mg 4 x 1 3–4. dan: 1–2 mg 4 x 1 5. dan: 1mg 4 x 1

MENTALNI POREMEĆAJI I POREMEĆAJI PONAŠANJA ZBOG UPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI (PAS) F 11

DIJAGNOSTIČKA GRUPA F11

Dijagnostička grupa F11 obuhvata sledeće mentalne poremećaje i poremećaje ponašanja zbog upotrebe opijata:

- akutna intoksikacija (F11.0),
- zloupotreba opijata (F11.1),
- zavisnost od opijata (F11.2)
- apstinencijalni sindrom (F11.3)
- psihotični poremećaji uzrokovani opijatima (F11.5).

Akutna intoksikacija nastaje po unošenju opijata i prouzrokuje smetnje stanja svesti, kognicije, opažanja, osećanja, ponašanja ili druge psihosocijalne efekte i reakcije. Ove pojave su direktno izazvane farmakološkim dejstvom unetih opijata, mogu bitno uticati na psihofizičko stanje organizma i prouzrokovati čak i smrtni ishod.

Pod pojmom **zloupotrebe opijata** podrazumeva se nekonzistentni obrazac korišćenja opijata.

Zavisnost od opijata predstavlja skup fizioloških, biheviornalnih i kognitivnih fenomena koji se pojavljuju posle ponavljane upotrebe neke supstance ili grupe supstanci, čije uzimanje postaje od primarnog značaja za osobu u odnosu na ranije važeće prioritete.

Lečenje

Bazične strategije u lečenju zavisnosti od opijata oslanjaju se na četiri velike grupe psihofarmaka u odnosu na njihov afinitet prema opioidnim receptorima.

Kompletni agonisti – vezuju se u potpunosti i aktiviraju opioidne receptore (metadon)

Parcijalni agonisti – vezuju se i aktiviraju opioidne receptore u manjem stepenu od kompletnih agonista, u visokim dozama vezujući se za μ receptore ispoljavaju efekat platoa i zasićenja, odnosno vezuju se ali su dobijeni efekti antagonistički (buprenorfin).

Tramadol je atipični opioid sa centralnim analgetičkim dejstvom koji se koristi za kupiranje bola srednjeg i izrazitog stepena. Pored opisanog dejstva lek ispoljava efekt euforije, te se iz tih razloga

često zloupotrebljava. Kao sintetički produkt ima multimodalno dejstvo na više receptorskih sistema: na **μ-opioidni receptor**, kao i **noradrenergički i serotonergički sistem**.

Antagonisti – vezuju se i blokiraju u potpunosti opioidne receptore (naltrekson)

1. Akutna intoksikacija opijatima- klinička slika predoziranosti F 11.0

Heroin je liposolubilniji od morfina i drugih opioida i lakše prolazi krvno-moždanu barijeru i unutar prvih 15 do 30 sekundi dostiže relativno visoke vrednosti u mozgu, stoga je nastanak akutne predoziranosti sa kompromitovanjem svesti i disanja (overdose) česta komplikacija intravenske administracije heroina.

Akutna intoksikacija (predoziranost) se karakteriše poremećajem stanja svesti od somnolencije do kome, plus jednim od pratećih znakova koji može biti: usporen misaoni tok, odloženo reagovanje;, punktiformne nereaktivne zenice, hipotenzija, bradikardija, hipotermija, nauzeja, povraćanje, znaci centralne cijanoze, respiratorna depresija, nepravilno sporo disanje, respiracije ispod 12 udaha u minutu;

Takođe neophodna je pozitivna anamneza o nedavnom konzumiranju opioida i/ili fizičkim pregledom uočeni skori ubodi.

Terapijski protokol za akutnu intoksikaciju opijatima

Za pacijenta sa očuvanom disajnom funkcijom: opservacija i budno praćenje stepena stanja svesti.

Za pacijenta sa kompromitovanom disajnom funkcijom: asistirana ventilacija-oksigenacija 100% kiseonikom i infuzija. Ordinirati ampulu naloksona*, 0.2–0.4mg/ml, intravenski u 10ml fiziološkog rastvora (alternativno sc. ili i.m. administracija samo ampuliranog leka).

Sprovoditi ponavljanje doza naloksona do maksimalne doze od 2mg.

Ponavljanje doza vršiti ukoliko nakon jednog minuta ne dolazi do bitnog oporavka stanja svesti, opservirati pacijenta unutar 2–3 minuta, pa ponoviti dozu leka.

Ukoliko nakon ponovljene doze nema bitnog poboljšanja stanja svesti, doza se može ponavljati na svakih 2–3 minuta ,ako se pacijent opservira u uslovima gde se može nastaviti asistirana ventilacija i reanimacija, do maksimalne doze.

Ukoliko se pacijent opservira u ambulantnim uslovima, odmah nakon druge doze leka sprovesti hitan transport pacijenta u pratnji medicinskog osoblja, uz adekvatan monitoring i opskrbljenost transportnog vozila neophodnom opremom i medikacijom, uključujući i nalokson, do najbliže jedinice intenzivne nege koja poseduje asistiranu ventilaciju i reanimaciju. Opservacija pacijenta narednih 12h.

2. Tretman zavisnosti od opijata (F11.2)

Zavisno od terapijskih ciljeva, programi lečenja se mogu podeliti na **nisko zahtevne** i **visoko zahtevne** programe. Kod prvih, koje obično nazivamo i programi smanjenja štete (*harm reduction*), osnovni terapijski cilj je da se smanji štetni efekat uzimanja droga.

Programi sa višim terapijskim ciljevima su u mogućnosti da usmere pacijente ka kompletnoj apstinenciji od supstanci i kvalitativnim promenama u načinu života. Ovo su zahtevni programi koji podrazumevaju potpunu apstinenciju, ali i motivaciju sa poboljšanjem porodičnog, socijalnog i profesionalnog funkcionisanja.

U osnovi, postoje dva osnovna vida lečenja : **Detoksikacije i Supstituciona terapija**

A. DETOKSIKACIJE

Procesi detoksikacije podrazumevaju sprovođenje postupaka i tretmana putem kojih se, upotrebom specifične medikacije, vrši farmakološko kupiranje nepovoljnih efekata nastalih kao posledica konzumiranja opijata. Tretman podrazumeva višednevno, kontinuirano terapijsko zbrinjavanje tokom koga se, kao glavni cilj, nameće što potpuniji, psihofizički oporavak organizma i postizanje stabilnog opšteg stanja pacijenta, i kupiranja simptoma apstinencijalne krize

Po definiciji, pod pojmom apstinencijalnog sindroma podrazumeva se psihofizičko stanje osobe zavisne od opijata, koje nastaje pri nagloj, potpunoj ili delimičnoj obustavi konzumiranja opijata. Prosečno vreme trajanja apstinencijalnog sindroma je 7 do 10 dana..

Detoksikacije se mogu sprovesti u hospitalnim uslovima i ambulantno.

Vrste detoksikacije

- Detoksikacija agonistima (metadon, LAAM*)
- Detoksikacija parcijalnim agonistima (Buprenorfin)
- Simptomatske detoksikacije

- **Detoksikacija agonistima - Metadon**

Početne doze iznose 30–40mg metadona dnevno i smatraju se adekvatnim dozama za optimalno kupiranje apstinencijalnog sindroma.

Metadon se daje 4 puta dnevno, započinjemo sa dozom od 10mg i nakon svake pojedinačne doze sledi opservacija od 2h. Doze se prvog dana pažljivo titiraju. Nakon 24h ovakvog doziranja metadona, efekti primenjenih doza se prate i, u zavisnosti od predviđene dužine trajanja detoksikacije (14, 21, 28 dana), smanjuju se dnevne doze metadona u proseku za 5–10mg nedeljno. Poslednje nedelje snižavanje doza se sprovodi postepeno i oprezno do nule.

- **Detoksikacija parcijalnim agonistima - Buprenorfin**

Postupak razrešavanja apstinencijalnih tegoba nakon prekida uzimanja opijata uvođenjem i postepenom redukcijom dnevnih doza buprenorfina u ograničenom vremenskom periodu. Detoksikacija Buprenorfinom može trajati od 7 -30 dana.

Predlog šeme detoksikacije Buprenorfinom.

Dan	Režim davanja u mg	Najniže i maksimalne doze
1	6	4-8 mg
2	8	4-12 mg
3	10	4-16 mg
4	8	2-12 mg
5	4	0-8 mg
6	2	0-4 mg
7	1	0-2 mg
8	Do 0,8 mg	0-0,8 mg

Detoksikacija simptomatskom terapijom

Sprovodi se po protokolu u skladu sa principima dobre kliničke prakse. Podrazumeva uključivanje polivalentnog farmakološkog pristupa, koji obuhvata parenteralnu i peroralnu primenu lekova, i to infuzionih rastvora, analgetika (opioidnih i neopioidnih), anksiolitika, psihostabilizatora, klonidina*, neuroleptika, antidepresiva, hipnotika, antiemetika, antidijaroika i druge simptomatske terapije.

Proces detoksikacije traje minimum 7–10 dana

Medikamentozna terapija tokom simptomatske terapije obuhvata sledeće klasa lekova

KLASA LEKOVA – generički naziv	Prosečna dnevna doza u mg
ANKSIOLITICI	
Alprazolam	0,5-4
Diazepam	4-40
Klonazepam	2-8
Lorazepam	1-10
NEUROLEPTICI	
Haloperidol	1-5
Hlorpromazin	30-300
Klozapin	12,5-300
Levopromazin*	25-300
Risperidon	2-4
ANTIDEPRESIVI	
Escitalopram	10-20
Fluoksetin	20-80
Mianserin	30-90
Mirtazapin	15-45
Paroksetin	20-50
Sertralin	50-200
Tianeptin	25-36,5
Trazodon	50-300
Venlafaksin	75-375
STABILIZATORI RASPOLOŽENJA, ANTIEPILEPTICI	
Gabapentin	300-3600
Karbamazepin	400-1200
Lamotrigin	25-400
Valproat	500-1500
HIPNOTICI	
Midazolam	7,5-15
Nitrazepam	5-10
Zolpidem	5-10
ANALGETICI	
Diklofenak	50-200
Ibuprofen	200-1200
Tramadol	50-300

B. SUPSTITUCIONA TERAPIJA

Supstitucionna terapija je vid lečenja u kojem se za lečenje opijatske zavisnosti koristi slična ili identična supstanca sa svojstvima i dejstvom sličnim drogi koja se koristila.

Vidovi supstitucione terapije:

Supstitucionna terapija agonistima (metadon, LAAM*)

Supstitucionna terapija parcijalnim agonistima opijata

Supstitucionna terapija antagonistima.

- Supstitucionna terapija agonistima – (metadon)**Kriterijumi za uključivanje u supstitucionni metadonski program i supstitucionni buprenorfolinski program:**

- starosni minimum 18 godina života;
- jasno ispunjeni kriterijumi po MKB 10, DSM IV za postojanje opioidne zavisnosti;
- opijatska zavisnost udružena sa hroničnim psihijatrijskim oboljenjima;
- opijatska zavisnost udružena sa kriminogenim ponašanjem;

- višegodišnja opijatska zavisnost udružena sa HIV infekcijom;
- motivacija za ulazak u program

Doziranje

Kreće se sa niskim dozama i doza se podiže postepeno - početne doze treba da budu od 10-30 mg
Preporučene dnevne doze Metadona su od 60mg-120mg

Napomena : metadon u obliku solucije se pre izdavanja razblažuje

- Terapija održavanja parcijalnim agonistima opijata - buprenorfin

Postoje dva oblika supstitucije terapije Buprenorfinom

- kratkotrajno održavanje
- dugoročno održavanje

Doziranje

Početna doza buprenorfina je obično 2-6 mg, i uzima se (stavlja pod jezik) pod neposrednom supervizijom medicinskog osoblja, prva doza se daje 8 sati nakon poslednjeg uzimanja heroina, pacijent se opservira 1-2 sata koliko je potrebno da se vidi da li je početno delovanje leka dalo efekta. Ukoliko se pacijent prevodi sa Metadona , neophodno je da od poslednje doze Metadona protekne 24-36h. Ukoliko je pacijent bio na većim dozama od 30 mg potrebna je postepena redukcija doze do željenih 30 mg. Titriranje doze narednih dana mora biti postepeno i podizanje doze se vrši do punog terapijskom efekta.

Doze održavanja kreću se u zavisnosti od stepena zavisnosti i protokola od 6 do 32 mg Buprenorfina dnevno.

- **Terapija održavanja antagonistima (Naltrekson hidrohlorid)**

Indikacije:

- želja da se održi apstinencija;
- uzrast minimum 18 godina;

Napomena: Antagonista opioidnih receptora u terapiju se uvodi nakon detoksikacije i urađene detekcije urina na opijate.

Doziranje:

Uobičajena dnevna doza je 50mg, u slučajevima pojave neželjenih dejstava može se smanjiti na 25mg;

Optimalna dužina trajanja tretmana je od 6 meseci do 2 godine u zavisnosti od prisutne psihičke zavisnosti, uticaja sredine i drugih faktora rizika.

DEPRESIVNI POREMEĆAJI

Depresivni poremećaji (depresije) smatraju se jednim od najvećih zdravstvenih problema od javnog značaja zbog više razloga: visoke prevalencije – depresija je najčešći mentalni poremećaj u opštoj populaciji; težine posledica – u najvećem broju slučajeva depresije su rekurentne i značajno narušavaju kvalitet života. Depresivni poremećaji neretko se javljaju udruženo sa drugim mentalnim poremećajima i telesnim bolestima i povećavaju ukupni morbiditet i mortalitet. Ishod depresije može biti povezan i sa suicidom.

Glavni simptomi u sklopu depresivnog sindroma su osećanje tuge, gubitak interesovanja, a pored toga su prisutni i zamor ili gubitak energije, samooptuživanje i osećanje krivice, poremećaji spavanja, slaba koncentracija, poremećaj apetita, agitacija ili usporena psihomotorna aktivnost, konačno - misli o smrti i/ili samoubistvu.

Depresivni poremećaji u (MKB-10), podeljeni su na: **depresivnu epizodu (F 32)**, različitog intenziteta i kvaliteta – sa „somatskim simptomima“, sa „psihotičnim simptomima“, **rekurentni depresivni poremećaj (F 33)**, koji podrazumeva najmanje dve depresivne epizode, koje razdvaja interval bez simptoma u trajanju od dva meseca i perzistentni depresivni poremećaj – **distimiju (F 34.1)**. Simptomi depresije se mogu pronaći i sklopu više kategorija mentalnih poremećaja npr:

F03.3 Drugi simptomi, pretežno depresivni nespecificovane depresije,

F06.3 Organski depresivni poremećaj

F10.5 Psihotični poremećaj upotrebom alkohola

F20.4 Postshizofrena depresija

F25.1 Shizoafektivni poremećaj, depresivni tip

F31.3, F31.4 i F31.5 Bipolarni afektivni poremećaj, depresivne epizode

F32.0, F32.1, F32.2, F32.3, F32.8, F32.9 Depresivne epizode psihotičnog i nepsihotičnog nivoa F38.1

Rekurentni kratki depresivni poremećaj

F41.2 Mešoviti anksiozno depresivni poremećaj

F42 Opsesivno-kompulzivni poremećaj

F43.0, F43.1, F43.2 Reakcija na težak stres i reakcije prilagođavanja kao kratkotrajna ili produžena reakcija ili kao mešovita anksiozno-depresivna reakcija

F50.0 i F50.2 Poremećaji ishrane, gubitak apetita i proždrljivost

F92.0 Depresivni poremećaj ponašanja u detinjstvu i adolescenciji

TERAPIJA

Lečenje depresivnih poremećaja se zasniva na primeni farmakoterapije i/ili psihoterapije. Kod teških depresija, rezistentnih na primenjenu psihofarmakoterapiju, depresije sa psihotičnim karakteristikama, bipolarnog poremećaja, depresije u toku trudnoće ako su simptomi depresije teški jedna od opcija je primena elektrokonvulzivne terapije. Primenu EKT treba razmotriti kod depresije u toku trudnoće ako su simptomi depresije teški. Poslednjih godina se nalaze komplementarne metode i alternative klasičnim terapijskim pristupima u lečenju depresije.

PSIHOFARMAKOTERAPIJA DEPRESIJE

ANTIDEPRESIVI (AD)

Kao opšti stav je prihvaćeno da su antidepresivi efikasni u 60% slučajeva. Za ispoljavanje antidepresivnog efekta AD je nekad potrebno oko 6 nedelja. Nakon postizanja remisije potrebna je terapija održavanja od šest do osam meseci. Kod obolelih sa većim rizikom za relaps (anamneza o već dve ili više depresivnih epizoda, trajanje depresivnog poremećaja duže od dve godine) savetuje se terapija održavanja u trajanju od najmanje dve godine.

OBUSTAVA ANTIDEPRESIVA (DISKONTINUACIONI SINDROM). Iako je opšta postavka da antidepresivi ne uzrokuju zavisnost tačna, ponekad (retko) se dešava da se prilikom naglog prekida terapije, pojave simptomi obustave. Po ponovnoj primeni datog antidepresiva simptomi se u roku od 24 časa povlače. Pojava ovih simptoma je uglavnom blaga i prolaznog karaktera.

HIPONATREMIJA. Retka ali potencijano ozbiljna neželjena posledica primene antidepresiva. U slučaju pojave letargije, konfuznosti, nauzeje, mišićnih grčeva i epi pražnjenja treba posumnjati na hiponatremiju. Ovo stanje iziskuje momentalnu obustavu antidepresiva i primenu odgovarajuće terapije.

BENZODIAZEPINI

Nisu indikovani kao monoterapija u depresiji. Lekovi iz grupe benzodiazepinskih anksiolitika (lorazepam, bromazepam, alprazolam, klonazepam), pre svih klonazepam, mogu da budu efikasni u tretmanu pacijenata sa depresijom, ako se radi o komorbidnoj anksioznosti.

ANTIPSIHOTICI

Primena antipsihotika i prve i druge generacija je apsolutno indikovana kod depresija sa psihotičnim karakteristikama (npr F 32.3 i F 33.3) u kombinaciji sa antidepresivnom terapijom. Primena antipsihotika može biti od koristi kada nema adekvatnog odgovora na primenjeni tretman antidepresivima i kod nepsihotičnih depresija. Kvetiapin i aripiprazol*** su npr. odobreni od strane FDA (Food. and Drug Administration, USA) kao dodatna terapija velikog depresivnog poremećaja (velike depresivne epizode). Fiksna kombinacija olanzapin i fluoksetin je takođe odobrena od strane FDA za tretman terapijski rezistentnih depresija.

PSIHOSTABILIZATORI

Nisu prva linija izbora u terapiji depresije Daju se radi pojačavanja antidepresivnih efekata. *Mere opreza.* Tokom primene antikonvulziva simultano sa AD, treba voditi računa o tome da pri kombinovanju TCA i karbamazepina može doći do pada koncentracija TCA u plazmi, a tokom primene valproata i TCA do skoka nivoa TCA. SSRI mogu dovesti do porasta koncentracija karbamazepina, a u manjem stepenu i valproata. Priložena tabela 1. ukazuje na prednosti i nedostatke antidepresiva.

Tabela 1. Prednosti i nedostaci antidepresiva

Psihofarmak	Prednosti	Nedostaci
Specifični inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina	<ul style="list-style-type: none"> • Dokazana efikasnost • Bez zavisnosti • Relativno sigurni pri predoziranju 	<ul style="list-style-type: none"> • Inicijalna uznemirenost • Mučnina i nagon za povraćanjem • Seksualne disfunkcije
Triciklični antidepresivi (amitriptilin, klomipramin, doksepin*, maprotilin)	<ul style="list-style-type: none"> • Bez zavisnosti • Dokazana efikasnost 	<ul style="list-style-type: none"> • Odloženi početak dejstva • Antiholinergični efekti • Povećanje telesne težine • Potencijalno letalni pri predoziranju
Reverzibilni inhibitori MAO (moklobemid)	<ul style="list-style-type: none"> • Bez zavisnosti • Benigni neželjeni efekti 	<ul style="list-style-type: none"> • Efikasnost • Odloženi početak dejstva
Specifični inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (venlafaksin)	<ul style="list-style-type: none"> • Bez zavisnosti • Povoljan odgovor kod bolnih sindroma • Relativno sigurni pri predoziranju 	<ul style="list-style-type: none"> • Porast krvnog pritiska • Mučnina i nagon za povraćanjem
Specifični inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina (reboksetin*)	<ul style="list-style-type: none"> • Bez zavisnosti • Benigni neželjeni efekti 	<ul style="list-style-type: none"> • Nedovoljno potvrđena efikasnost • Odloženi početak dejstva
Specifični serotonergički i noradrenergički agonisti (mirtazapin)	<ul style="list-style-type: none"> • Bez zavisnosti • Benigni neželjeni efekti • Relativno siguran pri predoziranju 	<ul style="list-style-type: none"> • Povećanje apetita i telesne težine

Pri ordiniranju određenog leka kod pacijenata sa depresivnim poremećajima, potrebno je voditi računa o terapijskoj dozi i načinu ordiniranja leka. U tabeli br. 2 je prikazan je uporedni pregled preporučenih doza.

Tabela 2. Uporedni pregled preporučenih doza antidepresiva

Generičko ime	Dnevne doze
Amitriptilin	50 - 200 mg
Bupropion	100 - 450 mg
Citalopram	20 - 80 mg
Doxepin*	50-300 mg
Duloksetin***	20 – 60 mg
Escitalopram	10-20 mg
Fluoksetin	20- 60 mg
Fluvoksamin*	100 - 300 mg
Hlorimipramin*	75 - 150 mg
Imipramin*	75 - 350 mg
Maprotilin	50-150 mg
Mianserin	30-90 mg
Mirtazapin	15- 45mg
Moklobemid	300 - 600 mg
Paroksetin	10 - 50 mg
Reboksetin*	4 - 10 mg
Sertralin	50 - 200 mg
Tianeptin	37,5 mg
Trazodon	50 - 300 mg
Venlafaksin	75 - 375 mg

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

REZIME FARMAKOLOŠKOG TRETMANA.

Savremeni farmakološki tretman depresije se zasniva na primeni antidepresiva. Zbog najboljeg odnosa efikasnosti i neželjenih efekata terapija bi trebala da počne nekim lekom iz grupe specifičnih inhibitora preuzimanja serotonina (citalopram, escitalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin) ili primenom venlafaksina u odgovarajućim terapijskim dozama. Da bi se ublažili ili izbegli neželjeni efekti na početku tretmana, doziranje svih navedenih lekova treba da bude postepeno (polovina doze 6 do 10 dana) do pune terapijske doze. Najčešći neželjeni efekti su inicijalna uznemirenost, mučnina i nagon za povraćanjem, seksualne disfunkcije a obavezno je upozoriti pacijente na moguću pojavu sporednih efekata. Tokom početka tretmana (4-6 nedelja) uporedo sa antidepresivima se mogu davati benzodiazepinski anksiolitici radi postizanja brže redukcije simptoma. Evaluacija uspešnosti tretmana vrši se nakon 4 do 6 nedelja. Slučajeve koji ne odgovaraju na terapiju, ili je prisutan parcijalni odgovor potrebno je uputiti na psihijatrijsku evaluaciju.

ZBRINJAVANJE URGENTNIH PSIHIJATRIJSKIH STANJA U RAZVOJNOM DOBU U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

Primena lekova u psihijatriji razvojnog doba obuhvata niz koraka koji uključuju odabir, primenu i praćenje efekata lekova za odgovarajući poremećaj, a koji u Srbiji propisuju specijalisti dečije psihijatrije, psihijatri ili neuropsihijatri. Glavne kategorije poremećaja koje se javljaju u dečijem i adolescentnom dobu, a mogu se lečiti uz primenu lekova su dati u Tabeli 1.

Tabela 1. Glavne kategorije poremećaja koje se javljaju u dečijem i adolescentnom dobu

1. Neurorazvojni poremećaji - šifre
a. Mentalna retardacija
b. Pervazivni razvojni poremećaji
2. Poremećaji ponašanja, aktivnosti, impulsivnosti i pažnje
a. Poremećaj ponašanja – poremećaj vladanja, poremećaj prkosa i ponosa, mešoviti poremećaj ponašanja i emocija
b. Hiperkinetski poremećaj (ADHD)
3. Anksiozni, fobični poremećaji i reakcije na stres
a. Panični poremećaj
b. Socijalna fobija
c. Školska fobija
d. Opsesivno-kompulsivni poremećaj
e. Akutna reakcije na stres
f. Postraumatski stresni poremećaj
4. Afektivni poremećaji
a. Depresivni poremećaj
b. Manični poremećaj
c. Bipolarni afektivni poremećaj
5. Psihотиčni poremećaji
a. Shizofrenija
b. Afektivni poremećaj sa psihozom
6. Drugi specifični poremećaji emocija i ponašanja nastali u detinjstvu
a. Tikovi
b. Enureza i enkompreza
c. Poremećaji ishrane (anoreksija nervoza i bulimija)
d. Poremećaji spavanja

Lekovi koji se najčešće koriste za lečenje psihijatrijskih poremećaja razvojnog doba, a propisuju ih specijalisti dečije psihijatrije, psihijatri ili neuropsihijatri, dati su u Tabeli 2. Lekovi registrovani u Srbiji za pojedine psihijatrijske poremećaje razvojnog doba su dati u Tabeli 3.

Tabela 2. Lekovi koji se najčešće koriste za lečenje psihijatrijskih poremećaja razvojnog doba

Indikacija	Antidepresivi	Psihostabilizatori	Benzodiazepini	Stimulansi	Antipsihotici	Ostalo
Hiperkinetski poremećaj	Ne	Valproati ili Karbamazepin kod impulsivnog ponašanja	Ne	Metilfenidat	Haloperidol Risperidon	Klonidin*
Anksiozni poremećaji	Fluoksetin (Ostali SSRI) Klomipramin	Ne	Alprazolam, Bromazepam	Ne	Haloperidol Risperidon (male doze)	
Depresija	Fluoksetin (Ostali SSRI) Klomipramin		Da	Ne	U depresiji sa psihotičnim odlikama Haloperidol Flufenazin, Risperidon, Olanzapin, Kvetiapin	
Manija i bipolarni afektivni poremećaj		Litijum* preko 12 godina Valproati Karbamazepin			Sa psihotičnom slikom Hlorpromazin, Haloperidol, Flufenazin, Risperidon, Olanzapin, Kvetiapin	
Shizofrenija		Kod rezistentnih oblika Valproati Karbamazepin	Da		Hlorpromazin, Haloperidol, Flufenazin, Risperidon, Olanzapin, Klozapin Sulpirid***, Kvetiapin	
Poremećaj ponašanja i agresija		Valproati Karbamazepin			Hlorpromazin, Haloperidol, Risperidon	
Tikovi					Haloperidol, Flufenazin, Risperidon	Klonidin*
Pervazivni razvojni poremećaj					Haloperidol, Flufenazin, Risperidon	

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 3. Lekovi registrovani u Srbiji za pojedine psihijatrijske poremećaje razvojnog doba

Indikacija	Antidepresivi	Psihostabilizatori	Stimulansi	Antipsihotici
Psihomotorna agitacija, bihevioralna dezinhibicija				Haloperidol Hlorpromazin Risperidon
ADHD			Metilfenidat	
Depresija	Fluoksetin			
Manija i bipolarni poremećaj		Litijum* preko 12 godina		Haloperidol Hlorpromazin Risperidon
Psihотиčni poremećaji				Haloperidol Hlorpromazin Risperidon
Tikovi				Haloperidol

Psihomotorna agitacija predstavlja naglo nastale izmene u ponašanju u vidu naglašene motorne aktivnosti, verbalne i neverbalne agresije prema sebi, drugima i stvarima, a koje mogu ugroziti samo dete ili okolinu. Psihomotorna agitacija se može javiti kod osoba sa sledećim psihijatrijskim poremećajima: mentalnom retardacijom, pervazivnim razvojnim poremećajem, poremećajem ponašanja, mešovitim poremećajem ponašanja i emocija i psihotičnim poremećajima.

Primarni cilj u zbrinavanju deteta sa psihomotorom agitacijom je obezbediti bezbednost samom detetu i drugima sa kojima je u kontaktu, što uglavnom zahteva primenu lekova. Farmakološke intervencije su date u Tabeli 4.

Tabela 4. Lekovi (registrovani u Republici Srbiji) koji se primenjuju kod psihomotorne agitacije dece i adolescenata

Lek Doza	Deca do 12 godine	Adolescenti 12 godina i više	Farmakokinetika	Neželjena dejtva	Napomena
Lorazepam 0.05 mg/kg	0,5-2 mg PO/IM	1-2mg PO/IM	Početak dejstva: PO 20-30 min IM 15 min Može se ponoviti PO/IM doza nakon 30 min do sedacije Trajanje oko 6-8 h	Sedacija, bihejvioralna dezinhibicija (paradoksalna reakcija)	Oprez kod alkoholne intoksikacije i respiratornih oboljenja
Hlorpromazin 0.5-1 mg/kg PO 0.25-05mg/kg IM	25 mg PO 12.5 mg IM Maksimalna doza 75-100 mg/24h	50 mg PO 25 mg IM Maksimalna doza 100- 200 mg/24h	Početak dejstva: PO 30-45 min IM 20-30 min Može se ponoviti PO doza na 30-45 min, IM doza na 20-30 min Trajanje oko 6 h	Sedacija, hipotenzija (kod IM više), zamućen vid, urinarna retencija	Oprez kod nekontrolisane epilepsije, jer snižava konvulzivni prag Kardiološki problemi (Q-T interval prolongacija)
Haloperidol 0.025- 0.075mg/kg	0.5-2 mg PO/IM	2-5 mg PO/IM	Početak dejstva: PO 60 min IM 20-30 min Može se ponoviti PO/IM doza do sedacije Trajanje oko 4 h	Akutni distonični pokreti	
Risperidon 0.025-0.05 mg/kg	0.25-0.5 mg PO	0.5-1 mg PO	Početak dejstva: PO 30 min IM 15 min Može se ponoviti PO doza nakon 60 min do sedacije Trajanje nepoznato	Sedacija, akutni distonični pokreti (ukoliko se javi dati....)	Oprez kod dijabetes melitusa insulin zavisnog jer može dati hiperglikemiju
Kombinacije	Haloperidol + lorazepam Risperidon + lorazepam				
PO – per os primena, IM – intramuskularna primena					

Panični napadi predstavljaju iznenadno nastalo stanje „preplavljujućeg“ straha praćenog različitim psihološkim (panika, osećaj da se dete promenilo ili okolina, osećaj da će umreti, poludeti i slično) i somatskim manifestacijama (lupanjem srca, ubrzanim disanjem, napetost u stomaku, mučnina, i slično), koji relativno kratko traju i mogu se ponavljati. Panični napadi se javljaju u sklopu različitih poremećaja kao što su panični poremećaj, socijalna fobija, školska fobija, opsesivno-kompulsivni poremećaj, reakcija na stres i slično. Farmakoterapiski pristup obuhvata primena benzodiazepina kratkotrajno. Kod dece i adolescenata se najčešće primenjuju lorazepam, diazepam, klonazepam, alprazolam (Tabela 5).

Tabela 5. Najčešće primenjivani benzodiazepinski preparati kod dece i adolescenata

Lek	Početa doza	Optimalna doza
Alprazolam	0,25-1,5 mg x 3	4-10 mg/dan Uveče veće doze
Diazepam	0,1-0,9 mg/kg/dan	Mala deca: 1-2,5 mg x 3 A: 2-10 mg x 3-4
Lorazepam	0,5-3 mg x 2-3	0,05 mg/kg/doza
Klonazepam	0,25 mg-0,5 mg x 2	0,1-0,2 mg/kg u dve/tri doze max 4 mg na dan

Praćenje neželjenih dejstava lekova (Tabela 6.)

Tabela 6. Lekovi koji se najčešće koriste za lečenje psihijatrijskih poremećaja u razvojnom dobu i njihova neželjena dejstva

Lek (Grupe)	Najčešća neželjena dejstva	Napomena za praćenje
Fluoksetin (Ostali SSRI)		
Klomipramin		
Benzodiazepini		
Litijum*	Mučnina, povraćanje, glavobolja, dijareja, osećaj slabosti, fini tremor, poliurija, polidipsija, povišenje težine, pojava edema, leukocitoza	
Valproati		
Karbamazepin		
Metilfenidat	Glavobolja, mučnina, bolovi u stomaku, gubitak apetita, napetost, nesanic, usporen rast i razvoj, emotivna labilnost	Kontrola visine, telesne težine svakih 6 meseci Kontrola pritiska svakih 3-6 meseci Ukoliko postoji kardiološki poremećaj kontrola pritiska češće i EKG uraditi na 3-6 meseci
Hlorpromazin Haloperidol Flufenazin Risperidon	ekstrapiramidni sindrom, hiperprolaktinemija, povišen apetit, akatizija, hipotenzija, hipotermija	Antiparkinsonici- Antiholinergici (biperiden) – per os ili i.m.
Olanzapin Klozapin Sulpirid*** Kvetiapin	metabolički sindrom	

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

SHIZOFRENIJA F20-F29

Shizofrenija najčešće počinje postepeno. Javljanju psihotičnih simptoma često prethodi prodromalni period, koji se odlikuje poremećajima u ličnom i socijalnom funkcionisanju (smetnje s koncentracijom i pamćenjem, socijalno povlačenje, neuobičajeno ponašanje, gubitak interesovanja za svakodnevna zbivanja, zapuštanje lične higijene, smanjena efikasnost na poslu/u školi, napetost, razdražljivost, nesanica, nova, za osobu dotada neuobičajena interesovanja) i traje između 2 i 5 godina.

Akutna faza poremećaja odlikuje se prisustvom pozitivnih simptoma, sumanutih ideja i halucinacija, kao i dezorganizovanim ponašanjem. Procenjuje se da od pojave simptoma akutne faze do početka lečenja protekne između 1 i 2 godine.

Za vreme **faze stabilizacije** (tokom narednih 6 meseci, uz terapiju) dolazi do postepenog povlačenja floridnih psihotičnih simptoma. Kod dela pacijenata mogu i dalje biti prisutni negativni simptomi, slični onima koji su postojali tokom prodromalnog perioda.

Tokom **stabilne faze bolesti** kod dela pacijenata (20-30%) nema prominentnog ispoljavanja simptoma akutne faze, dok su kod značajnog broja bolesnika prisutni negativni i rezidualni pozitivni simptomi, koji ne variraju značajno u pogledu intenziteta. Za vreme ove faze bolesti mogu se javiti akutne egzacerbacije koje zahtevaju terapijske intervencije.

Shizofrenija se u (MKB-10), klasifikuje u okviru grupe shizofrenija, shizotipski poremećaji i sumanutu poremećaji (F 20-F 29) pod šifrom F 20 - Shizofrenija:

F 20.0 Paranoidna shizofrenija - *Schizophrenia paranoides*

F 20.1 Hebefrena shizofrenija - *Schizophrenia hebephrenica*

F 20.2 Katatona shizofrenija - *Schizophrenia catatonica*

F 20.3 Nediferencirana shizofrenija - *Schizophrenia non differentialis*

F 20.4 Postshizofrena depresija - *Depressio postschizophrenica*

F 20.5 Rezidualna shizofrenija - *Schizophrenia residualis*

F 20.6 Obična shizofrenija - *Schizophrenia simplex*

F 20.8 Druge shizofrenije - *Schizophreniae aliae*

F 20.9 Shizofrenija neoznačena - *Schizophrenia non specificata*

Farmakoterapija shizofrenije odraslih

Svi antipsihotici I i II generacije, izuzev klozapina, mogu se koristiti kao lekovi prvog izbora u terapiji shizofrenije. Preko 100 randomizovanih, duplo-slepih studija potvrđuju efikasnost antipsihotika: kod 50-80% osoba sa dijagnozom shizofrenije primena antipsihotika dovodi do značajnog poboljšanja u odnosu na 5-45% pacijenata tretiranih placebom (nivo dokaza A, tabela 1). Važno je istaći da bolesnici s prvom epizodom shizofrenije mogu biti veoma senzitivni na efekat antipsihotika.

Tabela 1. Smernice za lečenje akutne epizode

Stepen preporuke	Shizofrenija, akutna epizoda	Antipsihotici	
A	Lek prvog izbora#	Antipsihotici II generacije, izuzev klozapina: risperidon, olanzapin, paliperidon***, ziprasidon (na listi B), sertindol*, kvetiapin, aripiprazol***, amisulprid***	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost
A	Lek drugog izbora	Antipsihotici I generacije: flufenazin, haloperidol, hlorpromazin, cuklopentiksol (na listi B)	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost
A	Lek trećeg izbora	Klozapin	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

Napomena: Usled izostanka odgovora na tri leka iz grupe savetuje se lek drugog izbora.

Antipsihotici prve generacije (klasični antipsihotici):

Hlorpromazin, flufenazin, haloperidol, levomepromazin*, sulpirid*** i cuklopentiksol (lista B). Antipsihotici prve generacije podjednako su efikasni u tretmanu shizofrenije (prilikom primene ekvivalentnih doza). Međusobno se razlikuju po potentnosti i profilu neželjenih efekata. Pripadnici ove generacije antipsihotika imaju visok afinitet prema D2 dopaminskim receptorima, posledično svi dovode do ekstrapiramidalne simptomatologije i imaju značajan rizik za nastanak tardivne diskinezije. Svi oni dovode do povišenja koncentracije prolaktina pri uobičajenim, kliničkim dozama. Uglavnom su efikasni u tretmanu pozitivnih psihotičnih simptoma (halucinacija, sumanutih ideja, čudnog i upadljivog ponašanja), dok je njihova efikasnost u tretmanu negativnih simptoma (apatija, zaravnjenost afekta, alogija, abulija), znatno skromnija.

Antipsihotici druge generacije (atipični antipsihotici)

Smatra se da je globalna efikasnost ostalih atipičnih antipsihotika uporediva sa efikasnošću haloperidola. I dok njihov D2/5-HT2 antagonizam donosi određene prednosti u odnosu na klasične D2 antagoniste, ovi lekovi imaju i jasne mane, kao što su, na primer, cena i pristupačnost. Problem prilikom primene nekih od ovih lekova su novi neželjeni efekti, u prvom redu metabolički efekti: povećanje telesne težine, hiperglikemija, dijabetes i dislipidemija (tzv. metabolički sindrom). Ipak, dugotrajne studije pokazale su prednost antipsihotika druge generacije u fazi održavanja u odnosu na klasične antipsihotike (mereno smanjenom stopom relapsa, poboljšanom socijalnom reintegracijom i smanjenom učestalošću tardivne diskinezije).

Dozni ekvivalenti za 100mg po danu hlorpromazina iznose 2mg/dan risperidona, 5mg/dan olanzapina, 75mg/dan kvetiapina, 60mg/dan ziprasidona i 7.5mg/dan aripiprazola***. Aktuelno u Srbiji su registrovani sledeći antipsihotici druge generacije: klozapin, risperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon, amisulprid*** i paliperidon***.

Trajanje tretmana

Prva faza u tretmanu shizofrenije, tzv. akutna faza traje do 16 nedelja. Ukoliko primena odgovarajućeg terapijskog protokola ne dovede do remisije, predlaže se nastavak lečenja primenom antipsihotika iste grupe tokom narednih 12 meseci (produžena faza lečenja). Preвременa redukcija doze ili obustava antipsihotika, povećava rizik od egzacerbacije u sklopu osnovnog oboljenja. Ukoliko je remisija uspostavljena i ako se radi o prvoj psihotičnoj epizodi, može se oprezno i postepeno pristupiti isključivanju medikamenata (24-36 meseci posle uspostavljanja remisije). Ako se radi o ponovnoj epizodi indikovana je faza održavanja.

Nagli prekid uzimanja antipsihotika značajno povećava rizik od relapsa, mada treba imati u vidu da i postepeno ukidanje ovih lekova dovodi do relapsa u toku narednih šest meseci. Otuda je preporuka da terapija održavanja traje minimum pet godina ukoliko je remisija stabilna, dok se u suprotnom predlaže doživotna primena antipsihotika.

Dugodelujuće i depo forme

Flufenazin dekanat je dobro poznat, jeftin dugodelujući antipsihotik sa značajnom interindividualnom varijabilnošću u stepenu apsorpcije i postignutih maksimalnih koncentracija u plazmi uz relativno kratko trajanje aktivnosti. Primena svakih sedam dana ponekad je potrebna u cilju izbegavanja fluktuacija u plazmi ili povratka simptoma. Preporučuje se primena niskih, do početnih doza (npr 1,2 do 1,6 veća doza od ukupne oralne doze ili 12,5 do 25mg inicijalne intramuskularne doze). Često je potreban inicijalni period istovremene primene sa oralnim flufenazinom.

Haloperidol dekanat depo oblik je, takođe, dobro poznat dugodelujući antipsihotik. Za većinu pacijenata primena na svakih 28 dana je adekvatan metod. Moguće je primeniti udarnu početnu dozu tako da inicijalno preklapanje sa oralnim oblikom nije potrebno (npr. inicijalna doza koja je 15 do 20 puta veća od ukupne oralne doze a potom nakon 28 dana primena druge doze koja je za 10 puta veća od prethodne ukupne oralne doze). U svakom slučaju prva doza haloperidol dekanata ne treba da bude veća od 100 mg.

Cuklopentiksol acetat primenjuje se u kratkotrajnom tretmanu akutnih psihoza, manije ili egzacerbacije hronične psihoze. Preparat je kontraindikovano kod pacijenata sa porfirijom. U slučaju intramuskularne primene preporučena prosečna doza je 50-150mg u jednoj injekciji. U slučaju potrebe, injekcija se može ponoviti nakon 2 ili 3 dana. Maksimalna doza je 400mg po ciklusu, broj primenjenih injekcija ne treba da pređe 4, a tretman ne treba da traje duže od 2 nedelje. Posle toga pacijenta treba prevesti na oralni antipsihotik koji treba uvesti 2-3 dana nakon poslednje injekcije *cuklopentiksol acetata*.

Risperidon je prvi antipsihotik druge generacije za koji je razvijen dugodelujući oblik. Veliki broj studija potvrdile su efikasnost, sigurnost i dobru podnošljivost dugodeljućeg injekcionog risperidona. Za razliku od prethodnih depo preparata koji predstavljaju suspenzije na bazi ulja, vodeni oblik dugodeljućeg injekcionog risperidona povezan je sa minimalnim bolom, induracijom i inflamacijom na injekcionom mestu. Dugodeljući risperidon primenjuje se u dozama od 25, 37.5 ili 50mg svake dve nedelje u deltoidni ili glutealni mišić. Tokom prve tri nedelje tretmana, usled farmakokinetičkih parametara, neophodno je nastaviti primenu oralnog risperidona u nepromenjenoj dozi.

U Srbiji odobrene indikacije na listi lekova RFZO za dugodeljući oblik risperidona su mladi pacijenti, koji odbijaju ili teško prihvataju terapiju (do 35 godina starosti), pacijenti do 65 godina starosti, koji odbijaju ili teško prihvataju terapiju i koji imaju neželjene efekte na depo preparate klasičnih antipsihotika a koje ne mogu tolerisati, kao i pacijenti do 65 godina starosti koji su rezistentni na klasične depo preparate.

Posebno značajno je postojanje dugodeljućeg oblika paliperidona - *paliperidon palmitata*. Za razliku od dugodeljućeg oblika risperidona paliperidon palmitat primenjuje se jednom mesečno, baš kao i klasični depo preparati. Paliperidon palmitat i dugodeljući oblik risperidona imaju sličnu efikasnost i sličan profil neželjenih efekata. Paliperidon palmitat može biti sigurnija opcija u tretmanu pacijenata sa oboljenjem jetre budući da se ne metaboliše u većoj količini u jetri. Preporučena početna doza leka je 150mg prvog dana terapije i 100mg nedelju dana kasnije (8. dan), pri čemu se obe daju u deltoidni mišić kako bi se brzo postigle terapijske koncentracije. Preporučena mesečna doza za održavanje je 75mg; neki pacijenti mogu imati koristi od manjih ili većih doza u preporučenom rasponu od 25 do 150mg na osnovu individualnog podnošenja i/ili efikasnosti. Nakon druge injekcije paliperidon palmitat se primenjuje jednom mesečno a injekcija se može primeniti bilo u deltoidni bilo u glutealni mišić. Zvanično odobrena indikacija za dugodeljući oblik paliperidona su odrasli pacijenti sa shizofrenijom koji su prethodno odgovorili na terapiju oralnog paliperidona ili risperidona, ili pacijenti koji prethodno nisu stabilizovani ovim lekovima ako su psihotični simptomi blagi do umereni, i ako je potrebna terapija dugodeljućim injekcionim preparatom.

Doziranje

U slučaju prve epizode lečenje se započinje nižim dozama leka (npr. 1-2mg risperidona, 5mg olanzapina, 25mg kvetiapina). Uobičajena početna doza postepeno se povećava uz pažljivo praćenje efikasnosti i podnošljivosti dostizanja optimalne dnevne doze. Pri primeni antipsihotika prve generacije preporučuju se doze u opsegu od 5-20mg haloperidola ili 300 do 1000mg hlorpromazina ili njima ekvivalentne doze drugih antipsihotika prve generacije. Studije pokazuju da je efikasna doza antipsihotika druge generacije obrnuto proporcionalna afinitetu za dopaminske D₂ receptore. U Tabeli 2 prikazane su početne i uobičajene doze AP koje su efikasne u tretmanu shizofrenije.

Tabela 2. Početne i dnevne doze antipsihotika

Generički naziv	Početna doza (mg/dan)	Dnevna doza (mg/dan)
Antipsihotici I generacije		
Sulpirid***	100-200	400-800
Haloperidol	1,5-3	5-30
Levomepromazin*	12,5-25	150-1000
Flufenazin	2,5-5	6-15
Hlorpromazin	25-50	300-1000
Cuklopentiksol (lista B)	20-50	75-150
Antipsihotici II generacije		
Amisulprid***	50-100	400-1200
Klozapin	12,5-25	150-900
Kvetiapin	25-50	300-750
Kvetiapin XR	50-300	400-800
Olanzapin	2,5-5	10-20
Paliperidon***	1,5-3	3-12
Risperidon	2	2-6
Ziprasidon (list B)	40	80-160

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

PULMOLOGIJA

AKUTNI I HRONIČNI BRONHITIS J20, J40 i J42

Kašalj je najčešći simptom zbog koga se pacijenti obraćaju lekaru primarne zdravstvene zaštite lekara, a često nastaje usled akutnog bronhitisa.

Akutni bronhitis je bolest koja se godišnje javlja kod oko 5% odraslih, odlikuje se akutnim zapaljenjem disajnih puteva, a ispoljava kašljem kao primarnim simptomom. U preko 90% slučajeva je uzrokovan virusima. Prisustvo sputuma žute ili zelene boje nije pouzdan znak bakterijske infekcije donjih disajnih puteva.

Akutni bronhitis treba razlikovati od akutizacije **hroničnog bronhitisa**.

Na hronični bronhitis ukazuje iskašljavanje od po ukupno tri meseca, u dve uzastopne godine, ako su isključeni ostali razlozi za to, npr. bronhiektazije, tuberkuloza i dr. Kako bi se isključila druga oboljenja koja su praćena hroničnim iskašljavanjem, neophodno je da se urade snimak pluća, kao i druga dodatna ispitivanja. Najčešće je posledica pušenja duvana, ređe aerozagađenja, i jedan je od vidova ispoljavanja hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), tako da je kod ovih bolesnika potrebno uraditi spirometriju. Dijagnoza hronični bronhitis se koristi za one kod kojih spirometrija nije ukazala na bronhoopstrukciju i potvrdila HOBP. Iskašljavanje može da bude serozno (*bronchitis chronica simplex*) ili mukopurulentno (*bronchitis chronica mucopurulenta*). U daljem toku bolesti očekuje se razvoj pune slike HOBP, tako da su potrebne godišnje kontrolne spirometrije kod onih koji nastave da puše.

Dijagnostikovanje akutnog bronhitisa

Osim kašlja, koji je najčešće produktivan, mogu se javiti sledeći simptomi: povišena temperatura (obično traje do 3 dana), malaksalost, grebanje u grlu, sekrecija iz nosa, dispnoja, mučnina, glavobolja, ekstremna malaksalost. Kašalj obično traje do tri nedelje, retko i duže.

Fizikalni nalaz na plućima je najčešće normalan, ali se mogu čuti niskotonski zvižduci i inspirijumsko-ekspirijumski pukoti.

Tabela 1. Najčešći uzročnici akutnog bronhitisa

Virusi	Bakterije
Adenovirus	<i>Bordetella pertussis</i>
Koronavirus	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Virus influenza A i B	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Metapneumovirus	
Virus parainfluenze	
Respiratorni sincicijalni virus	
Rinovirus	

Mikrobiološka ispitivanja nisu korisna za otkrivanje uzročnika akutnog bronhitisa i ne treba ih rutinski izvoditi. Uzročni patogeni su u kliničkim studijama dokazani u manje od 30% slučajeva. Na tabeli 1 su prikazani najčešći uzročnici akutnog bronhitisa.

Snimak grudnog koša je indikovano samo ako se sumnja na neko drugo oboljenje, pre svega na pneumoniju. Ubrzan rad srca (> 100/minutu), ubrzano disanje (>24/minut) i visoka temperatura (>38° C) takođe su razlog za upućivanje na rendgenološku dijagnostiku.

Standardne laboratorijske analize krvi (SE, KS, transaminaze, CRP...) mogu da pomognu u otkrivanju drugih bolesti.

Prilikom postavljanja dijagnoze važno je razlikovati akutni bronhitis od drugih bolesti koje takođe izazivaju kašalj. Kod *prehlade* su uvek prisutni i kašalj i nazalna kongestija i rinoreja; kašalj obično traje samo sedam do 10 dana. Kod bolesnika sa *pneumonijom* su, osim kašlja, izraženi i febrilnost, tahipneja, tahikardija, često i lokalizovan fizikalni nalaz na plućima. Kod starijih ljudi ispoljavanje pneumonije često liči na akutni bronhitis tako da je kod ove populacije češće potrebno snimanje pluća. Na *pertussis* treba posumnjati kod pacijenata sa tipičnim napadima kašlja koji traje duže od tri nedelje, posebno ako nisu vakcinisani i bili u kontaktu sa obolelima od velikog kašlja.

Lečenje akutnog bronhitisa

Lečenje se zasniva na ublažavanju simptoma. Preporučuje se poštediti od fizičkog napora, izbegavanje aerozagađenja (primarno duvanskog dima), konzumiranje toplih napitaka i hrane bogate vitaminima. Većina pacijenata sa akutnim bronhitisom je lečena neodgovarajućom ili neefikasnom terapijom. Lekari navode da su očekivanja pacijenata najčešći razlog za neopravdano veliko propisivanje antibiotika. Istraživanje je pokazalo da 55 % pacijenata veruje da su antibiotici efikasni za lečenje virusnih infekcija respiratornog trakta. Preventivno propisivanje antibiotika, da bi se sprečila pojava bakterijske infekcije, pre svega pneumonije, na terenu akutnog bronhitisa ima smisla samo kod postojanja ozbiljnih komorbiditeta i starijih bolesnika.

Simptomatska terapija

Antitusici, mogu ublažiti kašalj, ali ne utiču na trajanje bolesti. Dekstrometorfan* je efikasan nesesedativni opioid, ali je neefikasan za suzbijanje kašlja kod male dece, a može biti praćen i ozbiljnim neželjenim efektima. Folkodin je efikasan opioidni antitusik, ali ima nepovoljan profil neželjenih dejstava.

Sedativni antihistaminici, antagonisti H1 receptora, efikasno suzbijaju kašalj, ali prouzrokuju i sedaciju, pa se preporučuju za noćne napade kašlja.

Ekspektoransi nisu efikasni u lečenju akutnog bronhitisa te se ne preporučuju za rutinsku upotrebu.

Inhalacioni β_2 -agonisti deluju samo kod pacijentima sa bronhopstrukcijom tako da ih ne treba propisivati za akutni bronhitis, pošto nemaju efekta.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i neopioidni analgetici (paracetamol) i *antipiretici* (Acetilsalicilna kiselina) se mogu propisati za smanjenje bola u grudima.

Primena inhalacionih i oralnih kortikosteroida nije opravdana.

Primenom *alternativne terapije* (npr. ehinacea, geranijum, tamni med, limun) mogu se smanjiti simptomi akutnog kašlja.

Antimikrobna terapija

Rutinsko propisivanje antibiotika za lečenje akutnog bronhitisa, veoma često u praksi, nije opravdano jer je bolest najčešća virusna, a može biti štetno zbog razvoja antibiotske rezistencije ili infekcije sa *Clostridium difficile*.

Ipak, antibiotici se mogu propisati u određenim situacijama, i to tokom pet dana:

- kod bolesnika starijih od 65 godina koji imaju komorbidna stanja (šećernu bolest, kongestivnu srčanu insuficijenciju) ili primaju sistemske kortikosteroide ili su bili hospitalizovani prethodnih godinu dana.
- kod *pertussisa* (preporučuje se makrolidni antibiotik u cilju smanjenja prenosa infekcije iako ne smanjuje trajanje simptoma).

Makrolidni antibiotici su lek izbora i u slučaju infekcije mikoplazmom i klamidijom pneumonije. Kliničke studije upućuju da povišen nivo prokalcitonina u serumu može ukazati na pacijente kod kojih postoji bakterijska infekcija i tako pomoći lekaru da izabere pacijenta kome će propisati antibiotik.

Antivirusni lekovi se propisuju za grip kod visokorizičnih pacijenata koji imaju simptome manje od 36 sati.

Smanjenje nepotrebnog propisivanja

Obzirom da mnogi pacijenti sa akutnim bronhitisom očekuju da dobiju antibiotike, lekari su suočeni sa teškim zadatkom da ih ubede da ti lekovi nisu efikasni za njihovu bolest. Pokazalo se da pažljiv izbor reči i veštine komunikacije mogu pomoći da se smanji propisivanje antibiotika. Na tabeli 2 su navedene metode koje mogu da olakšaju lekarima diskusiju u ovim situacijama.

Tabela 2. Metode koje se predlaži za uveravanje pacijenata da je simptomatska terapija najvažnija u akutnom bronhitisu

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">– Definišite bolest kao „prehladu grudi“ ili „virusnu infekciju disajnih puteva“, a ne kao akutni bronhitis. |
|--|

- Dajte pacijentu pisani materijal u kome se objašnjava da su virusi najčešći uzročnici akutnog kašlja.
- Objasnite pacijentu da simptomi mogu trajati tri do četiri nedelje.
- Objasnite pacijentu da antibiotici ne smanjuju značajno trajanje simptoma, a da mogu izazvati neželjene efekte i dovesti do razvoja rezistencije na antibiotike.
- Predložite pacijentu da uzme recept, a da lek počne da uzima tek ako se simptomi ne smanje u određenom vremenskom roku ili ako budu veoma izraženi.
- Razmislite da propišete lekove za ublažavanje kašlja kod odraslih.
- Predložite pacijentu da dođe na kontrolni pregled na kome ćete ponovo proceniti potrebu za uvođenjem antibiotika.

Upućivanje na specijalistički pregled obolelih od akutnog bronhitisa

Izabrani lekar najčešće leči bolesnika sa akutnim bronhitisom, ali treba da konsultuje pulmologa kada:

- simptomi bolesti postaju sve intenzivniji,
- kašalj traje duže od tri nedelje
- akutni bronhitis su učestali (više od 3 za godinu dana).

Lečenje hroničnog bronhitisa

Kako je je hronični bronhitis HOBP kod koje se još nije razvila bronhoopstrukcija, primenjuju se principi zbrinjavanja HOBP. Poželjno je bolesnike s akutizacijom hroničnog bronhitisa uputiti na pulmološki pregled pošto se tada često i otkrije HOBP.

U stabilnoj fazi bolesti savetuje se samo otklanjanje faktora rizika, odnosno prestanak pušenja. Potrebna je vakcinacija protiv gripa, a poželjna i protiv pneumokoka kod starijih od 65 godina.

Antibiotska terapija je indikovana kod akutizacija hroničnog bronhitisa pošto su tu bakterije češći uzrok nego kod akutnog bronhitisa. Pre uvođenja antibiotika u terapiju, potrebno je laboratorijski i klinički potvrditi prisustvo infekcije (CRP, prokalcitonin, leukociti i dr.). Najčešći bakterijski uzročnici su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Meta-analiza je pokazala da nema klinički značajne razlike u primeni amoksicilin+klavulanska kiselina, makrolida i hinolona. U akutizacijama hroničnog bronhitisa ima smisla i davanje ekspektoransa.

PNEUMONIJA J15, J18

Definicija

Pneumonija je zapaljenski proces disajnih puteva distalno od terminalnih bronhiola, sa ili bez zahvatanja plućnog intersticijuma.

Pneumonije se dele prema etiologiji, radiološkom nalazu, uslovima u kojim je nastala, imunom sistemu pacijenta itd. Najčešće korišćena i najpraktičnija podela je prema mestu nastanka, na vanbolnički stečene i bolnički stečene pneumonije.

Ovaj tekst se odnosi na pneumonije kod odraslih imunokompetentnih osoba stečene u vanbolničkim uslovima. Bolnički stečena pneumonija, pneumonija kod bolesnika se nekim od imunodeficientnih stanja i pneumonija kod dece neće biti razmatrane u ovim preporukama.

Vanbolnički stečena pneumonija se definiše kao “Akutna infekcija plućnog parenhima, sa

simptomima akutne infekcije i pojavom akutne infiltracije u plućnom parenhimu viđenom na rendgenogramu pluća ili auskultatornim nalazom suspektnim na pneumoniju (izmenjen disajni zvuk i/ili lokalizovani pukoti) kod bolesnika koji nisu bili u u bolnici ili u kolektivu (domu) najmanje 14 dana pre pojave simptoma”.

Poseban odeljak bi mogao biti posvećen pneumonijama kod osoba pod zdravstvenim nadzorom

(negom) nazvane HCAP (Health Care Associated Pneumonia). To su pneumonije nastale kod obolelih:

- koji borave u kolektivu (domu),
- kod kojih se primenjuju mere dugotrajne zdravstvenu nege i koje zbog toga koriste različite uređaje (oksigenoterapiju, dijalizu, sonde i dr),
- koji su boravili u bolnici u poslednja 3 meseca,
- koji su primali antibiotsku terapiju, hemioterapiju ili bili zbrinuti zbog povrede u prethodnih 30 dana
- koji imaju nekog od članova porodice sa infekcijom multirezistentnim patogenom.

Ove pneumonije, prema uzročnicima, kliničkom toku i ishodu lečenja imaju karakteristike bolnički stečenih pneumonija i zahtevaju lečenje u hospitalnim uslovima.

Dijagnostika

Na pneumoniju ukazuju opšti simptomi, febrilnost, simptomi akutne respiratorne infekcije i fizički nalaz. Objektivno mogu da se nađu znaci plućne kondenzacije, kasno inspirijumski pukoti, inspirijumski i ekspirijumski zvižduci, ali nalaz može da bude i bez patoloških znakova. Kod sumnje na pneumoniju, neophodna je standardna radiografija grudnog koša (postero-anteriorni snimak, često i profilni snimak). Kod blagog oblika bolesti ovo zaokružuje dijagnostiku i dovoljno je za započinjanje empirijske terapije.

Standardne laboratorijske analize krvi u dijagnostici pneumonija radimo prilikom procene težine bolesti ili kad se radi o težim oblicima bolesti. Od laboratorijskih analiza najbolji parametar za dijagnostiku i praćenje toka bolesti je koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu. Vrednost CRP >100 mg/mL sa velikom verovatnoćom ukazuje na pneumoniju, dok vrednost CRP < 20 mg/ml ukazuje da je pneumonija malo verovatna. Ovaj parametar je u korelaciji sa težinom infekcije, a koristi se i u toku lečenja za procenu odgovora na terapiju.

Procena težine bolesti

Za procenu težine bolesti, mesta lečenja (ambulantno lečenje, bolničko ili lečenje u jedinici intenzivne nege) i prognozu bolesti primenjuju se različiti scoring sistemi. Najčešće korišćeni scoring sistemi su : PSI (Pneumonia severity index), CURB indeks, CURB-65, CRB-65, SCAP. Indeks težine pneumonije (PSI) pouzdano ukazuje na težinu bolesti i pomaže u proceni mesta lečenja ali je komplikovan za ispitivanje u ambulantnim uslovima. Sastoji se od 20 varijabli, od kojih neke

zahtevaju dobro organizovanu laboratorijsku službu (hematološki i biohemijski parametri, analiza respiratornih gasova u arterijskoj krvi).

Najjednostavniji scoring sistem za rad u ambulantnim uslovima je CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, > 65 years) odnosno CRB-65 (bez uremije). Scoring sistem CRB-65 za procenu težine bolesti koristi samo kliničke parametre. Loši pokazatelji su

- izmenjeno stanje svesti (konfuznost),
- respiratorna frekvencija $\geq 30/\text{min}$,
- značajno izmenjena visina krvnog pritiska - sistolni $< 90 \text{ mmHg}$, dijastolni $< 60 \text{ mmHg}$,
- životno doba > 65 godina.

Za svaku od ovih varijabli dobija se po 1 bod. Skor se može upotpuniti nalazom uremije (CURB-65) čije vrednosti $> 7 \text{ mmol/L}$ takođe nosi 1 bod. Rezultat 0-1 boda znači da se pacijent može lečiti ambulantno. Ambulanto lečenje je moguće i kada je skor 2, ali je tada neophodan pojačani nadzor vanbolničkog zbrinjavanja. Skor > 2 ukazuje da je potrebno lečenje u hospitalnim uslovima.

Osim procene putem scoring sistema, hospitalizacija je indikovana i kod bolesnika kod kojih se na snimku pluća vidi da pneumonija zahvata više od jednog režnja pluća, da postoji veći pleuralni izliv i/ili ekskavacija.

Hospitalizacija je neophodna i za bolesnike sa posebnim faktorima rizika za potencijalno nepovoljan tok ili ishod lečenja:

- postojanje komorbiditeta,
- potencijalna rezistencija na antibiotike,
- HCAP,
- značajna leukocitoza ($30 \times 10^6/\text{L}$) ili leukopenija ($< 4 \times 10^6/\text{L}$),
- procena da je potrebna opservacija i
- opravdana sumnja da se lečenje u kućnim uslovima ne može sprovesti (socijalni razlozi).

Terapija pneumonija

Principi lečenja vanbolničkih pneumonija bazirani su na empirijskom započinjanju terapije, a na osnovu prethodnih saznanja o najverovatnijem etiološkom uzročniku infekcije u određenoj kategoriji bolesnika, uslovima pod kojima je infekcija nastala i težini kliničke slike pneumonije.

Pri odluci o primeni inicijalne terapije, koja se sprovodi odmah po postavljanju dijagnoze i proceni težine bolesti (empirijska terapija) treba poći od sledećih činjenica:

- Većina pneumonija (60-80%) je izazvana bakterijama. Na virusnu pneumoniju treba misliti i lečiti je antivirusnim lekovima samo u sezoni gripa i kada klinički nalaz na to ukazuje.
- Najčešći uzročnik pneumonije je *Streptococcus pneumoniae*. Prema tome, inicijalna, empirijska terapija podrazumeva primenu antibiotika koji deluje na pneumokok, a kod sumnje da je pneumoniju izazvala *Mycoplasma pneumoniae* dati antibiotik koji deluje na oba uzročnika.

Preporučeni antibiotici kod blagih pneumonija (ambulantno lečenje) prema savremenim preporukama su:

- Makrolidni antibiotici (azitromicin, klaritromicin, roksitromicin; ređe eritromicin zbog sve veće rezistencije uzročnika pneumonije) ili doksiciklin. Makrolidi su posebno indikovani kod sumnje na infekciju mikoplazmom i kod alergije na penicilinske preparate. Pri primeni azitromicina, treba imati u vidu da je ovaj lek proaritmogen i da može da dovede do produženja QT intervala, pa ga ne treba primenjivati sa drugim lekovima koji mogu da dovedu do istog neželjenog dejstva.
- Lek prve linije može biti i penicilinska grupa antibiotika (npr. amoksicilin 3 x 1,0 gr).

Kod obolelih koji se leče ambulantno, a imaju posebne faktore rizika za teži tok bolesti preporučuju se:

- Respiratorni fluorohinoloni (moksifloksacin, levofloksacin) ili

- Kombinacija antibiotika beta laktamske grupe (amoksisilin 3 x 1,0 gr, amoksisilin/klavulanat 2 x 2,0 gr,) sa makrolidnim antibioticima, a alternativni lekovi su tetraciklini.
- Uobzir dolaze i cefalosporini I, II ili III generacije u zavisnosti od težine bolesti i prethodne terapije.

Kod bolesnika s posebnim faktorima rizika smatraju se oni s kardiovaskularnim oboljenjem, s hroničnim plućnim oboljenjem, oboljenjem jetre, alkoholičari, bolesnici s malignim bolestima, splenektomisani ili oni koji su primali hemioterapiju i antibiotike prethodna 3 meseca, kao i bolesnici kod kojih je moguće da su u pitanju patogeni rezistentni na standardne lekove.

Ukoliko se sumnja na, ili se tokom hospitalizacije izoluje *Pseudomonas aeruginosa*, tada lečenje započinje antipseudomonasnim beta-laktamskim antibiotikom (npr. piperacilin+tazobaktam, ceftazidim, cefepim, imipenem, meropenem) u kombinaciji sa antipseudomonasnim fluorohinolonima (npr. ciprofloksacin) ili sa aminoglikozidima i makrolidima.

Pneumonija izazvana MRSA se leči vankomicinom ili linezolidom.

Put primene

Lekovi se u principu daju peroralnim putem. Parenteralna primena antibiotika se sprovodi samo u bolničkim uslovima i to kod teške pneumonije ili kod pacijenata kod kojih se ne može sprovesti peroralna terapija. Posle uspostavljanja stabilnog poboljšanja bolesti, prelazi se sa parenteralne na peroralnu terapiju.

Dodatne terapijske mere

Pored empirijske antibiotske terapije neophodno su dodatne mere: unos tečnosti u većoj količini, antipiretici-analgetici (paracetamolom za pleuralnu bol), nutritivna potpora i ponekad antitusici.

Odgovor na terapiju

Procena učinka terapije se vrši se za 72 sata, po potrebi ranije. Na povoljan tok bolesti ukazuje pad febrilnosti, smanjenje broja leukocita i/ili pad koncentracije CRP (ako ga je moguće određivati). Kod nepovoljnog toka bolesti neophodna je dodatna dijagnostika i ponovno razmatranje potrebe za bolničkim lečenjem.

Kod povoljnog toka bolesti radiografiju grudnog koša treba ponoviti tek posle 6-8 nedelja od početka bolesti, a u slučaju sumnje na pogoršanje pneumonije ili pojavu neke od komplikacija odmah.

Terapiju treba modifikovati samo ako je izolovani uzročnik rezistentan na primenjene antibiotike ili ako odgovor na lekove nije adekvatan.

Dužina primene terapije

Antibiotska terapije se standardno primenjuje oko 10 dana. Duža primena se sprovodi kod sumnje na »atipične patogene« (mikoplazma, klamidija, legionela) kada terapija traje do 14 dana. Teži oblici bolesti, pneumonije kod osoba sa pridruženim bolestima, pneumonije sa komplikacijama ili pneumonije izazvane posebnim uzročnicima leče se duže (nekada i više nedelja) obično u bolničkim uslovima. Tako se pneumonija izazvana legionelom leči 14-21 dana.

HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA J44

Principi terapije hronične opstruktivne bolesti

- Uticati da bolesnici prestanu da puše.
- Sve bolesnike vakcinisati protiv gripa. Antipneumokoknu vakcinu dati starijim od 65 godina i onima sa značajnim komorbiditetima (poželjno je svima).
- Svim bolesnicima savetovati programe rehabilitacije prilagođene stepenu težine bolesti. Obavezni su kod bolesnika koji imaju disajne smetnje pri hodu po ravnom.
- Za brzo olakšanje disanja kod svih obolelih koristiti inhalacijske kratkododelujuće bronhodilatatore.
- Bolesnicima sa najmanje umerenim stepenom bolesti koji imaju stalne disajne smetnje dati dugododelujuće inhalacijske bronhodilatatore, najbolje one koji se uzimaju jednom dnevno. Po potrebi kombinovati više dugododelujućih bronhodilatatora. Sporooslobađajući teofilin može da bude korisna dopuna dugododelujućem inhalacijskom bronhodilatatoru.
- Kod obolelih s poslebronhodilatatorskim FEV1 < 60% mogu se dodati inhalacijski kortikosteroidi (ICS) uz dugododelujuće bronhodilatatore, ako su preležali najmanje dve egzacerbacije bolesti koje su zahtevale primenu antibiotika i/ili kortikosteroida *per os* ili parenteralno. Prednost dati srednjim dozama i onim ICS koji daju manje neželjenih efekata.
- Obolelima s poslebronhodilatatorskim FEV1 < 50%, koji su preležali najmanje dve egzacerbacije i stalno iskašljavaju može se dodati inhibitor fosfodiesteraze-4 uz dugododelujuće inhalacijske bronhodilatatore.
- Oksigenoterapija od najmanje 15 sati tokom jednog dana ordinira se pomoću koncentratora kiseonika obolelima kojima je najmanje 2 puta u tri nedelje izmerena vrednost parcijalnog pritiska kiseonika manja od 7,3 kPa ili saturacija hemoglobina manja od 88% sa ili bez hiperkapnije ili ako je Pa,O₂ 7,3 – 8 kPa uz plućnu hipertenziju, zastoju srčanu insuficijenciju ili hematokrit preko 55%.
- Bolesnicima kod kojih je primenjenom terapijom postignuta dobra kontrola bolesti dovoljne su kontrole specijaliste jednom godišnje.
- U slučaju egzacerbacije bolesnika uputiti pneumoftziologu/pulmologu.

Terapija stabilne bolesti

Ne postoje lekovi koji mogu trajno da modifikuju tok hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), tako da je lečenje pre svega usmereno na smanjenje tegoba, olakšavanje podnošenja fizičkog naprezanja i poboljšanje kvaliteta života vezanog za zdravlje. Bitni aspekti lečenja su i prevencija progresije bolesti, prevencija i lečenje egzacerbacija i smanjenje mortaliteta.

Terapija se ordinira individualno u skladu sa ispoljenim tegobama, stepenom težine bolesti, rizikom od egzacerbacija i dostupnosti lekova. Mora da bude praćena edukacijom obolelog o bolesti i koristima od primene preduzetih mera. Procena težine bolesti i potreba za terapijom se procenjuje u stabilnoj fazi bolesti, a ne tokom egzacerbacija. Step en oštećenja disajne funkcije se meri u prisustvu bronhodilatatora.

SMANJIVANJE FAKTORA RIZIKA

Odvikavanje od pušenja

Prestanak pušenja duvana je jedina mera koja može suštinski da utiče na tok bolesti u svim stadijumima bolesti. Ordinirajući lekar treba da savetuje prestanak pušenja i da uputi obolelog u neko od savetovališta za odvikavanje od pušenja. Dokazano je da kratkotrajan, obrazložen savet lekara primarne zdravstvene zaštite može značajno da doprinese odluci obolelog da prestane da puši. Na kontrolnim pregledima treba da proverava status pušenja u cilju daljeg podsticanja pušača da prestanu da puše ili da ohrabruje obolele koji su prestali da istraju u tome.

Farmakoterapija može znatno da olakša proces prestanka pušenja i da ga učini uspešnijim. Na raspolaganju su zamene za nikotin (žvakaće gume, kožni flasteri i sublingvalne tablete) ili preparati

koji sadrže čist nikotin. Ovi preparati se mogu dobiti bez recepta, ali ih treba uzimati samo uz konsultaciju sa lekarom, jer mogu biti opasni za osobe sa kardiovaskularnim oboljenjima. Mogu izazvati anginozni napad, kao i poremećaj spavanja. Citizin je prirodni alkaloid po hemijskoj strukturi sličan nikotinu, a koristi se kao adjuvans pri odvikavanju od pušenja. Varenikilin je selektivni parcijalni agonista za N receptore, ali se njegova primena se ne preporučuje zbog brojnih neželjenih dejstava (depresija, suicidalne ideje, kardiovaskularne tegobe i dr.). Oba leka su registrovana u Republici Srbiji. Nenikotinski preparat, antidepresiv bupropion, smanjuje želju za pušenjem. Registrovan je u Republici Srbiji. Svi ovi preparati mogu da imaju znatna neželjena dejstva tako da ih uvek treba uzimati pod nadzorom lekara.

Vakcinisanje

Sve obolele treba redovno vakcinisati protiv gripa. Poželjna je i antipneumokokna vakcinacija, pre svega onih koji su stariji od 65 godina i onih sa značajnim komorbiditetima.

Rehabilitacija

Rehabilitacija bolesnika obuhvata mere fizikalne medicine (fizičko vežbanje, jačanje disajnih mišića, vežbe disanja i dr.), edukaciju i psiho-socijalno prilagođavanje.

Mere fizikalne medicine, počevši od onih koje upražnjava sam, obučeni bolesnik pa do intenzivnih programa fizikalne medicine, prilagođene stepenu težine bolesti, neizostavni su deo zbrinjavanja svih obolelih i imaju isti, ako ne i veći značaj od primene medikamenata. Bitno pomaže bolesniku i smanjuje troškove vezane za lečenje ove bolesti. Koristi i u blagim oblicima bolesti, pošto je dokazano da i ti bolesnici znatno smanjuju svakodnevne fizičke aktivnosti, a da toga nisu ni svesni. Korisna je i bezbedna i kod najtežih bolesnika koji su skloni da se pasivno prepuste svojoj sudbini, tako da ih treba stalno motivisati da ne odustaju od vežbanja. Organizovano vežbanje je posebno važno i obavezno za bolesnike koji gube dah pri hodu sopstvenim ritmom po ravnom. Već svakodnevni hod od najmanje 20 minuta značajno poboljšava stanje i teško obolelih.

FARMAKOTERAPIJA

Bronhodilatatori

Bronhodilatatori su osnovna terapija za zbrinjavanje HOBP. Daju se po potrebi ili stalno. Prednost imaju inhalacijski oblici lekova, dati pomoću sprejeva s doziranim odavanjem („pumpica“) i inhalatora za udisanje suvog praha.

Veliki broj bolesnika nepravilno koristi uređaje za inhaliranje lekova, tako da je pri propisivanju neophodno objasniti bolesnicima kako da ih koriste, a na kontrolnim pregledima treba redovno proveravati kako oni to rade. Nebulizatori su rezervisani za obolele koji ne mogu da koriste ručne uređaje zbog lošeg načina primene ili teškog stadijuma bolesti, a ponekad i iz psiholoških razloga.

Kratkodelujućí bronhodilatatori

Za brzo olakšavanje teškog disanja u svim stadijumima bolesti koriste se kratkodelujućí inahalacijski bronhodilatatori, β_2 -agonisti i antiholinergici. Kratkodelujućí β_2 -agonisti ispoljavaju dejstvo za manje od 5 minuta i ono se održava do 4 sata. Antiholinergicima je potrebno 15 minuta da deluju, ali se zato dejstvo održava 6 sati kada se daju pomoću „pumpica“ i do 8 sati kada se daju pomoću nebulizatora. Kombinovanje β_2 -agonista i antiholinergika ima aditivni efekat, tako da se davanjem kombinovanih preparata u istom uređaju postiže veća efikasnost manjim dozama lekova i uz manje neželjenih efekata.

Kod nas su u upotrebi β_2 -agonist salbutamol i kombinovani preparat β_2 -agonista i antiholinergika fenoterol/ipratropium bromid (tabela 1). Ne preporučuje se primena oralnih oblika salbutamola za brzo olakšanje disanja u HOBP.

Bolesnici su skloni preteranoj upotrebi ovih lekova tako da im treba objasniti šta se dobija njihovom primenom i kada da ih uzmu. Primera radi, bolesnici često zastanu i uzmu lek kada tokom hoda osete

teško disanje. Ako se tegobe primire za minut-dva, odnosno pre vremena za koje je lek mogao da deluje, to znaci da im je bilo dovoljno da se samo malo odmire i da su lek nepotrebno uzeli. Valja im i skrenuti pažnju da se kod uređaja bez fluorokarbona uzima jedna doza leka, a da se druga dodaje, ako prva nije bila dovoljna. Bolesnici su skloni da odmah uzmu dva udaha i ovih lekova pošto je to uobičajena doza kod uređaja starije generacije. Kratkodelujuće bronhodilatatore ne treba propisivati za stalno održavanje bronhodilatacije, 4 x 1 udah i sl.

Od neželjenih dejstava β_2 -agonisti mogu da daju tahikardiju, tremor i grčenje skeletnih mišića, palpitacije, produženje QT intervala, nesanicu, hipokalijemiju i povećanje glikoze u serumu. Tokom dugotrajne primene može da se pojavi fiziološka tolerancija i umanjena efektivnost β_2 -agonista. Savetuje se oprezna primena ovih lekova kod obolelih od kardiovaskulnih bolesti.

Antiholinergici obično izazivaju samo suvoću usta kao neželjno dejstvo, ali ih treba oprezno davati obolelima od glaukoma, hipertrofije prostate ili opstrukcije vrata bešike.

Dugodelujući bronhodilatatori

Obolelima sa stalno ispoljenim teškim disanjem, posebno ako se ono oseća i pri hodu po ravnom, i onima sa značajnom bronhopstrukcijom uvodi se redovna terapija dugodelujućim, prevashodno inhalacijskim bronhodilatatorima, antiholinergicima i β_2 -agonistima. Predviđeni su za obolele od umerene, teške i vrlo teške HOBP. Sporooslobađujući teofilin može da bude nezaobilazan kod nekih bolesnika.

β_2 -agonisti

U širokoj upotrebi su dva dugodelujuća β_2 -agonista salmeterol i formoterol (Tabela 2). Oba leka održavaju bronhodilataciju do 12 sati. Razlikuju se po tome što formoterol započinje delovanje brzo kao i kratkodelujući β_2 -agonisti, dok je salmeterolu za to potrebno i 20 minuta. Pojavili su se i lekovi čija aktivnost traje i 24 sata. Od lekova nove generacije u Republici Srbiji je registrovan indakaterol koji delovanje započinje za manje od 5 minuta i tokom 24 sata omogućuje znatno smanjenje dispnoje obolelih. Uobičajena doza je inhalisanje 150 mcg jednom dnevno, dok dupliranje ove doze može da olakša disanje i kod najtežih bolesnika.

Neželjena dejstva dugodelujućih β_2 -agonista odgovaraju onima koja se viđaju kod kratkodelujućih β_2 -agonista. U astmi je pokazano da dugodelujući β_2 -agonisti mogu da budu povezani s letalnim ishodom bolesti, ali to nije pokazano u HOBP.

Antiholinergici

Tiotropium je jedini dugodelujući antiholinergik koji je za sada u upotrebi kod nas. Jednokratno davanje 18 mcg pomoću *Handihalera* ili 5 mcg pomoću *Respimata* održava klinički značajnu bronhodilataciju sledeća 24 sata. Pokazano je da značajno popravlja kvalitet života i smanjuje egzacerbacije i hospitalizacije. Dokazano je da je tiotropium naročito efikasan ako se koristi istovremeno s fizičkim vežbanjem. Neželjena dejstva tiotropiuma su slična onima kod ipratropiuma.

Teofilinski preparati (ksantini)

Retard tablete teofilina mogu da se koriste kao dugodelujući bronhodilatatori, posebno kada su nedostupni inhalacijski bronhodilatatori ili posle neuspeha terapije β_2 agonistima, kratkog i dugog dejstva. Blagi su bronhodilatatori, ali pozitivno deluju i na snagu dijafragme, olakšavaju rad disajnih mišića, popravljaju mukocilijarni klirens i redukuju egzacerbacije. Ima mišljenja da su lek izbora za obolele od HOBP kod kojih dominira emfizemska komponenta bolesti (emfizemski fenotip).

Najveći problem kod teofilinskih preparata je uzak terapijski indeks, tako da se savetuje praćenje nivoa teofilina u plazmi, koji bi trebalo da bude u rasponu od 5-12 mcg/mL. Veće doze od navedenih mogu da budu praćene mučninom, nervozom i glavoboljom. Dalje povećanje doze uzrokuje povraćanje, hipokalijemiju, hiperglikemiju, tahikardiju, aritmije srca, tremor, neuromuskularnu iritabilnost i epileptične napade. Treba voditi računa da je metabolizam teofilina usporen kod starijih osoba i osoba s hroničnim oboljenjem jetre i srčanom insuficijencijom, tako da tada pre može doći do

neželjenih efekata. Pažljivim doziranjem znatno se smanjuje opasnost od neželjenih efekata. Doze teofilina treba smanjiti ako se u vreme egzacerbacije daju makrolidni antibiotici ili fluorohinoloni koji inhibiraju metabolizam teofilina.

Od teofilinskih preparata sa produženim oslobađanje kod nas su u upotrebi tablete teofilina od 125 i 250 mg i aminofilin retard tablete od 350 mg. Aminofilin je rastvor teofilina u etilendiaminu. Uobičajeno se doziraju 2 x 1 posle jela, s tim da dnevna doza teofilina kod bolesnika iznad 60 godina ne bi trebalo da pređe 400 mg.

Kombinovanje bronhodilatatora

Izbor između β_2 -agonista, antiholinergika, retard tableta teofilina ili kombinacije zavisi od dostupnosti lekova i individualnog odgovora u smanjenju simptoma i neželjenih efekata.

Pokazano je da su podjednaki i efektivniji lekovi koji se daju jednokratno, u odnosu one koji se daju dva puta na dan, najverovatnije zato što se na taj način postiže stabilnija bronhodilatacija. Tiotropium i indakaterol su ispoljili superiorniju efikasnost od salmeterola u pogledu poboljšanja disajne funkcije, dispnoje i kvaliteta života, a tiotropium i u sprečavanju egzacerbacija. S druge strane studije su pokazale sličnu efikasnost tiotropiuma i indakaterola.

Kao i kod kratkodelujućih, kombinovanje različitih bronhodilatatora povećava efikasnost terapije i smanjuje neželjene efekte. Retard tablete teofilin može da bude korisna i jeftina dopuna skupljim dugodelujućim bronhodilatatorima. Za sada se koriste pojedinačni lekovi, a uskoro se očekuje i primena više vrsta preparata s fiksnim kombinacijama β_2 -agonista i antiholinergika.

Kortikosteroidi

U lečenju stabilne HOBP koriste se inhalacijski kortikosteroidi (ICS). Primena oralnih i parenteralnih kortikosteroida namenjena je zbrinjavanju egzacerbacija.

Za razliku od astme gde su ICS osnovna terapija, još uvek su vezane brojne kontroverze za njihov efekat na inflamaciju u HOBP i njihova upotreba u zbrinjavanju HOBP je ograničena na specifične indikacije. Nepoznat je odnos doza-odgovor i bezbednost ICS u HOBP i nepoznato je da li ima razlike u efikasnosti između pojedinih ICS. Kod većine neželjenih efekata postoji dozna zavisnost, tako da je bezbednije izbegavati velike doze ICS, posebno što nema dokaza da su efikasnije. Činjenica da po prestanku dugotrajnog davanja ICS obolelima od HOBP dolazi do pogoršanja simptoma i učestalijih egzacerbacija, potencira neophodnost da se veoma pažljivo razmotri potreba za njima kod svakog bolesnika. Oko 20% obolelih od HOBP ima pridruženu astmu i tada se na osnovu toga indikuje primena ICS.

Pokazano je da dugotrajno davanje ICS popravlja simptome, plućnu funkciju i kvalitet života vezan za zdravlje kod obolelih kod kojih je forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV1) manji od 60%. Ne utiču na mortalitet. Smatra se da im je najvažnija uloga da smanje učestalost egzacerbacija, tako da je to osnovna indikacija za njihovo propisivanje simptomatska terapija pacijenata sa teškom HOBP (FEV1 < 50% predviđene normale) i istorijom ponavljanih egzacerbacija, koji imaju značajne simptome uprkos redovnoj terapiji bronhodilatatorima dugog dejstva. Savetuje se da se ordiniraju bolesnicima koji su preživeli dve egzacerbacije HOBP, pošto je to granica posle koje egzacerbacije postaju sve učestalije.

Oralna kandidijaza i promuklost su najčešći lokalni neželjeni efekti koji su manje ispoljeni kod kortikosteroida koji se aktiviraju tek pri dolasku u pluća. Sistemska neželjena dejstva su modrice na koži, katarakta i osteoporoza. Najozbiljnije neželjeno dejstvo su učestale pneumonije koje se opisane pri primeni flutikazon propionata, ali ne i kada je davan budezonid. Učestalije pneumonije zabeležene su i na svim dozama flutikazon furoata.

Za lečenje HOBP je kod nas registrovan samo beklometazon dipropionat, a i on se ne nalazi na listama RFZO. Smatra se da ICS treba davati samo u obliku kombinovanih preparata (Tabela 2).

Kombinovani preparati

Brojne studije su pokazale da fiksne kombinacije inhalacijskih kortikosteroida i dugodelujućih β 2-agonista efikasnije nego individualne komponente popravljaju disajnu funkciju i zdravstveni status i redukuju broj egzacerbacija od umerene do vrlo teške HOBP, ali bez uticaja na mortalitet.

Dodavanje kombinovanih preparata ICS i dugodeljujućih β 2-agonista tiotropiumu (trojna terapija), pokazalo je korisne efekte u pogledu poboljšanja disajne funkcije, kvaliteta života vezanog za zdravlje i redukcije broja egzacerbacija. Ima studija koje to nisu potvrdile i nije dokazana ekonomska isplativost ovog pristupa, tako da su neophodna dodatna istraživanja da bi se doneo pravi zaključak o trojnoj terapiji.

Inhibitori fosfodiesteraze-4

Kod nas je registrovan i nalazi se na listi A1 RFZO jedini inhibitor fosfodiesteraze-4 roflumilast. Ispoljava antiinflamatorno dejstvo i namenjen je smanjenju broja egzacerbacija kod obolelih od teških oblika HOBP (poslebronhodilatatorini FEV1 < 50%) kod kojih dominira bronhitična komponenta HOBP, odnosno onim bolesnicima koji iskašljavaju. Nema bronhodilatacijsko dejstvo. Daje se jednom dnevno 500 mg, pre ili posle jela.

Mršavljenje, mučnina, dijareja i psihički problemi (nesanice, depresije, suicidalnosti) su najvažnija neželjena dejstva. Ne ordinira se obolelima sa znatnijim oštećenjem jetre, niti uz teofilin.

Ekspektoransi

Ne preporučuje se stalna i široka primena ekspektoransa u HOBP. Neke studije su pokazale da karbocistein i N-acetilcistein mogu da smanje učestalost egzacerbacija, ali je dokazano da to nije vodilo boljem kvalitetu života obolelih.

Ne preporučuje se ni primena antitusika.

ANTIBIOTICI

Decenijski pokušaji da se pogoršanja bolesti spreče dugotrajnim i preventivnim davanjem antibiotika nisu doveli do čvrstih zaključaka, tada je primena antibiotika u HOBP ograničena na zbrinjavanje egzacerbacija bolesnika gde postoji opravdana sumnja da se radi o bakterijskoj infekciji.

OKSIGENOTERAPIJA

Dugotrajna oksigenoterapija od najmanje 15 sati tokom jednog dana produžava život obolelima kojima je HOBP dovela do teške respiracijske insuficijencije. Ordinira se obolelima kojima je najmanje 2 puta u tri nedelje izmerena vrednost parcijalnog pritiska kiseonika manja od 7,3 kPa ili saturacija hemoglobina manja od 88% sa ili bez hiperkapnije. U slučaju da postoji plućna hipertenzija, zastojna srčana insuficijencija ili hematokrit preko 55%, dugotrajna oksigenoterapija se savetuje i ako je Pa,O₂ 7,3 – 8 kPa. Kiseonik se ordinira pomoću koncentratora kiseonika, obično u dozi od 1-2 L/min. Veće doze su opasne pošto mogu da dovedu do hiperkapnije. Iz istog razloga je bitno da bolesnici budu kontinuirano na kiseoniku.

ZBRINJAVANJE KOMORBIDITETA

HOBP često prate druge bolesti, koje često imaju u osnovi i isti faktor rizika. Najznačajni komorbiditeti su kardiovaskularne bolesti, osteoporoza, anksioznost i depresija, karcinom pluća, metabolički sindrom i dijabetes. Prateće bolesti bitno ugrožavaju obolele od HOBP i neophno ih je dijagnostikovati i lečiti. Osnovni princip je da se komorbiditeti leče kao da nema HOBP, a HOBP se leči kao da nema komorbiditeta.

Tabela 1. Lekovi za brzo olakšavanje disanja koji se nalaze u prometu u RS. Propisiju se samo za uzimanje po potrebi.

INN	Oblik	Osnovna doza
Salbutamol	rastvor za raspršivanje	2,5 – 5 mg (0,5-1 mL)
Salbutamol	suspencija za inhalaciju pod pritiskom	100-200 mcg (1-2 udah)
Fenoterol/ipratropijum bromid	rastvor za inhalaciju pod pritiskom	50 mcg + 21 mcg (1 udah)
Fenoterol/ipratropijum bromid	rastvor za raspršivanje	0,5mg+0,25mg (1 mL)

Tabela 2. Lekovi za stalnu terapiju HOBP kod nas

INN	oblik	Osnovna dnevna doza
Teofilin	kapsula retard, 125 i 250 mg	2 x 1 od 250 mg
aminofilin	tableta 350 mg sa produženim oslobađanjem	2 x 1 od 350 mg
aminofilin	tableta 350 mg sa produženim oslobađanjem	2 x 1 od 350 mg
salmeterol	suspencija za inhalaciju pod pritiskom, 25 mcg	2 x 2 od 25 mcg
formoterol	prašak za inhalaciju, 9 mcg	2 x 1 od 9 mcg
formoterol	rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 12 mcg	2 x 1 od 12 mcg
Indakaterol***	prašak za inhalaciju, tvrda kapsula, 150 i 300 mcg	1 x 1 od 150 mcg
tiotropium	prašak za inhalaciju, tvrda kapsula, 18 mcg	1 x 1 od 18 mcg
tiotropium	rastvor za inhalaciju, 2,5 mcg	1 x 2 od 2,5 mcg
flutikazon, salmeterol	prašak za inhalaciju, podeljen, 500 mcg + 50 mcg	2 x 1 od 500 mcg + 50 mcg
budesonid, formoterol	prašak za inhalaciju, 320 mcg + 9 mcg	2 x 1 od 320 mcg + 9 mcg
roflumilast	film tablet, 500 mcg	1 x 1

***Registrovan - nije na Listi lekova

BRONHIJALNA ASTMA (J45)

Principi terapije astme

Astma se ne može izlečiti, ali pravilna edukacija, izbegavanje faktora rizika i pridržavanje preporučene terapije, može dovesti do dobre kontrole bolesti. Pod dobro kontrolisanom bolešću se podrazumeva:

- život bez ograničenja aktivnosti,
- neometano spavanje,
- normalna disajna funkcija i
- potreba za lekovima za brzo olakšanje disanja najviše do 2 puta nedeljno i to samo danju.

Sve bolesnike obučiti da izbegavaju faktore rizika, da korektno uzimaju terapiju, da razlikuju stalnu terapiju od lekova za brzo olakšanje disanja, da prepoznaju pogoršanje i da se na vreme obrate lekaru.

Najčešći faktori rizika za pogoršanje bolesti koje treba izbegavati su:

- Duvanski dim (aktivno i pasivno pušenje)
- Virusne infekcije
- Alergeni otvorenog i zatvorenog prostora
- Alergeni radnog mesta
- Lekovi (acetil-salicilne kiselina, NSAIL)
- gojaznost

Savetuje se vakcinacija protiv gripa umereno teških i teških bolesnika.

Upotreba kratkododelujućih bronhodilatatora po potrebi savetuje se svim bolesnicima za brzo olakšanje disanja. Može biti dovoljna terapija za obolele sa retkim, blagim i prolaznim simptomima.

Obolelima s češtim ili stalnim simptomima ordinira se stalna preventivna terapija prilagođena stepenu težine bolesti. Lakšim bolesnicima je dovoljan prvi stepen terapije, dok je kod težih potrebno znatno više lekova da se postigne kontrola bolesti (viši stepen terapije). Stepene terapije su:

1. Niske doze inhalacijskih kortikosteroida (ICS). Alternativna su modifikatori leukotriena.
2. Niske doze ICS sa dugodelujućim β_2 -agonistom. Alternativno mogu da se primene umerene ili visoke doze ICS ili niske doze ICS sa modifikatorom leukotriena ili retardnim teofilinom.
3. Umerene ili visoke doze ICS sa dugodelujućim β_2 -agonistom sa ili bez modifikatora leukotriena i/ili retardnog teofilina.
4. Na terapiju 3. stepena se dodaju najniže moguće doze oralnih kortikosteroida ili anti-IgE lekovi.

Pri propisivanju terapije treba imati u vidu da se inhalacijskim kortikosteroidima s malim česticama postiže se bolja kontrola bolesti nego klasičnim preparatima. Kad je potrebna udružena primena ICS i dugodelujućih β_2 -agonista treba koristiti kombinovane preparate. Kombinovani preparati ICS i formoterola, uz redovno uzimanje mogu da se koriste i po potrebi umesto kratkododelujućih bronhodilatatora pošto ispoljavaju i brzo dejstvo (lečenje jednim inhalatorom). Na taj način se postiže bolja kontrola bolesti i bolje sprečavanje akutizacija.

Obolelima kojima primenjenom terapijom nije postignuta adekvatno poboljšanje, prelazi se na viši stepen terapije. Kod obolelih kod kojih se najmanje tri meseca održava dobra kontrola astme u obzir dolazi postupno smanjivanje terapije.

Kod neadekvantnog rezultata farmakološkog lečenja proveriti i po mogućnosti otkloniti neki od česti razloga za to: nepridržavanje propisane terapije, loše korišćenje uređaja za inhaliranje, nekontrolisana komorbidna stanjima i/ ili stalna izloženost faktorima rizika. Nije retka ni pogrešna dijagnoza astme.

Lekovi za astmu

Uređaji za inhalaciju

Inhalacija je poželjan način primene većine lekova za bronhijalnu astmu.

Merno-dozni inhalatori (MDI) obično zahtevaju koordinaciju inhalacije sa pritiskom na uređaj („pumpicu“). Ređe se koriste, znatno skuplji MDI koji se aktiviraju udahnom. Komore sa valvulom ili

spejseri mogu da olakšaju korišćenje klasičnih MDI. Oni zadržavaju velike čestice, koje se inače deponuju na sluznici orofarinksa i omogućuju bolje prodiranje i depoziciju leka u plućima. Komore za udisanje nisu potrebne i treba ih izbegavati pri primeni novih generacija MDI koji fino i sporo raspršuju lekove.

Sve više se koriste inhalatori sa suvim prahom (DPI) koji se aktiviraju udahom.

Upotreba inhalacijske terapije za astmu preko nebulizatora (aparata za inhalaciju sa maskom) nije zavisna od koordinacije pacijenta ali zahteva više vremena i primenu većih doza lekova.

Kratkodolujući bronhodilatatori

Za brzo olakšavanje teškog disanja u svim stadijumima bolesti koriste se kratkodolujući inhalacijski bronhodilatatori, pre svega β_2 -agonisti. Ređe se koriste kratkodolujući antiholinergici, koji se kod nas nalaze samo kao kombinovani preparat β_2 -agonista i antiholinergika fenoterol/ipratropium bromid (tabela 1).

Inhalacijski kratkodolujući β_2 -agonisti deluju brzo. Njihov početak delovanja je brz i javlja se u roku od 5 minuta; maksimalni efekat se postiže nakon 30-60 minuta a trajanje dejstva je od 4-6 sati. Preporučuje se njihova upotreba po potrebi za brzo otklanjanje simptoma ili za sprečavanje bronhokonstrikcije izazvane naporom ili pre neizbežnog izlaganja nekom drugom provocirajućem faktoru.

Antiholinergici deluju sporije, za 15 minuta, ali i duže nego β_2 -agonisti, i do 8 sati kada se daju pomoću nebulizatora.

Kombinovanje β_2 -agonista i antiholinergika ima aditivni efekat, tako da se davanjem kombinovanih preparata u istom uređaju postiže veća efikasnost manjim dozama lekova i uz manje neželjenih efekata.

Neželjeni efekti

Kratkodolujući β_2 -agonisti mogu da izazovu tahikardiju, produženje QT intervala, tremor, anksioznost, hiperglikemiju, hipokalemiju, posebno ako se koriste u visokim dozama. Tolerancija (gubitak efektivnosti) se može javiti u slučaju česte upotrebe.

Kod primene antiholinergika obično može da dođe samo do suvoće usta, ali ih treba oprezno davati obolelima od glaukoma, hipertrofije prostate ili opstrukcije vrata bešike.

Kortikosteroidi

Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) predstavljaju najefikasniju dugotrajnu antiinflamacijsku terapiju (tabela 2). Koriste se svakodnevno, a dejstvo im prestaje po obustavljanju terapije.

Većina korisnih efekata ICS se postiže relativno niskim dozama. Idealna doza za datog pacijenta je najniža doza koja uspešno održava kontrolu astme.

ICS u obliku malih čestica su pokazali korisna svojstva na osnovu svoje osobine da dospevaju do malih disajnih puteva, tako da deluju na inflamaciju u svim delovima pluća. Za razliku od njih klasični ICS deluju samo u većim disajnim putevima. Pokazano je da se malim česticama postiže dobra kontrola bolesti i kod bolesnika koji su uz klasične ICS morali da dobijaju i oralne kortikosteroide.

Lokalni neželjeni efekti ICS su: oralna kandidijaza, disfonija, i refleksni kašalj i bronhospazam. Njihova učestalost može biti smanjena upotrebom spejsera ili ispiranjem usta vodom posle inhalacije. Inhalacijski kortikosteroidi koji se aktiviraju tek po dolasku u pluća ne dovode do kandidijaze i ne zahtevaju ispiranje grla posle upotrebe.

Sistemska neželjeni efekti su dozno-zavisni. Klinički značajni štetni efekti na hipotalamus-hipofiza-nadbubreg osovinu se ne javljaju u slučaju korišćenja niskih ili srednjih doza ICS. Nove generacije ICS su znatno bezbednije u pogledu uticaja na hormonsku osovinu. Pacijente koji zahtevaju visoke doze ICS

treba redovno kontrolisati u smislu pojave katarakte, glaukoma, promena u gustini kostiju. ICS ne povećavaju rizik od pneumonije kod pacijenata sa astmom.

Sistemi kortikosteroidi se koriste u težim pogoršanjima astme. Čak i kada pacijenti u akutnim pogoršanjima reaguju na bronhodilatatore, kratkotrajno dodavanje oralnih kortikosteroida može smanjiti simptome i sprečiti recidiv. Za akutna pogoršanja astme, sistemski kortikosteroidi su uglavnom potrebni samo 3-10 dana.

Oralni kortikosteroidi se retko koriste za dugotrajnu terapiju obolelih od astme i to samo u slučaju teške i nekontrolisane astme. U ovoj situaciji, oralni kortikosteroidi se primenjuju u najnižim efektivnim dozama.

Neželjeni efekti nastaju kod dugotrajnije primene sistemskih kortikosteroida. Mogu se javiti osteoporoza, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, gojaznost, katarakta, glaukom, slabost mišića i modrice.

Dugodelujući β_2 -agonisti (LABA) i sami i u fiksnoj kombinaciji sa ICS

Kod obolelih od astme, monoterapija inhalacijskim dugodelujućim β_2 -agonistima se ne preporučuje. Ako postoji potreba za uvođenjem dugodelujućih β_2 -agonista, onda se oni koriste u kombinaciji sa ICS, poželjno u istom uređaju (fiksna kombinacija). Fiksna kombinacija (ICS/LABA) se koristi kad astma nije dobro kontrolisana na ICS (tabela 2). Dodavanje LABA poboljšava funkciju pluća, smanjuje simptome i pogoršanja, kao i upotrebu kratkododelujućih β_2 -agonista po potrebi.

U cilju sprečavanja razvoja akutizacije astme, bilo da se radi o učestalim ili retkim, ali teškim akutizacijama, savetuje se primena fiksnih kombinacija ICS s formoterolom, kako za postizanje kontrole tako i za brzo otklanjanje simptoma (lečenje jednim inhalatorom), zato što formoterol deluje brzo kao i kratkododelujući β_2 -agonisti. Dokazano je da ovako primenjena fiksna kombinacija budesonid/formoterol (SMART) smanjuje rizik od teških egzacerbacija i omogućuje bolju kontrolu bolesti manjim dozama ICS i uz manje troškove zbrinjavanja. Od skoro se na ovaj način primenjuje i fiksna kombinacija beklometazon/formoterol. Kombinacije ICS sa salmeterolom ne treba uzimati u slučaju akutizacije.

Neželjeni efekti LABA su slični onim kod kratkododelujućih β_2 -agonista. Zabeleženi su i retki letalni ishodi.

Inhibitori leukotriena

Inhibitori leukotriena predstavljaju alternativu ili dodatak niskim dozama ICS (tabela 2). Postoje dokazi da inhibitori leukotriena mogu biti efikasni kod nekih slučajeva astme izazvane Acetilsalicilna kiselinaom i naporom. Kao dodatna terapija mogu smanjiti dozu ICS u slučajevima umerene do teške astme. Kod nas je registrovan montelukast i nalazi se na A listi RFZO-a.

Neželjeni efekti su retki i kod dugotajne primene. Retko može doći do Churg-Strauss-ovog sindroma.

Dugodelujući antiholinergici

Tiotropium bromid je dugodelujući antiholinergik, je za sada kod nas odobren samo za lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). Studije su pokazale da kod pacijenata sa loše kontrolisanom astmom na terapiji ICS, dodavanje tiotropijuma može popraviti plućnu funkciju i smanjiti simptome. Slični rezultati su dobijeni i u studijama u kojima je pacijentima sa loše kontrolisanom astmom na terapiji fiksnom kombinacijom ICS/LABA, dodavanje tiotropijuma značajno poboljšalo plućnu funkciju.

Neželjeni efekti su suva usta, iritacija ždrela, povećanje intraokularnog pritiska i retencija urina. Treba ih koristiti sa oprezom kod pacijenata sa glaukomom i hipertrofijom prostate.

Teofilin

Teofilin, uzet kao monoterapija ili dodat inhalacionim kortikosteroidima, se ne preporučuje kao incijalna terapija bronhijalne astme, s obzirom na to da ima slab antiinflamatorni, a značajne neželjene efekte. Može se dodati i terapiji srednjim ili visokim dozama ICS, uz LABA.

Preporučuje se praćenje koncentracije teofilina u serumu, sa ciljem da se postigne i održi terapijski opseg od 10-15 mcg/mL.

Neželjeni efekti teofilina su: mučnina, povraćanje, nervoza, glavobolja i nesanica. Pri visokim serumskim koncentracijama teofilina: hipokalemija, hiperglikemija, tahikardija, srčane aritmije, tremor, smrt. Mnogi lekovi, ukoliko se koriste u isto vreme sa teofilinom, mogu povećati ili smanjiti njegov metabolizam i serumsku koncentraciju i na taj način smanjiti efikasnost teofilina ili postići njegovu toksičnost.

Anti - IgE antitela

Omalizumab* je rekombinovano humano monoklonsko antitelo koje sprečava vezivanje imunoglobulina E (IgE) za mast ćelije i bazofile, čime se sprečava oslobađanje inflamatornih medijatora nakon izlaganja alergenima. Odobreno je za upotrebu kod selektovanih pacijenata sa umerenom i teškom perzistentnom astmom, koja nije kontrolisana primenom ICS a koji imaju dobro dokumentovanu specifičnu senzibilizaciju na perenialne alergene kao što su buđ ili dlaka životinja. Dokazano je da tada može da dovede do smanjenja egzacerbacije i korišćenja kortikosteroida.

Primenjuje se u obliku supkutanih injekcija svake 2 do 4 nedelje.

Neželjeni efekti su bol na mestu injekcije, modrice.

Astma u trudnoći

Astma u trudnoći povećava rizik od komplikacija, kao što su preeklampsija, perinatalni mortalitet, prevremeni porođaj ili niska težina novorođenčeta.

ICS su lekovi koji se primenjuju u svrhu dugotrajne preventivne terapije. Ovi lekovi ne prolaze kroz placentu te ne mogu izazvati negativne efekte na rast i razvoj ploda. U trudnoći je najviše ispitivan budezonid i jedini ima potvrdu da nema smetnji za njegovu primenu.

Smatra se da teofilin, β_2 -agonisti i montelukast nisu udruženi sa povećanom incidencom fetalnih anomalija.

Astma i alerigijski rinitis

Većina obolelih od astme boluje i od alergijskog rinitisa, koji se mora istovremeno lečiti. Kod bolesnika s blažim oblicima astme lečenje rinitisa može da smiri i tegobe astme.

Tabela 1. Lekovi za brzo olakšavanje disanja kod nas

INN	Oblik	Osnovna doza
Salbutamol	rastvor za raspršivanje	2,5 – 5 mg (0,5-1 mL)
Salbutamol	suspencija za inhalaciju pod pritiskom	100-200 mcg (1-2 udaha)
Fenoterol/ipratropijum bromid	rastvor za inhalaciju pod pritiskom	50 mcg + 21 mcg (1 udah)
Fenoterol/ipratropijum bromid	rastvor za raspršivanje	0,5mg+0,25mg (1 mL)

Tabela 2. Lekovi za stalnu terapiju astme kod nas

INN	Oblik	uobičajena dnevna doza
Teofilin	kapsula retard, 125 i 250 mg	2 x 1
Aminofilin	tableta 350 mg sa produženim oslobađanjem	2 x 1

Salmeterol	suspencija za inhalaciju pod pritiskom, 25 mcg/doza	2 x 2 a 25 mcg
Formoterol	prašak za inhalaciju, 4,5 i 9 mcg/doza i rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 12mcg/doza	2 x 1
Ciklesonid	rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 80 i 160 mcg/doza	1 x 1
beklometazon	rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 250 mcg/doza	2 x 1
flutikazon propionate	suspencija za inhalaciju pod pritiskom, 50, 100, 250 mcg/doza	2 x 1 a 100 mcg
Budesonid	prašak za inhalaciju, 200 i 400 mcg/doza	2 (1) x 1 a 200 mcg
flutikazon, salmeterol	prašak za inhalaciju, podeljen, 100, 250 i 500 mcg + 50 mcg/doza	2 x 1 a 250 + 50 mcg
budesonid, formoterol	prašak za inhalaciju, 80 i 160 mcg + 4,5 mc/doza, 320 mcg +9 mcg/doza	2 (1) x 1 a 160 + 4,5 mcg (opcija: i po potrebi po 1 do 12/dan)
beklometazon, formoterol	rastvor za inhalaciju pod pritiskom, 100 mcg + 6 mcg/doza	2 x 1 (opcija: i po potrebi po 1, do 8/dan)
montelukast	tablete, 10 mg i film tablete, 10 mg	1 x 1

REUMATOLOGIJA

LEČENJE CERVICALNOG I LUMBALNOG SINDROMA

NAJČEŠĆE DIJAGNOZE KOJE SE SREĆU U PZZ A ODOSE SE NA OVA DVA SINDROMA

M47 Spondylosis

Okoštavanje zglobova pršljena

M47.2 Spondylosis cum radiculopathia, alia

Drugo okoštavanje zglobova pršljena sa oboljenjem korena živca

M47.8 Spondylosis alia (cervicalis, thoracalis, lumbosacralis)

Drugo okoštavanje zglobova pršljena

M47.9 Spondylosis, non specificata

Okoštavanje zglobova pršljena, neoznačeno

M48.1 Hyperostosis ankylotica (Forestier)

Forestierovi izraštaji na kosti sa ukočenjem

M50 Morbi discorum intervertebralis cervicalium

Bolesti međupršljenskih jastuka (diskusa) vrata

M50.1 Prolapsus disci intervertebralis cervicalis cum radiculopathia

Ispadanje slabinskog i dr. međupršljenskih diskusa sa oboljenjem korena živca

M50.3 Degenerationes discorum cerviciorum intervertebralis aliae

Druga degenerativna oboljenja diskusa vrata

M51 Morbi discorum intervertebralis alii

Druge bolesti međupršljenskog diskusa

M51.1 Prolapsus disci intervertebralis lumbalis et discorum intervertebralis aliorum cum radiculopathia

Ispadanje slabinskog i drugih međupršljenskih diskusa sa oboljenjem korena živca

M51.2 Dislocatio disci intervertebralis alia, specificata (Lumbago discogen)

Drugo označeno pomeranje međupršljenskog diskusa

M51.3 Degeneratio disci intervertebralis alia, specificata

Druga degenerativna označena promena međupršljenskog diskusa

M51.8 Morbi discorum

intervertebralis alii, specificati

Druge označene bolesti međupršljenskih diskusa

M51.9 Morbus disci intervertebralis, non specificatus

Bolest međupršljenskog diskusa

M53 Dorsopathiae aliae

Druga oboljenja kičme

M53.0 Syndroma cervicocranialis

Vratno lobanjski sindrom

M53.1 Syndroma cervicobrachialis

Vratno ručni sindrom

M54 Dorsalgiae

Bol u leđima

M54.1 Radiculopathia

Oboljenja korena živca

M54.2 Cervicalgia

Bol u vratu

M54.3 Ischialgia

Bol u sedalnom živcu

M54.4 Lumboischialgia

Bol u slabinskom delu kičme i sedalnom živcu

M54.5 Dolor sacralis

Bol u krstima

M54.9 Dorsalgia, non specificata

Bol u leđima, neoznačen

Dijagnoza cervikalnog i lumbalnog sindroma se postavlja na osnovu anamneznih podataka i fizikalnog pregleda:

Anamnezni podaci:

- da li se prvi put javlja bol u vratu/krstima,
- sadašnja bolest-početak, priroda bola, jačina bola, vreme javljanja i lokalizacija, prisustvo parestezija, podaci o radu sfinktera
- opšte stanje: febrilnost, gubitak u težini, kašalj, opšta slabost, malaksalost
- lična anamneza (trauma, malignitet, imunosupresija, HIV, narkomanija....)

Fizikalni pregled

- Inspekcija kičme: promene izgleda kičmenog stuba
- Palpacija kičme i okolnog mekog tkiva: promene boje, lokalne temperature kože, tonus muskulature, TU formacije
- Ispitivanje pokretljivosti kičmenog stuba: u svim ravnima do bola

Bolesnik sacervikalnim sindromom se upućuje na konsultativni pregled specijalisti:

1.Ako postoje znaci moguće opasne situacije:

- sumnja na cervikalnu mijelopatiju (bol zrači u gornje i donje ekstremitete udružen sa mišićnom slabošću i poremećajima senzibiliteta, inkontinencija, otežan hod)-urgentno uputiti neurologu/neurohirurgu
- sumnja na infekciju (povišena telesna temperatura, imunokompromitovani bolesnici, intravenski narkomani, HIV) sa laboratorijskim nalazima- uputiti infektologu
- sumnja na frakturu (trauma, hronična upotreba kortikosteroida, osteoporoza) sa rtg snimcima uputiti ortopedu
- sumnja na malignitet-metastaze (pozitivna anamneza o malignitetu, gubitak u telesnoj težini, noćni bolovi,palpabilne cervikalne i paracervikalne mase)- uputiti onkologu
- sumnja na zapaljenski reumatizam (bol trajanja dužeg od 3 meseca, smanjenje bola sa fizičkom aktivnošću, a bez poboljšanja pri mirovanju, noćni bol koji se smanji ustajanjem i kretanjem) sa laboratorijskim i rtg nalazima- uputiti reumatologu
- neurološki deficit (poremećaj senzibiliteta, pojava mišićne slabosti, sniženi ili pojačani tetivni refleksi)- uputiti neurologu
- prvi cervikalni bol pre 20. i posle 65. godine života, uraditi laboratorijske analize i rtg snimke i uputiti odgovarajućem specijalisti

2-Ako se na kontrolnom pregledu (u proseku na oko dve nedelje) uoče znaci moguće opasne situacije

3-Ukoliko nije došlo do poboljšanja u toku 6 nedelja lečenja, potrebna je ponovna procena stanja, dalja dijagnostika (laboratorijske analize i rtg snimci) i upućivanje specijalisti.

Bolesnik salumbalnim sindromom se upućuje na konsultativni pregled specijalisti:

1-Ako postoje znaci moguće opasne situacije:

- sindrom cauda equina (poremećaj kontrole sfinktera i/ili perinealna parestezija)-urgentno uputiti neurohirurgu
- sumnja na infekciju (povišena telesna temperatura, imunokompromitovani bolesnici, intravenski narkomani, HIV) sa urađenim laboratorijskim nalazima- uputiti infektologu
- sumnja na frakturu (trauma, hronična upotreba kortikosteroida, osteoporoza) sa urađenim rtg snimcima i laboratorijskim nalazima- uputiti ortopedu
- sumnja na malignitet-metastaze (pozitivna anamneza o malignitetu, gubitak u telesnoj težini, noćni bolovi)- uputiti nadležnom onkologu

–sumnja na zapaljenski reumatizam (bol trajanja dužeg od 3 meseca, smanjenje bola sa fizičkom aktivnošću, a bez poboljšanja pri mirovanju, noćni bol koji se smanji ustajanjem i kretanjem) sa urađenim rtg snimcima i laboratorijskim nalazima uputiti reumatologu

–neurološki deficit (poremećaj senzibiliteta, pojava mišićne slabosti, sniženi ili pojačani tetivni refleksi)- uputiti neurologu

–prvi lumbalni bol pre 20. i posle 50. godine života, sa rtg snimcima i laboratorijskim nalazima odgovarajućem specijalisti

2-Ako se na kontrolnom pregledu (u proseku na oko dve nedelje) uoče znaci moguće opasne situacije.

3-Ukoliko nije došlo do poboljšanja u toku 6 nedelja lečenja, potrebna je ponovna procena stanja, dalja dijagnostika (laboratorijske analize i rtg snimci) i upućivanje specijalisti.

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji cervikalnog i lumbalnog sindroma

MKB 10 šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
M47-M54.9	NSAIL -Pogledaj tabelu na kraju teksta o reumatskim bolestima ^a			
	Paracetamol ***	Tableta, 500 mg. Film tableta, 500 mg. Šumeća tableta, 500 mg. Prašak za oralni rastvor, 500 mg. Granule, 500 mg.	500-1000 mg 3 do 4 puta dnevno (maksimalno 4g/dan).	U skladu sa kliničkim potrebama.
	Tramadol	Kapsula, tvrda, 50 mg.	Početna doza 100 mg/ dan, maksimalna doza do 400 mg/dan.	U skladu sa kliničkim potrebama, ne duže od 3 nedelje.
		Tableta sa produženim oslobađanjem, 100, 150 i 200 mg.		
		Oralna disperzibilna tableta, 50 mg.		
	Tetrazepam	Tableta, 50 mg	50 do 100 mg dnevno	U skladu sa kliničkim potrebama.
	Amitriptilin [§]	Film tableta od 10 i 25 mg	Uobičajna dnevna doza od 10 do 75 mg.	U skladu sa kliničkim potrebama.
	Lansoprazol	Gastrorezistentna kapsula tvrda, 15 mg.	1 kapsula dnevno.	Tokom davanja NSAIL.
Omeprazol	Gastrorezistentna kapsula tvrda, 20 mg.	1 kapsula dnevno.	Tokom davanja NSAIL.	
Esomeprazol	Gastrorezistentna tableta, 20 mg. Gastrorezistentna kapsula, tvrda, 20 mg.	1 tableta/kapsula dnevno.	Tokom davanja NSAIL.	

^aTabela sa spiskom NSAIL se nalazi na kraju teksta o reumatskim bolestima.

***Registrovan - nije na Listi lekova

[§]Primena van indikacije (off-label).

LEČENJE OSTEOPOROZE M80, M81

Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ:

- Lekar PZZ procenjuje da li postoje faktori rizika za osteoporozu (ženski pol, rana menopauza pre 45-te godine ili višegodišnja menopauza, starosna dob, nizak indeks telesne mase, prisustvo prethodnih preloma pri maloj traumi, pozitivna porodična anamneza za osteoporozu ili prelom kuka u ženskih srodnika, reumatoidni artritis, prisustvo drugih pre svega endokrinih bolesti ili sindroma malapsorpcije, za koje je poznato da izazivaju povećani koštani gubitak).
- Lekar PZZ je dužan da pri sumnji na osteoporozu pre upućivanja bolesnice na DXA (dvostruka apsorpciometrija X-zracima) snimanje da uradi osnovne laboratorijske analize (kalcijum i fosfor u krvi, alkalna fosfataza, eventualno SE i KKS) u cilju isključenja sekundarne osteoporoze.
- Kod osoba kod kojih postoji klinički ili radiografski verifikovan prelom pri maloj traumi (svaki prelom nastao pri padu iz stojećeg ili sedećeg položaja) ili spontani prelomi (najčešće kičmenih pršljenova) može se početi lečenje osteoporoze i bez DXA snimka.

Lekar PZZ se odlučuje za slanje na viši nivo ZZ u slučaju:

- Osnovane sumnje na prisustvo osteoporoze, a na osnovu prisustva 2 ili više udruženih faktora rizika za osteoporozu. Lekar tercijarne zdravstvene ustanove će proceniti potrebu za merenjem Mineralne Koštane Gustine (MKG) DXA metodom na kičmi (L1-L4 region) i kuku. Ova metoda je „zlatni standard“ za postavljanje definitivne dijagnoze osteoporoze.
- Ukoliko su urađene „skrining“ metode merenja MKG (DXA ili UZ metode merenja na petnoj kosti, ručju, potkolenici i sl.) i ukoliko je dobijen rezultat osteoporoze. Ovakav nalaz se mora potvrditi, proveriti DXA merenjem MKG na L kičmi i kuku pre započinjanja lečenja. Na osnovu rezultata skrining merenja MKG se ne započinje terapija.
- Ponavljana DXA snimanja posle 1 godine neprekidnog lečenja (prvo kontrolno snimanje).
- Uputiti na drugo kontrolno merenje DXA metodom posle 2 godine od poslednjeg snimka (posle 3 godine neprekidnog lečenja).
- Lekar PZZ ne upućuje bolesnika na kontrolno DXA snimanje ukoliko bolesnik nije uzimao lekove za lečenje osteoporoze. DXA je dijagnostična metoda snimanja, te nema potrebe za potvrdom već postavljene dijagnoze. Kontrolni DXA posle 1 i 3 godine lečenja služi za procena uspeha lečenja.
- Osteoporozu je bolest pre svega žena, ali ne treba gubiti iz vida postojanje i osteoporoze kod muškaraca, naročito posle 75-te godine života (senilna osteoporozu). U slučaju faktora rizika uputiti i muškarce na dodatnu dijagnostiku.
- Predlaže se upućivanje na prvi kontrolni pregled lekaru specijalisti na 3-4 meseca, a potom jednom u 6 meseci.
- U slučaju ne podnošenja terapije ili pojave neželjenih reakcija bolesnika uputiti odmah na viši nivo PZZ.

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji osteoporoze

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
M80 M81	Alendronska kiselina ^a	Tableta, 70 mg.	1x nedeljno.	Do 5 god. U slučaju pojave novog preloma 5-10 god.
	Alendronska kiselina + holecalciferol	Tableta, 70 mg + 5600 i.j.	1x nedeljno.	Do 5 god. U slučaju pojave novog preloma od 5-10 god.
	Ibandronska kiselina	Film tableta, 150 mg.	1x mesečno.	
		Rastvor za injekciju, 3 mg/3 ml ***	1x3 mg na 3 meseca i.v. injekcije	do 5 god. u slučaju pojave novog preloma 5-10 god.
	Zolendronska kiselina	Rastvor za infuziju, 100 ml (0,05 mg/ml).	1x5 mg jednom godišnje	Do 3 godine.
	Denosumab***	Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 60 mg/ml.	1x60 mg na 6 meseci. s.c. injekcija.	do 5 god. U slučaju pojave novog preloma 5-10 god.
	Stroncijum- ranelat***	Granule za oralnu suspenciju, kesica 2 g	1x dnevno.	
	Teriparatid	Rastvor za injekciju, pen sa uloškom, 20 mcg.	1x dnevno 20 mcg s.c. injekcija.	Maksimalno dozvoljeno trajanje lečenja je 2 god. (24 meseca).
	Bazedoxifen***	Film tablete, 20 mg	1x dnevno.	Više godina.
	Holecalciferol (vitamin D3)	Oralne kapi, rastvor (20 000i.j./mL). 1 kap sadrži 500 i.j.	1-10 kapi 1x dnevno.	Više godina.
	Alfakalcidol (1- α hidroksiholecalcif erol)	Kapsula, meka 0,25, 0,5 i 1 mcg.	0,25-1 mcg 1x dnevno.	Više godina.
	Ergokalciferol (vitamin D2, kalcidiol) *** *	Rastvor za injekciju, 300 000 i.j., ampula.	1 ampula, i.m..	U slučaju potrebe, druga ampula posle 3 meseca. Za normalizaciju vitamina D u krvi pre započinjanja terapije osteoporoze.
Holecalciferol (vitamin D3) *** *	Rastvor za injekciju, 100 000 i.j., ampula.	1 ampula mesečno, i.m.	1 ampula mesečno, do ukupno 3 ampule. Za normalizaciju vitamina D u krvi pre započinjanja terapije osteoporoze.	

Suplementacija kalcijumom u vidu tableta predlaže se samo kad oboleli ne mogu zadovoljiti dnevne potrebe u kalcijumu putem hrane. Predložena pojedinačna doza je 500 mg. kalcijuma, dnevna doza 1.000 mg. Visoke doze vitamina D primenjuju se za normalizaciju vitamina D u krvi pre uvođenja bilo koje antiosteoporotične terapije.

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

OSTEOARTRITIS (ARTROZA) ŠAKA, KOLENA (GONARTROZA) I KUKA (KOKSARTROZA) M15, M16, M17

Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ

Artoze karakteriše osećaj ukočenosti u obolelom zglobu neposredno nakon buđenja, koji popušta posle najduže 30 minuta razgibavanja.

Osteoartritis kolena (gonartroza): Simptomi – bol u kolenu koji se javlja uglavnom pri pokretu, naročito pri penjanju uz i silaženju niz stepenice. Fizički nalaz-zglob deluje otečeno, ali se palpacijom zaključuje da se radi o koštanoj hipertrofiji zgloba. Postavivši dlan na prednju stranu kolena, oseća se trenje ili krcanje pri pokretu fleksije.

Osteoartritis kuka (koksartroza): Simptomi – bol lociran u preponi ili sedalnom delu pri hodanju, hramanje. Fizički nalaz-pokreti u kuku su bolni i ograničeni. Bolesnik locira bol u preponi ili sedalnom delu pri izvođenju pokreta.

Osteoartritis šaka: Simptomi - uvećenje zglobova prstiju šaka, bolovi u šakama pri manuelnom radu. Težak manuelni fizički rad i izlaganje šaka hladnoći uzrokuje bolove i u miru. Fizički nalaz-sitni zglobovi na prstima šaka deluju uvećano, a palpacijom se zaključuje da se radi o čvornatoj koštanoj hipertrofiji zgloba (Heberdenovi i Bouchardovi čvorići) .

Dijagnostičke procedure-RTG zgloba-radiološke karakteristike osteoartritisa su 1. neravnomerno suženje zglobnog prostora, 2. zgušnjavanje kosti ispod hrskavice (subhondralna skleroze) i 3. koštani izraštaji (osteofiti) na ivicama zglobnih površina.

U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ

- ukoliko radiolog opiše erozivne promene na degenerativno izmenjenim zglobovima šaka (erozivni osteoartritis)
- ukoliko postoje simptomi i znaci sekundarne upale zgloba kolena ili zglobova šaka (bol u zglobu nezavisno od pokreta, mekotkivni otok, povišena temperatura kolena)
- ukoliko bolesnik nakon 12 meseci lečenja na nivou primarne zdravstvene zaštite i dalje ima izražene bolove i/ili ograničenje funkcijske sposobnosti

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji osteoartritisa (artroza) šaka, kolena (gonartroza) i kuka (koksartroza)

MKB 10 šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
M15 M16 M17	NSAIL - Pogledaj tabelu na kraju teksta o reumatskim bolestima ^a			
	Paracetamol***	Tableta, 500 mg. Film tableta, 500 mg. Šumeća tableta, 500 mg. Prašak za oralni rastvor, 500 mg. Granule, 500 mg	Početna doza 500mg-1000 mg maksimalno do 3x dnevno tj. do 3000 mg	Hronična upotreba, ali terapiju bi trebalo ograničiti samo na period bola
M15 M16 M17	Tramadol	Kapsula tvrda od 50 mg Tableta sa produženim oslobađanjem od 100, 150 i 200 mg Oralna disperzibilna tableta od 50 mg Rastvor za injekciju	25mg početna doza, potom 50mg-100mg (preporučena doza za terapiju osteoartritisa je do 100mg/dan) . Inače maksimalna doza	Hronična upotreba, ali terapiju bi trebalo ograničiti samo na period bola.

		od 50mg/ml i 100mg/2ml	do 400 mg	
M15 M16 M17	glukozamin***	Prašak za oralni rastvor od 1500mg Film tablete od 500mg	1500 mg	Hronična upotreba
M16 M17	oksaceprol***	Film tablete od 200mg	600 mg (podeljeno u 3 doze)	Nije namenjen za kontinuiranu primenu duže od 3 nedelje

^aNSAIL – vidi tabelu na kraju teksta o reumatskim bolestima.

***Registrovan - nije na Listi lekova

SEROPOZITIVNI REUMATOIDNI ARTRITIS M05

Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ na osnovu kriterijuma za klasifikaciju.

Kriterijumi koji sada važe su objavljeni 2010. godine

Nivo dokaza	Kriterijumi za klasifikaciju (dijagnozu) reumatoidnog artritisa iz 2010. godine	Stepen preporuke																								
A	<p>Uputstvo za klasifikaciju: Klasifikacija se primenjuje na osobe koje imaju najmanje jedan klinički otečen zglob kada se artritis ne može pouzdano objasniti drugom bolešću Klasifikacioni kriterijumi za RA su formulisani u obliku algoritma zasnovanog na dodeljivanju bodova u 4 oblasti (domena) defisane kao:</p> <p>A-broj i veličina zahvaćenih zglobova (0 – 5 bodova) B-trajanje simptoma artritisa (0 – 1 bod) C-reaktanti akutne faze (0 – 1 bod) D – serologija (0 – 3 boda) Da bi se osoba svrstala u grupu obolelih od RA treba da ima najmanje 6 od 10 mogućih poena.</p> <p>A) Zahvaćenost zglobova^a</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Bodovi</td> </tr> <tr> <td>1 veliki zglob</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>2-10 velikih zglobova</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>1-3 mala zglobova</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>4-10 malih zglobova</td> <td style="text-align: right;">3</td> </tr> <tr> <td>>10 malih zglobova</td> <td style="text-align: right;">5</td> </tr> </table> <p>B) Trajanje artritisa</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Bodovi</td> </tr> <tr> <td><6 nedelja</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>≥6 nedelja</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> </table> <p>C) Reaktanti akutne faze</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Bodovi</td> </tr> <tr> <td>Normalne vrednosti CRP i SE</td> <td style="text-align: right;">0</td> </tr> <tr> <td>Patološke vrednosti CRP ili SE</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> </table>		Bodovi	1 veliki zglob	0	2-10 velikih zglobova	1	1-3 mala zglobova	2	4-10 malih zglobova	3	>10 malih zglobova	5		Bodovi	<6 nedelja	0	≥6 nedelja	1		Bodovi	Normalne vrednosti CRP i SE	0	Patološke vrednosti CRP ili SE	1	I
	Bodovi																									
1 veliki zglob	0																									
2-10 velikih zglobova	1																									
1-3 mala zglobova	2																									
4-10 malih zglobova	3																									
>10 malih zglobova	5																									
	Bodovi																									
<6 nedelja	0																									
≥6 nedelja	1																									
	Bodovi																									
Normalne vrednosti CRP i SE	0																									
Patološke vrednosti CRP ili SE	1																									

	<p>D) Serološki nalazi</p> <p style="text-align: right;">Bodovi</p> <p>Negativan RF i negativna ACPA 0</p> <p>RF i/ili ACPA pozitivna u niskom titru: do 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti 2</p> <p>RF i/ili ACPA pozitivna u visokom titru: više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti 3</p> <p>^aZahvaćenost zgloba znači otok i/ili bol na palpaciju (pritisak prstima)</p>	
--	--	--

KAKO DA LEKAR U PZZ POSUMNJA NA REUMATOIDNI ARTRITIS I KADA TREBA POSLATI OBOLELOG REUMATOLOGU RADI POTVRDE DIJAGNOZE?

Nivo dokaza	Kada posumnjati na reumatoidni artritis (RA) i uputiti obolelog reumatologu radi potvrde dijagnoze?	Stepen preporuke
B	<p>Sumnju na RA pobuđuju sledeći klinički nalazi: dugotrajn noćni i jutarnji bol u zglobovima i jutarnja ukočenost zglobova koja traje duže od pola sata; osetljivost zgloba na dodir, klinički znaci upale i oštećenja zglobova (otok, povišena temperatura i ograničena pokretljivost zgloba); simetrično zahvatanje metakarpofalangealnih (MCP), proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova i ručja; smanjenje tegoba u toku primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL).</p> <p>Klinička dijagnoza upale zglobova (sinovitisa) je najvažniji pojedinačni dijagnostički test.</p> <p>Laboratorijski testovi (pre svega nalaz reumatoidnog faktora – RF i antitela na citrulinisane peptide-ACPA u krvi) i metode slikanja (pre svega nalaz erozija) mogu da pomognu, ali njihov nalaz samo potvrđuje dijagnozu, a ako ih nema, to ne isključuje postojanje bolesti</p> <p>pri sumnji na RA, neophodna je konzultacija reumatologa.</p>	I

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji reumatoidnog artritisa

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
M05.0; M05.3; M05.8; M05.9; M06.0; M06.8; M06.9.	Metotreksat	Tablete, 2,5 mg ili 5 mg.	Jednom nedeljno u dozi od 15-25mg.	Više godina, često doživotno.
		Rastvor za injekciju, napunjen injekcioni špric 15 mg/1,5ml, 20 mg/2 ml, 25 mg/2,5 ml. Za s.c. primenu.	Jednom nedeljno u dozi 15-25 mg.	Više godina, često doživotno.
		Rastvor za injekciju, 50 mg / 2 ml. Za i.m. primenu.	Jednom nedeljno u dozi 15-25 mg.	Više godina, često doživotno.
	Sulfasalazin	Gastrorezistentna tableta, 500 mg.	1500-3000 mg dnevno, podeljeno u 3-4 doze.	Više godina, često doživotno.
	Leflunomid	Tablete, 20 mg.	20 mg dnevno.	Više godina, često doživotno.
	Hidroksihlorohin	Tablete, 200 mg.	200-400 mg dnevno.	Više godina, često doživotno.
	Hlorohin	Tablete, 250 mg	250 mg dnevno.	Više godina, često doživotno.
	[§] Folna kiselina	Tablete, 5 mg.	5-10 mg jednom nedeljno.	Više godina, često doživotno.
	Prednizon	Tablete, 20 mg.	Do maksimalne doze od 60 mg na dan, najčešće 5-10 mg dnevno.	Nekoliko meseci do više godina.
		Tablete, 5 mg.	5-10 mg dnevno.	Nekoliko meseci do više godina.
	Metilprednizolon	⁺ Tablete, 8 mg.	4-8 mg dnevno.	Nekoliko meseci do više godina.
		Suspenzija za injekciju, 40 mg/ml, bočica; 10x1ml.	Lek se primenjuje jednokratno (ako se primenjuje intraartikularno, ne treba ga davati više od 3 puta godišnje u isti zglob).	
	betametazon	Suspenzija za injekciju, 7 mg/ml, Ampula, 5x1ml.	Lek se primenjuje jednokratno (ako se primenjuje intraartikularno ne treba ga davati više od 3 puta godišnje u isti zglob).	
^a nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL).		Minimalna efikasna doza.	Više godina, često doživotno.	

Pantoprazol	Gastrorezistentna tableta, 20 mg.	20 mg/dan.	Nekoliko meseci.
Omeprazol	Gastrorezistentna kapsula, tvrda, 20mg.	20 mg/dan.	Nekoliko meseci.
Lansoprazol	Gastrorezistentna kapsula, tvrda, 15 mg.	15 mg/dan.	Nekoliko meseci.
Esomeprazol	Gastrorezistentna tableta, 20 mg. Gastrorezistentna kapsula, tvrda, 20 mg.	20 mg/dan.	Nekoliko meseci.
Etanercept	Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju 25 mg/ml. Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu 25 mg/0,5 ml i 50 mg/ml. Rastvor za injekciju u penu sa uloškom 50 mg/ml.	50 mg jednom nedeljno.	Više godina.
Infliximab-STAC	Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, bočica sa 100 mg.	3-7,5 mg/kg na svakih 2-8 nedelja.	Više godina.
Adalimumab	Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 40 mg/0,8 ml.	40 mg na svake 2 nedelje.	Više godina.
Golimumab	Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 50 mg/0,5 ml.	50-100 mg jednom mesečno.	Više godina.
Tocilizumab-STAC	Koncentrat za rastvor za infuziju 80, 200 i 400 mg.	8 mg/kg (najviše 800 mg) jednom u 4 nedelje.	Više godina.
Rituksimab-STAC	Koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg/10 ml i 500 mg/50 ml.	2 intravenske infuzije od 1000 mg u razmaku od 2 nedelje, najviše 2 puta godišnje.	Više godina.

^a Vidi tabelu saNSAIL n kraju teksta o reumatskim bolestima.

*Nije na listi RFZO

STAC – napomena prema Listi lekova

[†]Nije registrovan u Srbiji.

[§]Primena van indikacije (off-label)

ARTHRITIS URICA (GIHT) M10

Marija Radak-Perović, Mirjana Zlatković-Švenda, Maja Zlatanović

DEFINITIVNA DIJAGNOZA GIHTA se postavlja na osnovu mikroskopskog nalaza kristala urata u punktatu sinovijske tečnosti obolelog zgloba ili u aspiratu tofusa u tercijernoj zdravstvenoj ustanovi-nivo dokaza B stepen preporuke B-1

Nivo dokaza	Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ,	Stepen preporuke
B	Kod muškarca sa recidivom artritisa I MTP zgloba i povišenom vrednošću mokraćne kiseline u serumu najverovatnije se radi o gihtu (senzitivnost i specifičnost ove tvrdnje je 95/96% i ne treba insistirati na nalazu kristala).	I
B	Samo određivanje mokraćne kiseline u serumu ne može ni potvrditi niti opovrgnuti dijagnozu gihta. Najveći broj osoba sa hiperuricemijom (HU) nikada nije imao giht (tzv. asimptomatska hiperuricemija). Mali broj osoba sa gihtom nikada nije imao HU. Najveći broj obolelih sa gihtom u akutnom napadu ima normalne, pa čak i subnormalne vrednosti uricemije. Najbolje vreme za određivanje uricemije jeste 2 nedelje od početka napada.	II-b
B	Metode vizualizacije imaju malu dijagnostičku vrednost u akutnom artritisu. Radiografija nije opravdana.	II-a
B	U diferencijalnoj dijagnozi hroničnog gihta RTG ima svoje mesto (subkortikalne ciste bez erozija, osteoporoza i suženje zglobnog prostora idu u prilog gihta) .	II-a
A	Kod svih bolesnika sa gihtom potrebno je definisati komorbidna stanja (hipertenzija, dijabetes, dislipidemija, gojaznost) . Tradicionalni faktori rizika ateroskleroze pojedinačno i u različitim kombinacijama se nalaze kod 60% obolelih	I
A	Rizik od pojave dijabetesa tipa II se udvostručuje kad su vrednosti mokraćne kiseline veće od 360mikromol/l, a povećanje MK za 60mikromol/l povećava kardiovaskularni morbiditet za 20%	I

KAKO DA LEKAR U PZZ POSUMNJA NA GIHT I KADA TREBA POSLATI OBOLELOG REUMATOLOGU RADI POTVRDE DIJAGNOZE?

Nivo dokaza	Kada posumnjati na giht i uputiti obolelog reumatologu radi potvrde dijagnoze?	Stepen preporuke
<p>B</p> <p>C</p> <p>C</p> <p>√</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sumnju na giht pobudjuje istovremeno prisustvo određenih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja • Najvažniji klinički pokazatelji su: muški pol, akutni početak bola i otoka <i>perifernog zgloba/ova</i> uz crvenilo kože iznad zahvaćenog zgloba, ranija epizoda sličnih tegoba, karakteristična lokalizacija artritisa na I MTP zglobu, nalaz potkožnih čvorića-suspektnih tofusa na tipičnim lokalizacijama; u ličnoj anamnezi: renalna kolika, hipertenzija ili druga kardiovaskularna bolest. • Od laboratorijskih testova najveći pojedinačni značaj ima nalaz povišenih vrednosti mokraćne kiseline u serumu (iznad 360 mikromol/l). Specifičnost ovog nalaza je 91%. • Akutni napad gihta se leči NSAIL, kortikosteroidima ili njihovom kombinacijom. • U akutnom napadu gihta, ranije započeta terapija hiperuratemije se ne prekida, doza leka se ne menja, niti se hipouratemijski lek <i>de novo</i> uvodi u toku napada. • Pri sumnji na GIHT, neophodna je konsultacija reumatologa. • Reumatolog treba da donese odluku o inicijaciji hronične hipouratemijske terapije, terapijski nadzor u skladu je sa preporukama reumatologa i uz periodične reumatološke kontrole sprovodi se u PZZ. 	<p>I</p> <p>I</p> <p>I</p> <p>√</p>

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji gihta

MKB 10 Šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
M10	*Indometacin***	Kapsula, 50 mg, Tableta, 50 mg.	150 mg – 200 mg.	Prvih 48h= 50mg na svakih 6h, zatim naredna sedmica= 1+1+2, zatim do smirenja aktivnosti artritisa= 3x1 dnevno.
	Etorikoksib***	Film tableta, 120 mg.	120 mg.	8 dana.
	Acemetacin***	Tableta, 60 mg.	2+1+2 tablete nedelju dana; zatim 3x1 do prolaska artritisa.	U toku akutnog napada gihta.
	Diklofenak	Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 75 mg i 100 mg. Tableta sa produženim oslobađanjem, 100 mg. Kapsula sa modifikovanim oslobađanjem, 75 mg. Obložena tableta, 50 mg. Film tableta, 50 mg.	50 mg na 6 sati u toku prvih 48h, zatim 150 mg/dan do prolaska artritisa.	U toku akutnog napada gihta.
	Naproksen	Film tableta, 375 mg.	2 tablete odmah (750mg) , zatim zatim 2x1 do prolaska artritisa.	U toku akutnog napada gihta.
	Prednizon	Tableta, 20 mg i 5 mg.	<i>Per os</i> 0,5 mg/kg do 10 dana sa postepenim smanjenjem doze i ukidanjem u narednih 10 dana.	U toku akutnog napada gihta, kod bolesnika sa težim oblicima bolesti, u kombinaciji sa NSAIL.
	*Metilprednizolon	Tableta, 8 mg.	<i>Per os</i> 0,4 mg/kg do 10 dana sa postepenim smanjenjem doze i ukidanjem u narednih 10 dana.	U toku akutnog napada gihta, kod bolesnika sa težim oblicima bolesti, u kombinaciji sa NSAIL.
	Alopurinol	Tableta, 100 mg	Početi sa 100 mg dnevno, postepeno	U sledećim indikacijama: tofusi, više od dva napada

			povećavati dok nivo acidum uricum ne padne ispod 360 $\mu\text{mol/l}$. Do 300 mg/dan uzimati jednokratno. Više od 300 mg primeniti u podeljenim dozama. Maksimalna dnevna doza je 900 mg, pod uslovom da su bubrežna i jetrina funkcija normalne.	godišnje, hronična uratna artropatija, hronična bubrežna insuficijencija, urolitijaza. Terapija doživotna.
	Febuxostat***	Tableta a 120 mg tbl a 80 mg	Početi sa 80 mg dnevno; nakon 2 nedelje, dozu po potrebi povećati na 120 mg/d Doza leka se ne mora prilagodjavati bolesnicima u II i III stadijumu bubrežne slabosti Kod bolesnika sa oštećenjem jetre doza ne treba da bude veća od 80 mg/dan.	U sledećim indikacijama: tofusi, više od dva napada godišnje, hronična uratna artropatija, hronična bubrežna insuficijencija, urolitijaza. Terapija doživotna.

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI (NSAIL)

MKB 10 šifra	Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
M15, M16, M17	Ibuprofen	Film tableta, 400 i 600 mg.	1200 do 1800 mg, najviše 2400 mg/dan.	Hronična upotreba.
M47-M54.9		Film tableta od 400 i 600 mg.	Najmanja efiksana doza.	Do 3 nedeje.
M10	Diklofenak	Film tableta, 50 mg. Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 100 mg. Tableta sa produženim oslobađanjem, 100 mg.	50 mg na 6 sati u toku prvih 48h, zatim 3x1 do prolaska artritisa.	U toku akutnog napada gihta.
M15, M16, M17		Film tableta, 50 mg. Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 100 mg. Tableta sa produženim oslobađanjem, 100 mg. Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 75mg. Kapsule sa modifikovanim oslobađanjem, 75mg. Supozitorije, 50 mg.	75-150 mg.	Hronična upotreba.
		Rastvor za injekciju, 75 mg/3 ml.	75-150 mg.	Do 2 dana
M47-M54.9		Film tableta, 50 mg. Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 100 mg Tableta sa produženim oslobađanjem, 100 mg. Tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 75mg. Kapsule sa modifikovanim oslobađanjem, 75mg. Supozitorije, 50 mg.	Njamaña efikasna doza.	Do 3 nedelje.
M10	Naproksen	Film tableta, 375 mg.	2 tableta odmah (750mg) , zatim zatim 2x1 do prolaska artritisa.	U toku akutnog napada gihta.

M15, M16, M17			375-750 mg.	Hronična upotreba.
M47-M54.9			Najmanja efikasna doza.	Do 3 nedelje.
M15, M16, M17	Ketoprofen	Film tableta, 100 mg.	100-200 mg.	Hronična upotreba.
		Rastvor za injekciju, 100 mg/2ml. Intramuskularna injekcija, intravenska infuzija. 50 – 100 mg na 6-12 sati, najviše 200 mg/24h.		Do 3 dana.
M47-M54.9		Film tableta, 100 mg.	Najmanja efikasna doza.	Do 3 nedelje.
M15, M16, M17	Flurbiprofen* **	Obložene tableta od 50 i 100 mg.	100-200 mg	Hronična upotreba.
M47-M54.9		Obložene tableta od 50 i 100 mg.	Najmanja efikasna doza.	Do 3 nedelje.
M47-M54.9	Ketorolak***	Film tableta od 10 mg. Jedna tableta na 4-6 sati. Terapija traje do 5 dana uz maksimalnu dnevnu dozu do 40 mg.	Najmanja efikasna doza.	Do 3 nedelje.

M15, M16, M17	Aceklufenak		200 mg dnevno.	Hronična upotreba.
M47-M54.9		Film tableta, 100 mg.	Najmanja efikasna doza.	Do 3 nedelje.
M15, M16, M17	Meloksikam	Rastvor za injekciju 15 mg/1,5 ml.	15 mg dnevno.	Samo 1 dan, a najviše 2-3 dana.
M47-M54.9		Tableta, 7,5 mg i 15 mg.	Najmanja efikasna doza.	Do 3 nedelje.

M10	Acemetacin ***	Kapsula, tvrda 60 mg.	2+1+2 tablete nedelju dana; zatim 3x1 do prolaska artritisa simptomi. Izuzetno 600 mg/dan.	U toku akutnog napada gihta.
M15, M16, M17			60-180 mg dnevno	Hronična upotreba.
	Celekoksib ***	Kapsula, tvrda, 100 i 200 mg.	1-2x200 mg/dan.	Hronična upotreba.
	Etodolak***	Film tableta, 400 mg.	400-1000 mg dnevno u 2 podeljene doze	Hronična upotreba.
	Etorikoksib** *	Film tableta, 30, 60, 90 i 120 mg.	30-60 mg dnevno. 120 mg dnevno.	Hronična upotreba. Akutni napad gihta.
	Lornoksikam* **	Film tableta, 8 mg.	8-16 mg dnevno.	Terapiju treba ograničiti na period trajanja bola.
	Tiaprofenska kiselina***	Tableta, 300 mg.	600 mg dnevno.	Hronična upotreba.
	Etofenamat ***	Gel 5%.	3x dnevno, spolja.	Do 7 dana.

***Registrovan - nije na Listi lekova

UROLOGIJA

HIPERPLAZIJA PROSTATE (BPH) N40

Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ – Dijagnozu postavlja urolog

U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ? - Simptomi donjeg urinarnog trakta u vezi sa BPH karakterišu se postojanjem složene veze između simptoma i veličine prostate, subvezikalne obstrukcije i disfunkcije donjeg urinarnog trakta. Najveći broj pacijenata sa BPH, kojima je terapija potrebna, leči se medikamentozno. Samo mali deo pacijenata se operiše, i to prema jasno definisanim indikacijama za hirurško lečenje. U odnosu na stepen izraženosti simptoma donjeg urinarnog trakta i smetnji koje oni proizvode, kao i prisustvo ili odsustvo faktora rizika za progresiju bolesti, pacijenti se mogu stratifikovati u različite terapijske grupe. Poznavajući farmakoterapijski efekat lekova koji se koriste u lečenju BPH, nije teško opredeliti se i izabrati pravi lek u odnosu na cilj koji želimo da postignemo – da delujemo na simptome, da delujemo na faktore rizika za progresiju, tj. veličinu prostate ili oba cilja istovremeno.

Koji god terapijski cilj da smo odredili, dužina terapije je dugotrajna (višegodišnja) i uslovljena je direktno efektom koji smo postigli.

Započinjanje medikamentozne terapije BPH, kao i odluku o nastavku terapije predlaže urolog.

Pacijent se upućuje na pregled kod urologa ukoliko ima simptome donjeg urinarnog trakta i/ili ultrazvučno viđenu uvećanu prostatu.

Neodložno je upućivanje na pregled kod urologa ukoliko postoje: akutna retencija urina, hematurija, kalkuloza mokraćne bešike, značajan rezidualni urin određen ultrazvučno, hronična retencija urina sa bubrežnom insuficijencijom, izraženi simptomi donjeg urinarnog trakta.

Za pregled kod urologa potrebno je uraditi:

- ultrazvučni pregled abdomena i male karlice sa određivanjem rezidualnog urina posle mokrenja,
- kompletnu krvnu sliku,
- kompletne biohemijske analize,
- sediment urina i urinokulturu sa antibiogramom.

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u lečenju Benigne hiperplazije prostate (N40)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije	Napomena
alfuzosin*	tablete	3 x 2.5 mg 2 x 5 mg 1 x 10 mg	Dugotrajna (višegodišnja) i uslovljena je direktno postignutim efektom	Terapiju započinje urolog - nastavak terapije sa izveštajem urologa na svakih 6 meseci.
doksazosin	tablete	1 x 2-8 mg 1 x 4-8 mg		
terazosin***	tablete	1 x 2 mg 1 x 5 mg		
tamsulosin	kapsule	1 x 0.4 mg		
tolterodin	tablete	2 x 1-2 mg 1 x 4 mg		
tropijum***	tablete	2 x 20 mg 1 x 60 mg		
solifenacin	tablete	1 x 5-10 mg		
finasterid	tablete	1 x 5 mg		
dutasterid	kapsule	1 x 0.5 mg		
dutasterid + tamsulosin***	kapsule (0.5 + 0.4 mg)	1 x 1 kapsula		

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

BUBREŽNA KOLIKA, NESPECIFIČNA N23

Nephrolithiasis et ureterolithiasis N20

Calculus renis N20.0

Calculus ureteris N20.1

Calculus renis et calculus ureteris N20.2

Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ – Bubrežna kolika je jak bol u slabini koji dostiže vrhunac za nekoliko sati ili minuta (akutni slabinski bol). Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom dopunjenim analizom sedimenta urina, kompletnom krvnom slikom i ultrazvučnim pregledom abdomena i male karlice.

U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ? - U svim slučajevima kada se jasno postavi dijagnoza bubrežne kolike, bez odlaganja inicijalni tretman je potrebno sprovesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Farmakoterapija akutne bubrežne kolike je prikazana u Tabeli 1. U većini slučajeva, na primenjenu terapiju bol se smanjuje i tada je pacijentu potrebno savetovati da nastavi sa terapijom za sprečavanje nastanka rekurentne kolike i pospešivanje spontane eliminacije kamena (Tabela 2). Svim pacijentima treba predložiti pregled kod urologa u ambulantnim uslovima po smirivanju tegoba. U slučajevima izraženog bola ili pojave učestalih epizoda bubrežne kolike uprkos primenjenim merama lečenja, pacijenta je potrebno hitno uputiti kod urologa.

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji bubrežne kolike – akutna epizoda (N23)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
diklofenak	rastvor za injekciju	75 mg i.m. Doza se može ponoviti posle 30 minuta (još 75mg i.m.)	do postizanja efekta - smanjenje bola (ne duže od 3 dana)
ketoprofen	rastvor za injekciju	100 mg u 200 ml 0.9% NaCl i.v. infuzija	
metamizol	rastvor za injekciju	1-2 g, spora i.v. injekcija; 0.5-1g i.v. ili 1-2.5g i.m., max 5g	
metoklopramid	rastvor za injekciju	10 mg i.v.	po potrebi

Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji bubrežne kolike – prevencija ponavljane kolike i pospešivanje spontane eliminacije kalkulusa (N20, N20.0, N20.1, N20.2)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
diklofenak	tablete supozitorije	100 – 150 mg	3-10 dana
ibuprofen	tablete	400 – 600 - 800 mg p.o. svakih 8 sati	3-5 dana
tamsulosin	tablete	1 x 0.4 mg	4 nedelje ili duže
Kalijum – citrat ^a	kapsule	-	više meseci
Magnezijum – citrat ^a	kapsule	-	više meseci
Pinen, kamfen, cineol, fenhon, borneol, anetol***	kapsule	3 x 1-2	više nedelja ili meseci

^adodatak hrani

***Registrovan - nije na Listi lekova

ORHITIS I EPIDIDIMITIS N45

Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ - Epididimitis je zapaljenje pasemenika koje dovodi do bolnog uvećanja ovog organa, i po pravilu je jednostrano. Najčešće se manifestuje kao akutno stanje. U nekim slučajevima zapaljenskim procesom je zahvaćen i istostrani testis, kada se ovaj patološki entitet označava kao *orchiepididymitis*. Posledice nepravilno lečenog epididimitisa su obliteracija kanalića i atrofija testisa, što može biti uzrok infertiliteta. Zbog toga, terapija se započinje odmah po postavljanju dijagnoze kliničkim pregledom. Akutni epididimitis najčešće nastaje kod muškaraca između 15-30 godina, i starijih od 60 godina. Pre puberteta je retkost. Mikroorganizmi uključeni u etiologiju akutnog epididimitisa su: uropatogeni uzročnici urinarne infekcije (enterobakterije) i mikroorganizmi uzročnici polno prenosivih bolesti (*Chlamydia trachomatis*). Inicijalno, izbor antibiotske terapije mora biti na empirijskoj bazi, uzimajući u obzir populaciju mlađih polno aktivnih pacijenata kod kojih se pretpostavlja da je uzročnik *Chlamydia trachomatis*. Kod pacijenata starijeg životnog doba, sa verifikovanim simptomima donjeg urinarnog trakta indikovano je uključiti terapiju širokog spektra. Suportivna terapija podrazumeva striktno mirovanje u postelji, elevaciju testisa i primenu antiedematozne terapije. U slučajevima epididimitisa izazvanog *C. trachomatis* neophodno je istovremeno lečenje oba partnera.

U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ? - Urološka evaluacija je neophodna pre ili neposredno posle uključivanja terapije.

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog epididimitisa (N 45) – preporuke za empirijsku terapiju

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije	Preporuka za terapiju	
ceftriakson-STAC**	Prašak za rastvor za inj. (infuziju)	1 g i.m.	Jednokratno	kombinovana terapija ako se sumnja na infekciju <i>C.trachomatis</i> (ceftriakson + doksiciklin)	
doksiciklin	kapsule	2 x 100 mg p.o.	15-20 dana		
ciprofloksacin	tablete	2 x 500 mg p.o.			
ofloksacin	tablete	2 x 300 mg p.o.			
levofloksacin	tablete	1 x 500 mg p.o.			
gentamicin	rastvor za inj.	2x120 mg	3-5 dana	kombinovana terapija ako se sumnja na infekciju enterobakterijama (aminoglikozid + hinolon ili ceftriakson + hinolon ili cefiksime + hinolon)	
Amikacin--STAC	rastvor za inj.	2 x 500 mg i.m.			
Ceftriakson-STAC**	prašak za rastvor za inj. (infuziju)	2g i.m. ili i.v.			
cefiksime	tablete	1 x 400 mg p.o.	5-7 dana		
Himotripsin*	tablete 100 000 [IJ]	3x2 jedan sat pre obroka na prazan želudac	7-10 dana		-

*Nije registrovan u Srbiji

STAC – napomena prema Listi lekova

STAC** – napomena prema Listi lekova

SUPPORTIVNA TERAPIJA Ležanje u postelji, elevacija skrotuma, hladni oblozi lokalno na skrotum tri puta dnevno u trajanju od deset minuta.

CISTITIS N30

Cystitis acuta N30.0

Cystitis chronica alia N30.2

Nephritis tubulointerstitialis acuta (Pyelonephritis acuta) N10

Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ - Akutna, nekomplikovana infekcija urinarnog trakta kod odraslih podrazumeva pojavu epizoda akutnog cistitisa i akutnog pijelonefritisa kod inače zdravih osoba koje nemaju strukturne ili funkcionalne poremećaje urinarnog trakta. **Akutni cistitis:** Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke prezentacije (dizurične smetnje, bol u predelu mokraćne bešike, nema febrilnosti, hematurija može, ali ne mora da postoji) i laboratorijskih nalaza (nema leukocitoze, postoji leukociturija u sedimentu urina). Terapija se započinje empirijski i traje 3-7 dana. U slučaju ponavljanih epizoda akutnog cistitisa potrebna je urološka evaluacija. **Akutni pijelonefritis:** Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke prezentacije (bol u slabini, postoji febrilnost (>38 °C), malaksalost, osetljivost u predelu kosto - vertebralnog ugla, dizurične smetnje mogu, ali ne moraju da postoje) i laboratorijskih nalaza (leukocitoza i leukociturija u sedimentu urina). Terapija se započinje empirijski, bez odlaganja. U lakšim oblicima peroralnom primenom antibiotika u trajanju od 10-14 dana. U težim oblicima, terapija se započinje primenom antibiotika parenteralno sve do postizanja kliničkog i laboratorijskog poboljšanja, a potom se nastavlja peroralnim antibioticima do ukupno 14 dana. Urološka evaluacija je potrebna ili pre, ili ubrzo posle započinjanja terapije.

U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ? - U slučaju ponavljanih epizoda akutnog cistitisa potrebna je urološka evaluacija. Urološka evaluacija je potrebna ili pre, ili ubrzo posle započinjanja terapije akutnog pijelonefritisa. Antimikrobnu profilaksu rekurentnih urinarnih infekcija kod žena predlaže urolog. Komplikovane infekcije urinarnog trakta se obavezno leče od strane urologa.

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji nekomplikovanog akutnog cistitisa (kod žena pre i posle menopauze) – preporuka za empirijsku terapiju (N30 Cystitis N30.0 Cystitis acuta)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije	Napomena
				Predlog za terapiju
fosfomicin – trometamol***	granule za oralni rastvor	3 grama per os	jednokratno	prvi izbor
nitrofurantoin*	kapsule	4 x 50 mg	7 dana	prvi izbor
ciprofloksacin	tablete	2 x 500mg	3 dana	alternativa
levofloksacin	tablete	1 x 500 mg	3 dana	alternativa
norfloksacin	tablete	2 x 400 mg	3 dana	alternativa
ofloksacin	tablete	2 x 200 mg.	3 dana	alternativa
trimetoprim – sulfametaksazol	tablete	2 x 800/160 mg	3 dana	alternativa

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 2. Lekovi koji se koriste za inicijalno empirijsko lečenje blažih oblika akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa [1] i za nastavak peroralne antimikrobne terapije posle inicijalne parenteralne terapije težih oblika akutnog pijelonefritisa [2] (N10 Nephritis tubulointerstitialis acuta)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije	Napomena
				Predlog za terapiju
ciprofloksacin	tablete	2 x 500 mg	7-10 dana ¹ 10-14 dana ²	prvi izbor
levofloksacin	tablete	1 x 500 mg	7-10 dana ¹ 10-14 dana ²	prvi izbor
ceftibuten	kapsule	1 x 400 mg	10 dana ¹	alternativa
trimetoprim – sulfametaksazol	tablete 80/400 mg	2 x 160/800 mg	14 dana ^{1,2}	samo prema antibiogramu (nije za empirijsko lečenje)
amoksisilin + klavulanska kiselina	tablete 500+125 mg 875+125 mg	3 x 625 mg 2 x 1000 mg	14 dana ^{1,2}	samo prema antibiogramu (nije za empirijsko lečenje)

Tabela 3. Lekovi koji se koriste za lečenje asimptomatske bakteriurije i cistitisa u trudnoći (N30 Cystitis)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije
nitrofurantoin*		100 mg na 12 sati	3-5 dana
amoksisilin + klavulanska kiselina	tablete 500+125 mg 875+125 mg	3 x 625 mg 2 x 1000 mg	3-5 dana
cefaleksin	kapsule	500 mg na 8 sati	3-5 dana
fosfomicin trometamol***	granule za oralni rastvor	3 g per os	jednokratno

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

Tabela 4. Lekovi koji se koriste parenteralno za inicijalno empirijsko lečenje težih oblika akutnog pijelonefritisa i komplikovanih infekcija urinarnog trakta (N10

Nephritis tubulointerstitialis acuta)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije	Napomena
				Predlog
ciprofloksacin	i.v. infuzija tokom 30-60 min	2 x 400 mg	do postizanja afebrilnosti (ne duže od 7-10 dana)	samo u hospitalnim uslovima
cefotaksim-STAC	prašak za rastvor za inj./infuziju	3 x 2 g		samo sa izveštajem urologa
Ceftriakson-STAC**		1 x 2 g		samo u hospitalnim uslovima
Ceftazidim-STAC		3 x 1-2 g		
Cefepim-STAC		2 x 1-2 g		
amoksisicilin + klavulanska kiselina-STAC		3 x 1.5 g		
piperacilin/tazobaktam**		3 x 2.5-4.5 g		
gentamicin	rastvor za inj.	5 mg/kg 1x dnevno	Ne duže od 7 dana	samo sa izveštajem urologa
Amikacin-STAC	rastvor za inj.	15mg/kg 1x dnevno		
Ertapenem-STAC	prašak za rastvor za inj./infuziju	1 x 1 g	do postizanja afebrilnosti (ne duže od 7-10 dana)	samo u hospitalnim uslovima
imipenem/cilastatin**		3 x 0.5/0.5 g		
Meropenem**		3 x 1 g		

** Rezervni antibiotik – napomena prema Listi lekova

STAC – napomena prema Listi lekova

STAC** – napomena prema Listi lekova

NEUROMUSKULARNA DISFUNKCIJA MOKRAĆNE BEŠIKE N31

Incontinentia stressogenes N39.3

Incontinentia urinae alia, specificata N39.4

Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ – Inkontinencija urina je nevoljni gubitak mokraće kroz uretru u stepenu koji predstavlja higijenski i socijalni problem za tu osobu. Inkontinencija može biti prolazna ili hronična. Mnogo je češća kod žena nego kod muškaraca. Incidencija inkontinencije raste sa starosnom dobi. Prolazna inkontinencija može se javiti u sklopu infekcija urinarnog trakta ili nakon hirurških intervencija na urinarnom traktu. Hronična inkontinencija može biti “stress“ urinarna inkontinencija (SUI), urgentna inkontinencija, inkontinencija usled prepunjenosti bešike (inkontinencija prelivanja), neuropatska, kongenitalna i inkontinencija nakon hirurške trauma (jatrogena). “Stress“ urinarna inkontinencija (SUI) predstavlja curenje urina u trenucima povećanog abdominalnog pritiska, kao što su kašalj, smeh ili dizanje tereta. Nastaje zbog slabosti mišića karličnog dna i hiperaktivnosti vezikouretralnog segmenta. Količina izmokrenog urina zavisi od stvorenog abdominalnog pritiska, stepena anatomskog ili neurološkog oboljenja i količine urina prisutnog u bešici. Najčešća anatomska oštećenja udružena sa SUI su cistocela i kratka uretra. Urgentna inkontinencija je oblik nevoljnog gubitka mokraće kod koga prvi osećaj punoće bešike gotovo odmah biva praćen hitnim i neodložnim mokrenjem. Uzrokovana je neinhibiranim kontrakcijama detruzora bešike, što je razlikuje od stresne inkontinencije. Takođe, kod urgentne inkontinencije anatomija uretre i baze mokraćne bešike je uredna.

Uzroci inkontinencije:

VEZIKALNI (DETRUSOR)	URETRALNI	NE-URINARNI
Hiperaktivnost	Hipermobilnost	Ograničena pokretljivost
Oštećena kontraktilnost	Trauma	Poremećaj mentalnog statusa
Smanjena komplijansa	Denervacija	Neželjena dejstva lekova
Nedovoljan kapacitet	Zračenje	Psihoze
	Divertikulum	

U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ? – Sa nalazima sedimenta urina, urinokulturom sa antibiogramom, kompletnom krvnom slikom i kompletnim biohemijskim analizama pacijentkinju sa simptomima nevoljnog gubitka urina uputiti na pregled kod urologa. Dijagnozu postavlja urolog i preporučuje terapiju.

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji inkontinencije urina (N31 Dysfunctio vesicae urinariae neuromuscularis, N39.3 Incontinentia stressogenes, N39.4 Incontinentia urinae alia, specificata)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije	Napomena
				Predlog za terapiju
tolterodin	tablete	2 x 2mg	višemesečno	samo sa izveštajem urologa
trospijum***	tablete	3x5mg		
solifenacin	tablete	1x5mg		
duloksetin***	kapsule	30-60mg		
doksazosin	tablete	2-4mg		
Prazosin*	tablete	2-3mg		
Terazosin***	tablete	2-3mg		
tamsulosin	kapsule	0.4mg		

*Nije registrovan u Srbiji

***Registrovan - nije na Listi lekova

PROSTATITIS N41

Prostatitis acuta N41.0

Prostatitis chronica N41.1

Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ - Dijagnoza prostatitisa postavlja se na osnovu simptoma i dužine njihovog trajanja, mikroskopskog i mikrobiološkog pregleda urina i eksprimata prostatičnog sekreta.

Tabela 1. Klasifikacija sindroma prostatitisa i osnovne kliničko-laboratorijske karakteristike za njihovo razlikovanje

Naziv	Karakteristike
I AKUTNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS	akutni početak; jasno klinički definisan (febrilnost, bol i poremećaj mokrenja, opšti simptomi); bakterijska infekcija se dokazuje kulturom;
II HRONIČNI BAKTERIJSKI PROSTATITIS	rekurentna infekcija urinarnog trakta; bakterijska infekcija se dokazuje kulturom;
III HRONIČNI PELVIČNI BOLNI SINDROM III a inflamatorni tip III b ne-inflamatorni tip	simptomi vrlo varijabilni; hroničan tok; bakterije se ne dokazuju → postoji inflamacija (> 10 Le) ali se bakterije ne dokazuju → ne postoji inflamacija (< 10 Le) i bakterije se ne dokazuju
IV ASIMPTOMATSKI INFLAMATORNI PROSTATITIS	nema subjektivnih simptoma; otkriva se incidentalno: nalaz inflamacije u materijalu biopsije, asimptomatska bakteriurija

U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ? - **Akutni bakterijski prostatitis** : Lečenje akutnog zapaljenja prostate olakšano je usled postojanja edema i veće propustljivosti krvnih sudova, što omogućava bolju difuziju antibiotika u prostatu. Antibiotško lečenje je neodložno – započeti sa empirijskom terapijom do pristizanja nalaza urinokulture. Inicijalno započeti antibiotik parenteralno (cefalosporini 3. generacije). Nastaviti sa peroralnom primenom antibiotika (fluorohinoloni) kada se telesna temperatura normalizuje. Ukupno trajanje terapije je 21 – 28 dana. Supportivna terapija podrazumeva striktno mirovanje nedelju dana, hidrataciju, analgetsku terapiju. U slučaju da nema odgovora na antibiotsku terapiju ili postojanja faktora rizika za komplikovanu urinarnu infekciju (urinarni kateter, nedavna urološka operacija, poznata multipla rezistencija mikroorganizama, i slično) pacijenta uputiti hitno kod urologa. **Hronični bakterijski prostatitis** : Antimikrobnu terapiju predlaže urolog obzirom da veliki broj ovih pacijenata ima neke od faktora rizika za pojavu rekurentne urinarne infekcije, koja je često uzrokovana multirezistentnim bakterijama. Terapija se bazira na primeni antibiotika (fluorohinoloni) u trajanju od 4-6 nedelja.

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog i hroničnog bakterijskog prostatitisa (N41 Prostatitis, N41.0 Prostatitis acuta, N41.1 Prostatitis chronica)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije	Napomena
				Predlog za terapiju
ciprofloksacin	tablete	2x500 mg	3-4 nedelje (akutni oblik) 4-6 nedelja (hronični oblik)	Fluorohinolone započeti istovremeno sa terapijom cefalosporinima ili aminoglikozidima i nastaviti nakon prestanka terapije cefalosporinima ili aminoglikozidima. Fluorohinoloni su prvi terapijski izbor kod hroničnog prostatitisa.
levofloksacin	tablete	1x500 mg	3-4 nedelje (akutni oblik) 4-6 nedelja (hronični oblik)	
trimetoprim – sulfametaksazol	tablete 80/400 mg	2 x 160/800 mg	4-6 nedelja (hronični oblik)	drugi izbor
Ceftriakson-STAC**	prašak za rastvor za injekciju/infuziju	2g i.m. ili i.v.	prvih 3-5 dana, tj. do postizanja afebrilnosti – potom nastaviti sa peroralnim antibiotikom (hinolon do ukupno 4 nedelje)	Fluorohinolone započeti istovremeno sa terapijom cefalosporinima ili aminoglikozidima i nastaviti nakon prestanka terapije cefalosporinima ili aminoglikozidima.
gentamicin	rastvor za injekciju	2x120 mg i.m.		
Amikacin-STAC	rastvor za injekciju	2x500 mg i.m.		
NSAIL			po potrebi	

STAC – napomena prema Listi lekova

STAC** – napomena prema Listi lekova

URETRITIS I SINDROM URETRE N34

Postavljanje dijagnoze sa aspekta PZZ – Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke prezentacije (dizurične smetnje i pojava mukoidnog, mukopurulentnog ili purulentnog sekreta iz uretre) i laboratorijskih analiza (leukociturija u sedimentu prvog mlaza urina i izolacija uzročnika u brisu uretre). Premda zapaljenje uretre može biti posledica iritacije ili traume, termin uretritis u savremenoj literaturi označava zapaljenski proces nastao kao posledica infekcije.

Mikroorganizmi uključeni u etiologiju uretritisa su *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* i *Trichomonas vaginalis*. *Mycoplasma hominis* verovatno ne uzrokuje uretritis, a *Ureaplasma urealyticum* je retko uzročnik uretritisa. U najvećem broju slučajeva, izolacija *Mycoplasma* ili *Ureaplasma* u brisu uretre predstavlja asimptomatsku kolonizaciju uretre.

Tradicionalno, izbor terapije se zasnivao na rezultatima dobijenim mikroskopskim pregledom sekreta uretre bojenog po Gramu. Preporuka je da lečenje uretritisa obavezno mora da pokrije i uzročnike gonoroičnog i ne-gonoroičnog uretritisa (stoga se Gram bojenje sekreta uretre može smatrati nepotrebnim).

Preporuka je da uvek treba uraditi briseve pre započinjanja lečenja. Terapija se može započeti bez prethodno urađenih briseva samo u slučajevima kada dijagnostički bakteriološki testovi nisu dostupni, ako se očekuje da bolesnik neće uraditi tražene analize i da se neće pojaviti na drugom pregledu, a postoji visok stepen sumnje da ima infekciju na osnovu simptoma i procenjenih faktora rizika za polno prenosivu bolest.

Obavezno je lečenje oba seksualna partnera.

U kom momentu se lekar PZZ odlučuje za slanje na viši nivo ZZ? – u slučaju perzistiranja simptoma posle završene terapije, potrebna je urološka evaluacija.

Tabela 1. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog uretritisa – gonoroični uretritis (N34

Urethritis et syndroma urethrae)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije	Napomena
				Predlog
Ceftriakson -STAC**	prašak za rastvor za injekciju/ infuziju	1g i.m. ili i.v.	jednokratno	prvi izbor

STAC** – napomena prema Listi lekova

Tabela 2. Lekovi koji se koriste u terapiji akutnog uretritisa – ne-gonoroični uretritis (N34

Urethritis et syndroma urethrae)

Generički naziv leka	Farmaceutski oblik	Dnevna doza	Trajanje terapije	Napomena Predlog
doksiciklin	kapsule	2 x 100 mg	15-20 dana	prvi izbor
azitromicin	tablete	1 g	jednokratno	
ofloksacin	tablete	2 x 300 mg	15-20 dana	drugi izbor
levofloksacin	tablete	1 x 500 mg	15-20 dana	
eritromicin	tablete	4 x 500mg	15 dana	
metronidazol	tablete	2 g	jednokratno	za lečenje <i>Trichomonas vaginalis</i>