

Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji
Radna grupa za kardiovaskularne bolesti

Pod pokroviteljstvom
Ministarstva zdravlja Republike Srbije

Nacionalni vodič kliničke prakse

PREPORUKE ZA PREVENCIJU ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

Septembar 2002.



Projekat izrade Vodiča kliničke prakse i program edukacije pacijenata
finansira Evropska unija i rukovodi Evropska agencija za rekonstrukciju

*CIP – Каталогizacija u publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд*

616.12

**PREPORUKE za prevenciju ishemijske
bolesti srca / (Miodrag Ostojić i sar.). –
Beograd : Nacionalni komitet za izradu
Vodiča kliničke prakse u Srbiji, 2002
(Beograd : Grafika Jovšić) . – X, 220 str.
: graf. prikazi tabele ; 27 cm. –
(Nacionalni vodič kliničke prakse)**

*Tiraž 3 000. – Bibliografija uz pojedina
poglavlja.*

ISBN 86-83607-12-7

1. Остојић, Миодраг

a) Српе - Болесџу

COBISS-ID 101707788

Neminovnost uređenja i osavremenjavanja zdravstvene zaštite u Srbiji prepoznata je od strane Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Na potrebu da se pristupi izradi Vodiča dobre prakse ukalazala je činjenica da se primenjuju neujednačeni kriterijumi lečenja, te da postoji potreba da se kroz uvođenje Vodiča u zdravstveni sistem Srbije formulišu i primene što bolji standardi u pružanju medicinskih usluga građanima. U evropskim zemljama koje imaju dugu tradiciju uređenja zdravstvene zaštite, u toku poslednje decenije se uveliko primenjuje jedinstven način dijagnostikovanja, lečenja i praćenja pojedinih bolesti.

Kao jedan od načina uklapanja u evropske tokove, a sa glavnim ciljem da se bolesnim ljudima u Srbiji pruže jednake mogućnosti lečenja, Evropska unija preko Evropske agencije za rekonstrukciju je uz saglasnost Ministarstva za zdravlje Republike Srbije pokrenula projekat pod nazivom "Racionalizacija propisivanja i primene lekova i izrada dijagnostičko-terapijskih protokola i program edukacije pacijenata". Za tehničku pomoć i realizaciju ovog projekta, Evropska agencija za rekonstrukciju je angažovala EPOS Health Consultants, Bad Homburg/Nemačka.

Pored izrade Vodiča kliničke prakse, ovaj projekat ima za cilj uvođenje uniformnih kriterijuma dobre kliničke prakse u domenu dijagnostike i terapije, kao i izradu programa edukacije bolesnika. Vodiči su namenjeni lekarima svih nivoa zdravstvene zaštite i farmaceutima. Sve faze ovog projekta usmeravao je i kontrolisao Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji. U radu Nacionalnog komiteta učestvovali su profesori Medicinskog i Farmaceutskog fakulteta, predstavnici zdravstvenih ustanova (Domova zdravlja, Opštih bolnica i Kliničkih centara), medicinskih udruženja i drugih institucija sistema zdravstvene zaštite u Srbiji.

Kao predsednik Nacionalnog komiteta za izradu Vodiča kliničke prakse, želeo bih da istaknem važnost ovih pionirskih koraka u našoj sredini, i da ukažem da oni označavaju početak dugotrajnog procesa.

Ovaj veliki posao nikada ne bi mogao biti sproveden do kraja da nije bilo ogromnog entuzijazma ljudi koji su učestvovali u njemu i koji su uložili svoje vreme, znanje i energiju.

Beograd, 30. septembar 2002.

*Predsednik Nacionalnog komiteta za izradu Vodiča kliničke prakse,
Prof. dr Vladimir S. Kostić, dopisni član SANU, s.r.
Profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu*

Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji
Radna grupa za kardiovaskularne bolesti

Rukovodilac:

Prof. dr Miodrag Ostojić, Dopisni član SANU
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Članovi:

Prof. dr Siniša Dimković
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Kliničko-bolnički centar "Dr Dragiša Mišović", Beograd

Prof. dr Zorana Vasiljević
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Prof. dr Ivanka Gajić
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za zaštitu zdravlja "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd

Ass. dr Vladan Vukčević
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Prof. dr Petar Seferović
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Prof. dr Miroslav Štajnić
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu
Institut za kardiovaskularne bolesti Sremska Kamenica

Prof. dr Stevan Ilić
Medicinski fakultet Univerziteta u Nisu
Institut za rehabilitaciju reumatoloških i kardiovaskularnih bolesnika Niška Banja "Radon"

Prof. dr Momčilo Miloradović
Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu
Klinika za internu medicinu

Doc. dr Ljiljana Denić
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za epidemiologiju, Beograd

Prim. dr Mirjana Lapčević
Dom zdravlja "Voždovac", Beograd

Mr ph. Snežana Rajković
Apotekarska ustanova, Beograd

VNS dr sci. Mirjana Pavlović
Zavod za zaštitu zdravlja Subotica, Subotica

Urednik

Prof. dr Miodrag Ostojić, dopisni član SANU
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Kourednici:

Prof. dr Siniša Dimković
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Kliničko-bolnički centar "Dr Dragiša Mišović", Beograd

Ass. dr Vladan Vukčević
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Autori:

Prof. dr Zorana Vasiljević
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Prof. dr Ivanka Gajić
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za zaštitu zdravlja "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd

Prof. dr Petar Seferović
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Prof. dr Bosiljka Vujisić-Tešić
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Doc. dr Ljiljana Denić
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za epidemiologiju, Beograd

Mr sci. dr Anđelka Vukićević
Institut za zaštitu zdravlja "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd

Prim. dr Mirjana Lapčević
Dom zdravlja "Voždovac", Beograd

Mr ph. Snežana Rajković
Apotekarska ustanova, Beograd

VNS dr sci. Mirjana Pavlović
Zavod za zaštitu zdravlja Subotica, Subotica

Ass. dr Branko Beleslin
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

dr sci. Zorica Petrašinović
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Doc. dr Milan Nedeljković
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Mr sci. dr Dragan Miljuš
Institut za zaštitu zdravlja "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd

Prim. dr Petar Borović
Institut za zaštitu zdravlja "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd

dr Vojislav Giga
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

dr Biljana Parapid
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Mr sci. dr Jelica Milosavljević
Zdravstveni centar Jagodina, Jagodina

Ass. dr Jovica Šaponjski
Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Prof. dr sci. Jelena Marinković-Erić
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za socijalnu medicinu, statistiku i istraživanja u zdravstvu

Ass. Dr Nataša Milić
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Institut za socijalnu medicinu, statistiku i istraživanja u zdravstvu

Sadržaj

PREDGOVOR	1
1. ULOGA I ZNAČAJ VODIČA ZA PREVENCIJU ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA.....	3
1.1. Potreba za vodičem za primenu dijagnostičkih i terapijskih postupaka kod bolesti.....	3
1.2. Definicija ishemijske (koronarne) bolesti srca	10
1.3. Značaj kardiovaskularnih bolesti i koronarne bolesti u Srbiji i svetu	10
1.4. Šta je prevencija?.....	17
1.4.1. Nivoi prevencije	17
2. ETIOPATOGENEZA ISHEMIJSKE BOLEST SRCA	19
2.1. Patofiziologija nastanka miokardne ishemije	19
2.2. Patoanatomija i patofiziologija koronarne ateroskleroze	19
2.3. Etiopatogeneza i faktori rizika.....	22
2.3.1. Glavni nezavisni faktori rizika za ishemijsku bolest srca	24
2.3.2. Novi faktori rizika za ishemijsku bolest srca	25
3. DIJAGNOSTIKA ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA	27
3.1. Preporuke za izvođenje dijagnostičko-prognostičkih testova kod bolesnika bez simptoma, ali sa rizikom za nastanak ishemijske bolesti srca.....	27
3.2. Bayes-ov koncept verovatnoće za prisustvo koronarne bolesti: primena Bayesove teoreme u kliničkom odlučivanju	28
3.3. Stabilna angina pectoris.....	35
3.3.1. Anamneza (angina je simptom, a ne dijagnoza)	35
3.3.2. Fizikalni nalaz	36
Neinvazivna dijagnostika	36
3.3.3. EKG u miru	36
3.3.4. Laboratorijske analize	39
3.3.5. Rentgen pluća i srca	39
3.3.6. 24h Holter monitoring EKG-a (Ambulatorni EKG=AEKG).....	40
3.3.7. EKG pri fizičkom opterećenju - test opterećenja (ETT)	40
3.3.8. Ehokardiografija u miru	45

3.3.9. Stres echo sa fizičkim opterećenjem ili farmakolški streseho testovi kod bolesnika koji mogu da urade test sa fizičkim opterećenjem – kada je streseho bolji od stres EKG testa?.....	47
3.3.10. Radionuklidne metode ispitivanja kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris	49
3.3.11. Emission Beam Computerised Tomography.....	49
3.3.12. Nuklearna magnetna rezonanca i spiralna kompjuterizovana tomografija Invazivna dijagnostika.....	49
3.3.13. Selektivna koronarna arteriografija	51
3.3.14. Leva ventrikulografija i merenje pritiska u levoj komori.....	53
3.3.15. Intravaskularni ultrazvuk (IVUS).....	53
3.3.16. Nove invazivne metode za ispitivanje koronarne cirkulacije	54
3.3.17. Acetilholinski i ergonovinski test	54
3.4. Prinzmetalova angina.....	56
3.5. Akutni koronarni sindrom (AKS).....	58
3.5.1. Anamneza u akutnom koronarnom sindromu	59
3.5.2. Fizikalni nalaz u akutnom koronarnom sindromu.....	60
Neinvazivna dijagnostika	60
3.5.3. EKG u miru	61
3.5.4. Laboratorijske analize	62
3.5.4.1. Totalna ili ukupna kreatin kinaza (CK)	63
3.5.4.2. Troponin I i T (cTnI i cTnT)	63
3.5.4.3. Mioglobin	64
3.5.4.4. Laktat dehidrogenaza (LDH ili LD)	64
3.5.5. Rentgen srca i pluća kod bolesnika sa AKS-om.....	65
3.5.6. 24h Holter monitoring EKG-a (Ambulatorni EKG-AEKG) u AKS-u.....	66
3.5.7. Ehokardiografija u miru kod bolesnika sa AKS-om.....	67
3.5.8. EKG pri fizičkom opterećenju.....	68
3.5.9. Stresna ehokardiografija kod bolesnika sa AKS-om.....	73
3.5.10. Radionuklidne metode ispitivanja kod bolesnika sa AKS-om	74
3.5.11. Izbor neinvazivnih testova	76
Invazivne dijagnostičke metode	78
3.5.12. Selektivna koronarna angiografija	78
3.6. Kada doktor opšte medicine treba bolesnika da uputi internisti - kardiologu?	82

4. KONCEPT VEROVATNOĆE NASTAJANJA KORONARNE BOLESTI NA OSNOVU ODREĐIVANJA PROFILA FAKTORA RIZIKA	83
4.1. Koncept verovatnoće nastajanja koronarne bolesti na osnovu određivanja profila faktora rizika	83
4.1.1. Tablice za individualno predviđanje verovatnoće nastajanja koronarne bolesti	83
4.1.2. Kompjuterski programi za individualno predviđanje verovatnoće nastajanja koronarne bolesti	88
5. PRIMORDIJALNA PREVENCIJA: PRIMARNA PREVENCIJA FAKTORA RIZIKA ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA U DETINJSTVU.....	98
5.1. Značaj faktora rizika u detinjstvu	98
5.2. Gojaznost kod dece i omladine.....	98
5.3. Arterijska hipertenzija kod dece	101
5.4. Dislipidemije kod dece	103
5.5. Nepravilna ishrana kod dece.....	105
5.6. Fizička neaktivnost kod dece.....	109
6. PRIMARNA PREVENCIJE ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA.....	114
6.1. Kontrolisanje faktora rizika zasnovano na individualnom predviđanju nastajanja ishemijske bolesti srca	114
6.1.1. Pušenje	114
6.1.2. Hipertenzija	116
6.1.3. Dislipidemije	125
6.1.4. Diabetes mellitus	135
6.1.5. Nepravilna ishrana.....	137
6.1.6. Prekomerna težina i gojaznost.....	141
6.1.7. Fizička neaktivnost.....	145
6.1.8. Prekomerna konzumacija alkohola	147
6.2. Metabolički sindrom X	149
6.3. Psihosocijalni i socioekonomski faktori	151
6.4. Nepromenjivi faktori rizika	
6.4.1. Uzrast	152
6.4.2. Pol.....	153
6.4.3. Genetski faktori	153
6.4.4. Skrining – rana detekcija bolesti	154

6.5. Pojedine grupe lekova u primarnoj prevenciji.	157
6.5.1. Aspirin i drugi antiagregacioni lekovi.....	158
6.5.2. Beta blokatori	159
6.5.3. Diuretici.....	160
6.5.4. ACE inhibitori	161
6.5.5. Blokatori receptora angiotenzina II.....	162
6.5.6. Antagonisti jona kalcijuma.....	163
6.5.7. Alfa – 1 blokatori	164
6.5.8. Kombinovani alfa i beta blokatori	165
6.5.9. Centralni blokatori adrenergičkih receptora.....	165
6.5.10. Statini	166
6.5.11. Hormonska supstituciona terapija kod žena	169
6.5.12. Antioksidansi	169
7. SEKUNDARNA PREVENCIJA ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA	173
7.1. Lekovi u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca	173
7.1.1. Aspirin i antitrombocitni lekovi	173
7.1.2. Beta blokatori	176
7.1.3. Statini	177
7.1.4. ACE Inhibitori.....	181
7.1.5. Blokatori receptora angiotenzina II.....	182
7.1.6. Nitrati dugog dejstva	183
7.1.7. Antagonisti jona kalcijuma.....	185
7.1.8. Hormonska supstituciona terapija kod žena	188
7.1.9. Antioksidansi.....	189
7.1.10. Diuretici	190
7.1.11. Kombinovani alfa i beta blokatori	190
7.1.12. Alfa - 1 blokatori	190
7.2. Preporuke za reavaskularizaciju miokarda perkutanim interventnim procedurama, ili hirurškom intervencijom	193
APENDIKSI	194

Predgovor

Evropska agencija za rekonstrukciju je – imajući u vidu epidemiju ishemijske bolesti srca u Srbiji i Crnoj Gori – dala inicijativu i finasijska sredstva za formiranje Nacionalnog komiteta R. Srbije za donošenje preporuka u medicini, što su podržali, i u sastav Upravnog odbora ušli i predstavnici Ministarstva zdravlja R. Srbije, predstavnici Fonda zdravstvene zaštite R. Srbije i Svetske zdravstvene organizacije (SZO).

Zamisao je bila da radna grupa za kardiovaskularnu medicinu bude tako formirana da su u njoj predstavnici iz primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite, kao i farmaceut, i to iz svih regiona R. Srbije. U tu Radnu grupu su prema tim kriterijumima uključeni Prof. dr Siniša Dimković, Kliničko-bolnički centar “Dr Dragiša Mišović”, Beograd, Prof. dr Miša Štajnic, Institut za kardiovaskularne bolesti, Sremska Kamenica (Predsednik Društva lekara Vojvodine), Prof. dr Petar Seferović, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd (Predsednik Kardiološke sekcije SLD), Prof. dr Stevan Ilić (Institut za rehabilitaciju kardiovaskularnih bolesnika “Radon”, Niška Banja; prodekan za nauku, Medicinski fakultet u Nišu), Prof. dr Momčilo Miloradović (Kliničko-bolnički centar u Kragujevcu), Prim. dr Mirjana Lapčević (Dom zdravlja Voždovac, Beograd, Predsednik Sekcije opšte medicine SLD), Mr.Ph. Snežana Rajković (Apotekarska ustanova Beograd) i Prof. dr Miodrag Ostojić, Dopisni član SANU (Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije u Beogradu; Predsednik Udruženja kardiologa Jugoslavije) kao rukovodilac grupe. Komisija je donela odluku da napiše dva dokumeta: 1. Preporuke u prevenciji ishemijske bolesti srca i 2. Preporuke u preventivnom, dijagnostičkom i terapijskom pristupu bolesnicima sa bolom u grudima.

Instrukcije iz Upravnog odbora su bile da preporuke mogu da se rade u radno vreme, te da autori za njihovo pisanje neće biti honorisani.

Pošto je značajan broj članova Radne grupe imao već preuzete obaveze, te su mogli da učestvuju u radu grupe u savetodavnim i recenzentskim poslovima, da bi se zadatak u pisanju preporuka obavio, a on je uključivao i ediciju teksta (preliminarnu tehničku obradu, lekturu i korekturu), na predlog rukovodioca Radne grupe uključeni su u sastav Radne grupe još Prof. dr Ivanka Gajić (Institut za zdravstvenu zaštitu Srbije “Batut”, Beograd), Prim. dr Anđelka Vukičević (Institut za zdravstvenu zaštitu Srbije “Batut”, Beograd), Prim. dr Petar Borović (Institut za zdravstvenu zaštitu Srbije “Batut”, Beograd) Doc. dr Ljiljana Đorđević–Denić (Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet u Beogradu), Prof. dr Zorana Vasiljević (Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije u Beogradu); Asistent dr Vladan Vukčević (Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije u Beogradu); mr. sci. dr Slavica Simeunović (Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć Beograd), VNS dr sci. Mirjana Pavlović, (Gradski zavod za zaštitu zdravlja, Subotica) i dr Vojislav Giga (lekar na specijalizaciji Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije u Beogradu). Proširenje Radne grupe je bitno doprinelo multidisciplinarnosti i efikasnosti radne grupe.

Pisanje preporuka je olakšano posle posete rukovodioca Radne grupe institucijama koje se bave tim poslovima u Engleskoj i Škotskoj, a u organizaciji Evropske agencije za rekonstrukciju. Ta poseta je omogućila da se sagleda sva kompleksnost jednog procesa koji predstavlja donošenje preporuka za neku oblast. Radna grupa je, pod rukovodstvom EPOS konsultantske grupe, pokušala da primeni sve predviđene postupke u donošenju preporuka, što je inače, prvi

pokušaj ovakve vrste kod nas. Za razliku od institucija u Engleskoj i Škotskoj, ova Radna grupa je svoj zadatak obavljala na principima volonterskog rada motivisanog entuzijazmom da se Preporuke otštampaju u hiljadama primeraka i budu besplatno podeljenje širokoj lepezi naših medicinskih profesionalaca, uz iskrenu nadu da će to podići nivo zdravstvene zaštite u našoj zemlji.

Prva verzija teksta predata je 28.06.2002. i poslata na reviziju i primedbe kod 100 medicinskih profesionalaca širom Srbije (profesorima Univerziteta, lekarima u domovima zdravlja, bolnicama, službama hitne pomoći, predstavnicima ministarstva, fondova, farmaceutima i biohemičarima i itd). Nakon prikupljanja pismenih i usmenih primedbi, 16.07.2002. je održana Nacionalna konferencija na kojoj su primedbe obrazložene i proširene. Takođe je preliminarna verzija stavljena na uvid javnosti posle oglašavanja u dnevnom listu "Politika" 04.09.2002. Neke od datih primedbi i sugestija su prihvaćene, druge odbijene uz obrazloženje. Naročito značajni bili su pisani doprinosi Prof. dr Lazara Lepšanovića, Prim. dr Časlava Stošića, kao i mnogobrojne druge usmene i pismene sugestije na Nacionalnoj konferenciji. Takođe, imamo potrebu da se zahvalimo Prim. dr Dobrici Jankoviću, predsedniku Sekcije urgentne medicine SLD-a i Prim. dr Miroslavu Đekiću koji su – zajedno sa Udruženjem kardiologa Jugoslavije – u okviru V Kongresa urgentne medicine Srbije, 07.05.2002., organizovali jednodnevni simpozijum o donošenju prednacrtu preporuka posvećen pisanju preporuka. Definitivna verzija teksta predata je za štampanje 24.09.2002. godine.

U cilju davanja mišljenja u odnosu na jačinu – klasu preporuka, a i za nivo dokaza:, vršena je intenzivna razmena mišljenja među autorima preporuka. Uz to, pregledano je sedamdesetak različitih već napisanih preporuka Evropskog udruženja kardiologa (European Heart Association, EHA), Američkog koledža kardiologa (American College of Cardiology, ACC), Američke asocijacije kardiologa (American Heart Association, AHA), Škotske nacionalne organizacije za donošenje preporuka, Nacionalnog instituta za kliničku perfekciju Engleske (NICE) i drugih. Zatim su određeni autori pojedinih delova preporuka sa zadatkom da se drže zaključaka iz prethodnih konsultacija. Na ovaj način se želelo minimizirati makar i nehotično predubeđenje i subjektivnost pojedinaca.

U tekstu su navedeni autori pojedinih poglavlja, koji su i pored ograničenja zbog ujednačavanja teksta datog od strane urednika imali, delimično, slobodu iznošenja svojih pogleda na savremena shvatanja iz date oblasti.

Međutim, treba istaći da je donošenje preporuka mnogo kompleksniji proces, nego onaj koji je primenjen pri donošenju ovih, a on zahteva i više vremena i materijalnih sredstava kojim bi se između ostalog kompenzovalo utrošeno vreme i nagradio stručno-naučni i edukativni doprinos svakog učesnika u tom procesu. Tada bi, svakako, princip zastupljenosti svih regiona bio još bolje zastupljen. Svaki početak je težak, međutim, postoji opravdana nada da će svake sledeće preporuke biti sve kvalitetnije upravo zbog unapređenja procesa njihovog donošenja.

Rukovodilac Radne grupe i Urednik

Prof. dr Miodrag Ostojić
Dopisni član SANU

Beograd, 24.09 2002.

Kourednici

Prof. dr Siniša Dimković
Ass. dr Vladan Vukčević

1 ULOGA I ZNAČAJ PREPORUKA VODIČA ZA PREVENCIJU ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

1.1. Potreba za vodičem za primenu dijagnostičkih i terapijskih postupaka kod koronarne bolesti

M. Ostojić, V. Vukčević, V. Giga

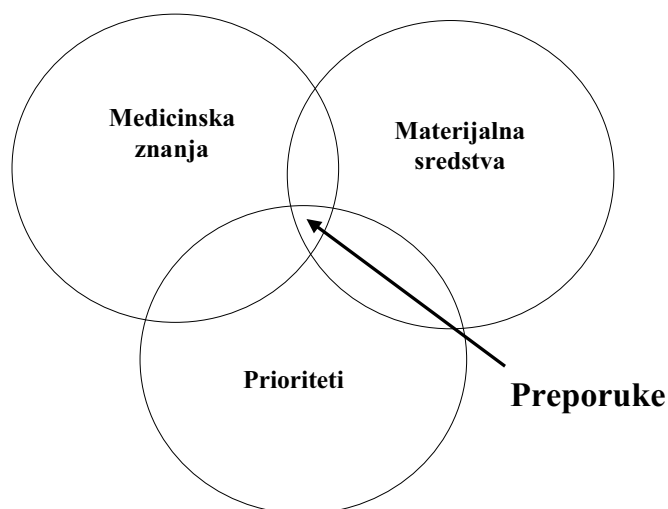
Postoje uglavnom tri vrste razloga zbog čega su i evropska i američka udruženja odlučila da naprave preporuke za dijagnostiku i lečenje bolesti (1). To su:

1. razvoj profesionalizma
2. odgovornost za učinjeno
3. traženje povećanja efikasnosti

Postoji više definicija vodiča, a čini se da najviše odgovara definicija nacionalne akademije SAD od 1992. godine (2). Po njoj, vodiči su sistematski razvijene tvrdnje koje treba da pomognu – kako kliničaru tako i bolesniku – u donošenju odluke o odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti. Vodiči su postali posebno važni sa brzim razvojem medicinske misli, manifestovano kroz objavljivanja rezultata velikih kliničkih i eksperimentalnih studija. Bukvalno, bombardovanje novim i novim informacijama zahtevalo je stvaranje novih institucija unutar društva ili profesionalnih udruženja koji bi razvijali ovakve vodiče. Korist od vodiča je, u najmanju ruku, trostruka (3):

1. za bolesnika – da mu poboljša kvalitet pružene zdravstvene zaštite
2. za zdravstvenog profesionalca – da relativno jednostavno izabere najbolju strategiju lečenja pojedinog bolesnika
3. za zdravstveni sistem i društvo u celini – da lečenje učini racionalnim i da se za uložena materijalna sredstva ostvare najoptimalniji rezultati.

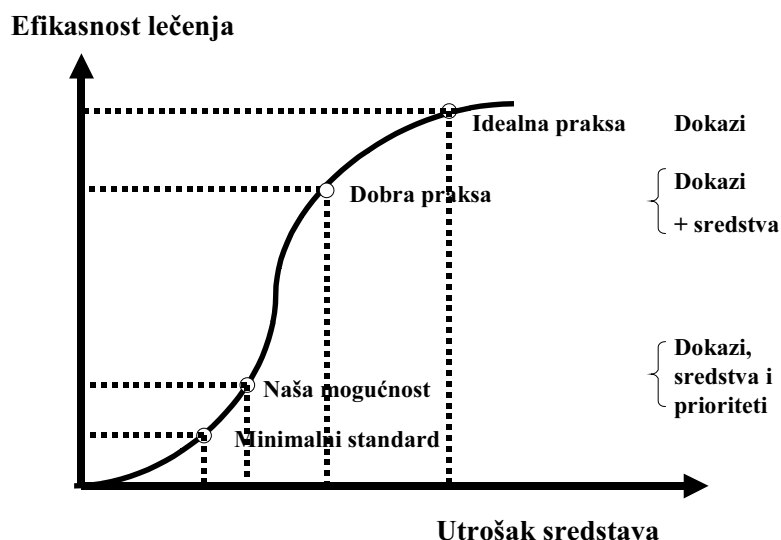
Grafikon 1.1. Ostvarivanje zdravstvene zaštite u opštem društvenom kontekstu: odnos medicinskih znanja, društvenih sredstava i društvenih prioriteta



Postoji dosta nejasnoća, kako među medicinskim profesionalcima, tako i među onima koji finansiraju zdravstvo kao javnu delatnost, šta u stvari preporuke predstavljaju: da li su one najbolje praktikovana medicina, da li medicina adaptirana uslovima svakog pojedinačnog društva, ili nešto između. Na Grafikonu 1.1. vidi se da se ostvarivanje zdravstvene zaštite u opštem društvenom kontekstu nalazi u preseku tri Venova kruga, a to su: medicinska znanja, materijalna sredstva, i prioriteti društvenih vrednosti. Jasno je da je uloga medicinskih profesionalaca da totalno ovladaju površinom svoga kruga, i zato se u ovim preporukama nalaze i najnovija dokaza:na znanja koja možda u ovom momentu ne mogu biti široko primenjena sa raspoloživim društvenim materijalnim sredstvima. Međutim, ima pojedinaca koji zahvaljujući svojim ličnim sredstvima, privatnim osiguranjima, pomoći humanitarnih organizacija, ili drugim načinima, mogu sebi učiniti dostupnim i one forme lečenja koje društvo nije u stanju da obezbedi. Dužnost je društva kao celine, kao i onih koji su izabrani da ga vode, da sa svoje strane ovladaju površinom kruga za koji su oni odgovorni.

Odnos između utrošenih materijalnih sredstava i efikasnosti lečenja podseća na krivu oksigenacije hemoglobina (Grafikon 1.2.). Naime, vidi se da je idealna praksa – koja je zasnovana samo na dokazima i traži najveći utrošak materijalnih sredstava – na vrhu i horizontalnom delu te krive. Dobra praksa koja vodi računa ne samo o dokazima već i o materijalnim sredstvima, nalazi se na završetku strmog dela krive. Naše mogućnosti u ovom momentu su aproksimativno prikazane na početku strmog dela krive. Vidi se da je – utrošak sredstava od tačke koja predstavlja našu mogućnost, pa do dobre prakse – proporcionalno manji u odnosu na skok efikasnosti lečenja u odnosu na sve druge pozicije na krivoj. Ovo nam daje za pravo da imamo nadu da će i skromno ulaganje materijalnih sredstava u ostvarivanje zdravstvene zaštite kod nas značajno povećati njenu efikasnost. Opšte prihvaćene preporuke su jedno od sredstava da se postigne taj cilj.

Grafikon 1.2. Ostvarivanje zdravstvene zaštite u opštem društvenom kontekstu: odnos sredstava prema efikasnosti lečenja (prevencije)



Po preporukama koje su dale ACC i AHA indikacije za dijagnostičke procedure i lečenje se mogu svrstati u tri kategorije:

Klasa I	Stanja za koja postoje dokazi i/ili opšte slaganje da je određena procedura ili terapija upotrebljiva i korisna.
Klasa II	Stanja gde su mišljenja ili dokazi suprotstavljeni.
Klasa IIa	Procena stavova/dokaza: je u korist upotrebljivosti/ korisnosti.
Klasa IIb	Primenljivost/efikasnost je manje dokumentovana na osnovu dokaza/stavova.
Klasa III	Stanja za koja postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura/terapija nije primenljiva/korisna i u nekim slučajevima može biti štetna.

Težina dokaza: kojom se potkrepljuje tvrdnja za pojedinu indikaciju (klasu preporuka) je različita, i zavisi od veličine i pouzdanosti kliničke studije na osnovu koje je ona donesena. U tom pogledu, na vrhu hijerarhijske lestvice, nalaze se randomizovane duplo–slepe placebo–kontrolisane ili uporedne studije, a na dnu lestvice prikazi slučajeva.

Po ACC/AHA preporukama postoje tri nivoa težine dokaza:

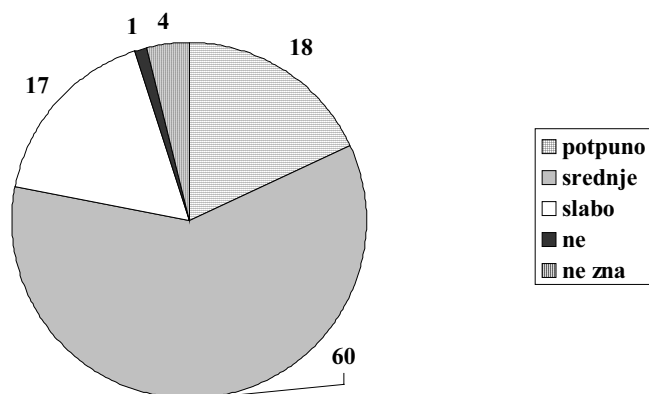
Nivo dokaza A	postoje brojne randomizovane kliničke studije
Nivo dokaza B	postoji jedna randomizovana ili nerandomizovane kliničke studije
Nivo dokaza C	postoji konsenzus eksperata

Važno je istaći da jačina preporuke (Klasa I-III) ne mora uvek da koreliše sa nivoom dokaza. Tako, na primer, iako ne postoji studija koja je upoređivala primenu Lasixa i.v. sa placebo, u lečenju edema pluća, preporuka za davanje ovog leka spada u Klasu I, a nivo dokaza je C (konsenzus eksperata).

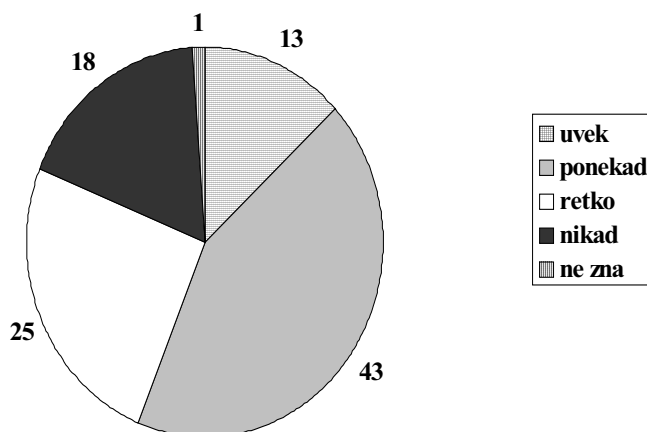
U pisanju ovih preporuka držali smo se navedenih ACC/AHA klasifikacija.

Međutim, iako preporuke treba da pomognu lekaru praktičaru, REACT Survey studija, objavljena od strane udruženja kardiologa Švedske (4), pokazuje da su preporuke o koronarnoj bolesti adekvatno primenjene u samo 18% slučajeva. U 60% lekari smatraju da su one delimično primenjene, 17% smatra da su vrlo slabo primenjene, a 1% da se one uopšte ne primenjuju. Da ne zna odgovor na postavljeno pitanje odgovorilo je 4% lekara (Grafikon 1.3.). Kada je tim istim lekarima u Švedskoj postavljeno pitanje o učestalosti upotrebe tablice faktora rizika za predikciju nastanka koronarne bolesti u primarnoj prevenciji, samo 13% lekara je odgovorilo sa “uvek”, sa “ponekad” je odgovorilo 43%, 23% “retko koristi tablice”, a 18% “nikada”. Sa “ne znam” je odgovorilo 1% ispitanika (Grafikon 1.4.). Kao najčešći razlog za ograničenje u primeni preporuka, 38% je navelo nedostatak vremena, 30% troškove preskripcije, 17% saradnju bolesnika, 10% postojanje previše preporuka, 10% nepoznavanje suštine preporuka, 8% nedostatak motivacije i 6% birokratska ograničenja (Grafikon 1.5.). Podaci iz REACT studije koji su vrlo sveži (iz 2000. godine) ukazuju da iako su preporuke napisane, njihova primena nije adekvatna.

Grafikon 1. 3. Stepen primenljivosti preporuka po mišljenju lekara

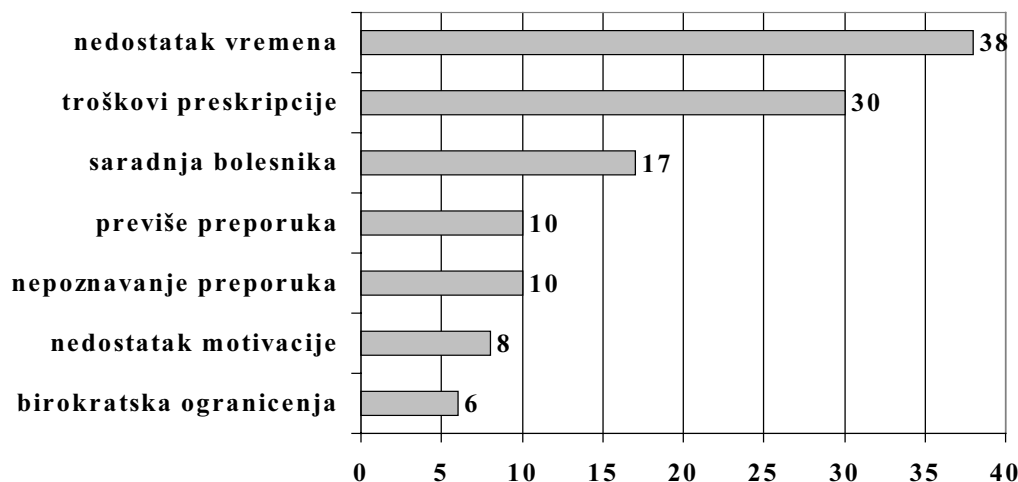


Grafikon 1.4. Učestalost upotrebe tablica faktora rizika od strane lekara za predikciju nastanka ishemijske bolesti srca



Važno je naglasiti da i samo čitanje preporuka zahteva veoma veliku koncentraciju na svaku reč koja je u njima napisana. Naime, ponekad je razlika između pojedinih grupa preporuka samo u jednoj jedinoj reči, koja odvaja grupu bolesnika svrstanu u npr. Klasu I od onih koji su svrstani u klasu IIa. Uočiti tu jednu reč čini suštinu odluke o tome da li po preporukama npr. jedan lek treba ili ne treba dati odgovarajućem bolesniku, ili da li treba ili ne treba pristupiti nekoj dijagnostičkoj proceduri. U pisanju preporuka trudićemo se da tu jednu reč, ako postoji, podvučemo u štampi. Takav je npr. slučaj sa preporukama za stres-ehokardiografiju kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris koji mogu, u stanju su, da se izlože stres EKG testu a imaju izmenjen EKG snimljen u miru (zbog WPW sindroma, bloka leve grane i sl). Zavisno od toga kolika je njihova pre-test verovatnoća za postojanje koronarne bolesti po tablicama verovatnoće, indikacija da im se uradi stres-eho test će biti u klasi I (apsolutno treba) ukoliko je pre-test verovatnoća srednja, a u klasi IIb (ne postoji saglasnost između studija da test treba raditi) ukoliko je pre-test verovatnoća mala ili velika.

Grafikon 1.5. Razlozi za ograničenu primenu preporuka za ishemijsku bolest srca



Dalje, nabrojanje svih faktora i činioca koji svrstavaju bolesnika u određenu rizičnu grupu umeju da budu dosta detaljni i zbunjujući. Zato grafički prikaz klasifikacije kao u stripu može ponekad da bude mnogo jasniji od suvoparnog nabrojanja uslova. Tako na primer, Slika 1.1. pokazuje ova dva pristupa u proceni rizika i terapijskog postupka u bolesnika sa hipertenzijom, u zavisnosti od toga da li su prisutni drugi faktori rizika za ishemijsku bolest srca (IBS) i oštećenja perifernih organa.

Kao što se vidi iz REACT studije, jedan od razloga za neprimenjivanje vodiča je bilo i postojanje previše preporuka. Naime, danas npr. za lečenje hipertenzije na internacionalnom nivou, postoji 4-5 preporuka, počevši od Svetske zdravstvene organizacije, preko Evropskog udruženja kardiologa, Internacionalnog udruženja za hipertenziju, američkih preporuka (JNC) itd. Sigurno da bi se jedne zajedničke preporuke daleko više koristile nego ovako razjedinjene, dosta slične, multiple preporuke. Razlog se možda nalazio i u administrativnoj podeli budžeta tim organizacijama da naprave svoje preporuke. Osim toga, ako švedski doktori navode nedostatak vremena kao razlog za ograničenu primenu preporuka, onda se može samo pretpostaviti kakav bi bio odgovor naših doktora na isto pitanje.

Samo izvanredno jasne i od strane samih doktora ocenjene kao korisne, naše sopstvene preporuke mogu očekivati da naiđu na bolji prijem.

Znači, uprkos svemu, predlagači donošenja preporuka kao glavni razlog za njihovo postojanje navode veću efikasnost, odnosno racionalnost (manji utrošak sredstava za isti efekat), povećanu preciznost instrukcija u odnosu na slične u knjigama i monografijama, kao i povezanost instrukcija sa nivoima dokaza: zasnovanim na naučnim studijama. Prednost preporuka bi trebalo da bude i u tome što njih piše obično veći tim eksperata, nego što je to slučaj u knjigama (udžbenicima), kao i postojanje obaveze da se preporuke prema brzini razvoja medicinskih saznanja inoviraju.

Protivnici preporuka navode pet glavnih argumenata: 1. preporuke su počele da liče na zakonske paragrafe koji se nekada razlikuju samo u jednoj reči, pa se teško čitaju; 2. instrukcije

su bazirane na studijama, a veliki broj bolesnika koji se sreću u svakodnevnoj praksi nije imao sve karakteristike bolesnika uključenih u te studije; 3. da preporuke ograničavaju doktora u slobodnom izboru preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih mera; 4. da su nejasne pravne implikacije eventualnog. nepoštovanja ili poštovanja preporuka kod spornih slučajeva koji bi mogli završiti i na sudu, i konačno 5. kao što pokazuje REACT studija da se i iz gore navedenih razloga, i kada postoje, slabo primenjuju.

Verovatno iz tih razloga, uglavnom sve preporuke sadrže i stav da one predstavljaju vodič, orijentir, zapravo pomoć, medicinskom profesionalcu u donošenju odluka, ali da one nisu obaveza i da se u svakom individualnom slučaju – vagajući sve faktore – donosi odluka. Takođe se ostavlja svakoj državi da odredi koje su legalne implikacije postojanja preporuka. Uglavnom, one nemaju snagu zakona ili uredbi, više su kao orijentir, ali ako se u kontroli kvaliteta rada pojedinačnog doktora ili zdravstvene institucije ustanovi da se u većini slučajeva odluke donose mimo, odnosno, protivno poreporukama, to je signal da se izanalizira njihov rad, jer je sumnjivo da tu nešto nije u redu.

Izgleda, ipak da uprkos svim nedostacima, preporuke postaju preovlađujući način u selekciji prilikom donošenja odluka, ne samo medicinskih profesionalaca, već i finansijera zdravstvenih usluga (nadležnih ministrstava, fondova zdravstvenog osiguranja, osiguravajućih društava, itd.) tako da sada i mnoge knjige-udžbenici uključuju skoro kompletne preporuke iz pojedinih oblasti u svoj tekst (5).

Slika 1.1.

Krvni pritisak	Rizik A	Rizik B 	Rizik C
Visok / Normalan (130-139 / 85-89)			
I Stepen (140-159 / 90-99)	 do 12 mes.	 do 6 mes.	
II I III Stepen (≥160 / ≥100)			
Krvni pritisak	Rizik A -Bez oštećenja vitalnih organa i -Diabetes Mellitusa -Bez faktora rizika	Rizik B -Bez oštećenja vitalnih organa i -Diabetes Mellitusa uz -Najmanje jedan faktor rizika	Rizik C -Oštećenja vitalnih organa i / ili -Diabetes Mellitusa sa ili bez -drugih faktora rizika
Visok-Normalan (130-139/85-89)	Promena načina života	Promena načina života	Medikamentozna terapija
I Stepen (140-159/90-99)	Promena načina života (12 mes.)	Promena načina života (6 mes.)	Medikamentozna terapija
II I III Stepen (≥160/ ≥100)	Medikamentozna terapija	Medikamentozna terapija	Medikamentozna terapija

Literatura:

1. Klazinga N. Compliance With Practice Guidelines: Clinical Autonomy Revisited. Health Policy 1994; 28: 51-66
2. Institute of Medicine. Guidelines for Clinical Practice. National Academy Press, Washington DC 1992.
3. Cucić V: Vodiči za praksu i kvalitet u zdravstvenoj zaštiti zasnovani na dokazima. U knjizi Cucić V: Zdravstvena zaštita na dokazima. Bel Arta, ISDN 86-7138-096-3. Beograd 2001, 49-62
4. REACT Survey. Referisano na Evropskom kongresu kardiologa 2001 u Stokholmu
5. Braunwald E, Zipes, Libby(Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunder Company, Philadelphia, 2001.

1.2. Definicija ishemijske (koronarne) bolesti srca

A.Vukićević, Lj.Denić

Prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) koju je izdala SZO, 1992.godine, bolesti cirkulatornog sistema (u literaturi na engleskom jeziku - kardiovaskularne bolesti) obuhvataju :

- Akutnu reumatsku groznicu (I00-I02),
- Hronične reumatske bolesti srca (I05-I09),
- Bolesti uzrokovane povišenim krvnim pritiskom (I10-I15),
- Ishemijske bolesti srca (I20-I25)
- Bolesti srca plućnog porekla i bolesti krvnih sudova pluća (I26-I28),
- Druge bolesti srca (I30-I52),
- Bolesti krvnih sudova mozga (I60-I69),
- Bolesti arterija, malih arterija i kapilara (I70-79)
- Bolesti vena, limfnih sudova i limfnih čvorova (I80-I89),
- Druge i neoznačene bolesti krvotoka (I95-I99).

1.3. Značaj kardiovaskularnih bolesti i koronarne bolesti u Srbiji u i svetu

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok umiranja u većini razvijenih i u mnogim zemljama u razvoju. One su i značajan uzrok invalidnosti, gubitka radne sposobnosti, prevremene smrtnosti (pre 65. godina života) i sve većih troškova zdravstvene zaštite, posebno u zemljama u kojima je u visokom procentu zastupljeno staro stanovništvo.

Uprkos mnogobrojnim ograničenjima, rasprostranjenost i učestalost oboljenja srca i krvnih sudova uglavnom se analizira na osnovu podataka mortalitetne statistike i rezultata WHO MONICA projekta (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) kojim je obuhvaćena populacija od 35. do 64. godine u 35 zemalja u svetu (1994). U industrijski razvijenim zemljama bolesti srca i krvnih sudova čine od jedne trećine do jedne polovine svih smrtnih ishoda (od 33% u Francuskoj i 39% u Japanu, do 48% u Engleskoj i Velju i 52% u Finskoj).

Kardiovaskularne bolest su heterogene, međutim, u osnovi većine je ateroskleroza koja kao osnovni patofiziološki proces može da ugrozi srce - koronarna ili ishemijska bolest, ili centralni nervni sistem, manifestujući se kao cerebrovaskularno oboljenje ili šlog.

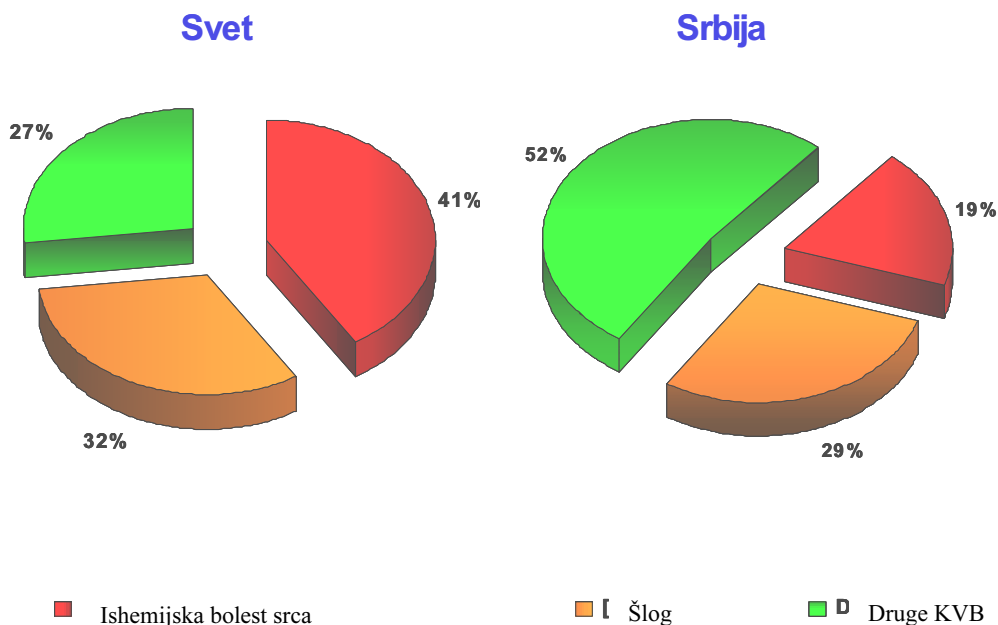
Prema procenama SZO u svetu, u toku 1999. godine od kardiovaskularnih bolesti u svetu je umrlo oko 17 miliona ljudi, a više od 4 miliona su bili stanovnici Evrope.

Prema projekcijama za 2020. godinu skoro 25 miliona stanovnika će biti žrtve jednog od oboljenja iz ove grupe. Porast umiranja od ishemijske bolesti srca biće veći u nerazvijenim (128% kod žena i 137% kod muškaraca) nego u razvijenim zemljama (29% kod žena i 48% kod muškaraca) što se dovodi u vezu sa promenama u strukturi stanovnika i prevalenciji faktora rizika.

U strukturi umiranja od bolesti srca i krvnih sudova, prema procenama SZO, ishemijska bolest srca u proseku je zastupljena sa 41%, šlog sa 32% a druge bolesti srca sa 27%.

U našoj zemlji situacija je skoro obrnuta: nešto više od polovine umrlih od bolesti srca i krvnih sudova imali su dijagnozu jedne od drugih bolesti srca, dok je učešće šloga iznosilo 29% a koronarne bolesti svega 19% (Grafikon 1).

Grafikon 1. Struktura umiranja od kardiovaskularnih bolesti, svet i Srbija, 1999. godina



Različita struktura kardiovaskularnih bolesti u našoj sredini i u svetu i pretpostavka da se značajan broj umrlih od ishemijske bolesti srca krije u grupi "drugih bolesti srca" bila je razlog da se pored umiranja od koronarne bolesti srca analizira i umiranje od kardiovaskularnih bolesti u celini.

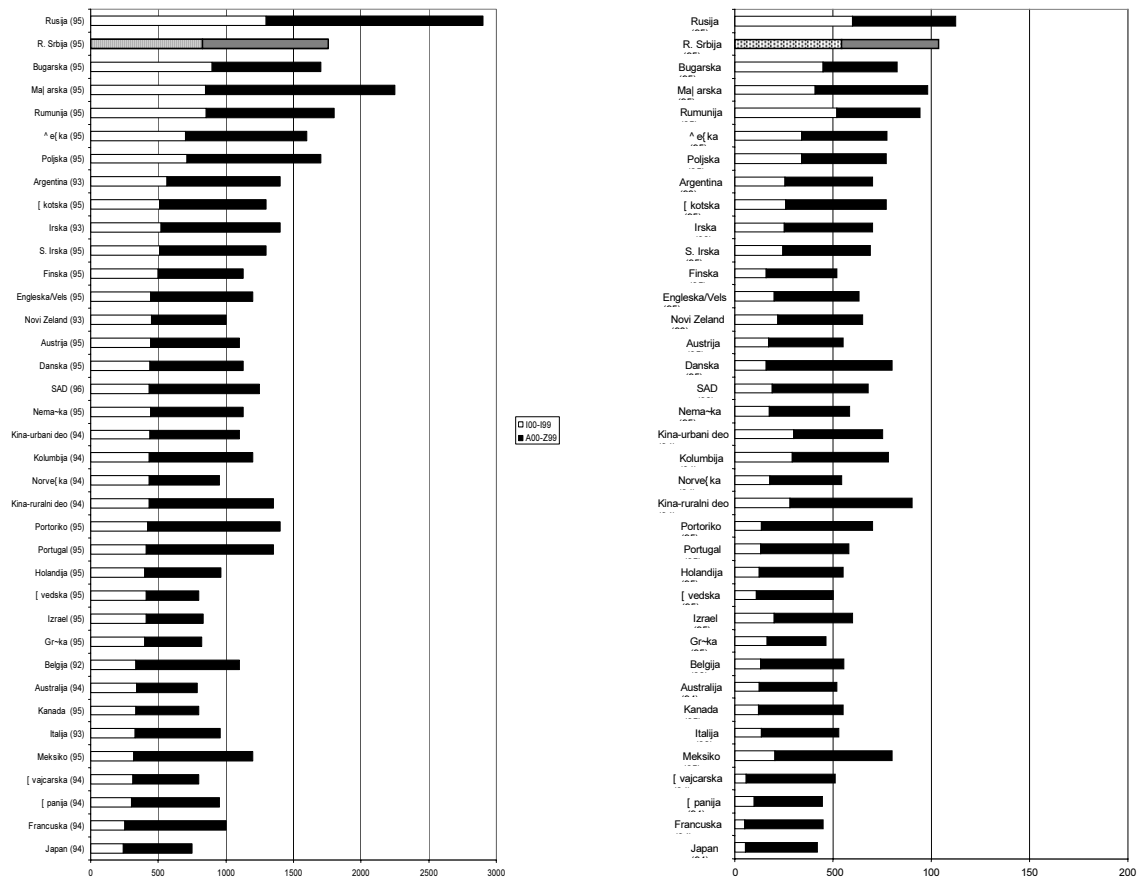
Na Grafikonu 2 je prikazan mortalitet od svih uzroka smrti i bolesti srca i krvnih sudova u odabranim zemljama u populaciji od 35 do 74 godine starosti (WHO I American Heart Association), dok su podaci za Srbiju naknadno dodati radi poređenja.

U periodu 1993-1995. godine, standardizovane stope mortaliteta (na 100 000 stanovnika) od kardiovaskularnih bolesti za muškarce su se kretale od 201 u Japanu do 1310 u Ruskoj Federaciji. Kada se radi o ženama istih uzrasnih grupa, najniža vrednost stope zabeležena je u Francuskoj (88) a najviša, takodje u Ruskoj Federaciji (581).

Grafikon 2. Standardizovane stope mortaliteta* (na 10000 stanovnika) od kardiovaskularnih bolesti u pojedinim zemljama u svetu (u jedne od navedenih godina: 1993, 1994, 1995 ili 1996.)

Muškarci (uzrast od 35 do 74 godine)

Žene (uzrast od 35 do 74 godine)



Na internacionalne varijacije u pogledu umiranja od kardiovaskularnih bolesti, ishemijske bolesti srca i šloga kod muškaraca i žena u uzrasnim grupama od 35 do 64 godine ukazali su i rezultati studije MONIKA (Grafikon 3).

Smrtnost od bolesti srca i krvnih sudova i koronarne bolesti najviše je pogađala muškarce u Severnoj Kareliji u Finskoj a od apopleksije u Peču u Mađarskoj.

Najviši rizik umiranja od kardiovaskularnih bolesti i ishemijske bolesti srca za žene konstatovan je u Mađarskoj, u Peču, odnosno u Budimpešti. Apopleksijom su takođe najviše bile ugrožene stanovnice Peča.

Bolesti sistema krvotoka

Svi uzroci smrti

*Standardizovane prema evropskoj populaciji

Na internacionalne varijacije u pogledu umiranja od kardiovaskularnih bolesti, ishemijske bolesti srca i šloga kod muškaraca i žena u uzrasnim grupama od 35 do 64 godine ukazali su rezultati studije MONICA (Tabela 1).

Tabela 1. Mortalitet* od bolesti cirkulatornog sistema, ishemijske bolesti srca i šloga prema polu u uzrastu 35-64 godine, WHO MONICA Project, 1994 god.

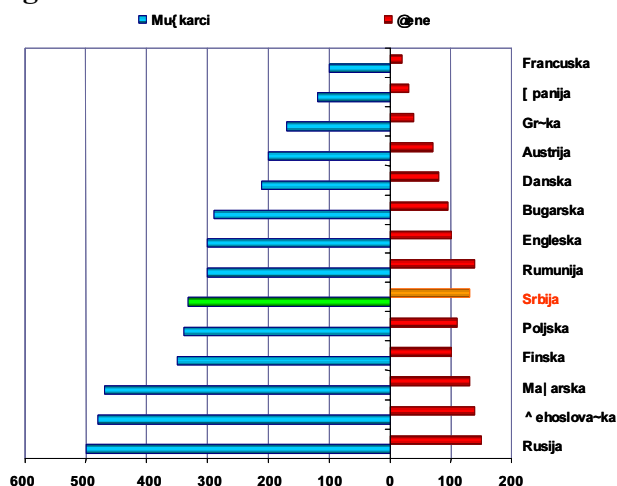
Zemlja (populacija)	Cirkulatorne bolesti		Ishemijska bolest srca		Šlog	
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene
Čehoslovačka	467	163	273	63	90	46
Danska	285	95	195	44	30	17
Finska (S. Karelija)	631*	132	493*	63	75	37
Francuska	190	58	88	17	35	17
Zapadna Nemačka (ruralna)	224	12	135	14	27	6
Zapadna Nemačka (urbana)	248	18	151	15	26	6
Istočna Nemačka	305	124	150	45	29	15
Mađarska (Budimpešta)	555	227	294	86*	108	55
Mađarska (Peč)	530	237*	260	80	122*	65*
Litvanija	469	139	326	66	74	34
Italija	200	77	92	20	47	28
Poljska	399	166	172	31	44	35
Rusija (Moskva)	487	168	321	72	90	52
Španija (Katalonija)	135	42*	66	11*	29	13
Švajcarska (Fribourg)	172	51	94	16	16	12*

Smrtnost od bolesti srca i krvnih sudova i koronarne bolesti najviše je pogađala muškarce u Severnoj Kareliji u Finskoj, a od apopleksije u Peču u Mađarskoj.

Najveći rizik umiranja od kardiovaskularnih bolesti i ishemijske bolesti srca za žene konstatovan je u Mađarskoj, u Peču, odnosno u Budimpešti. Šlogom su takođe najviše bile ugrožene stanovnice Peča.

I pored visoke zastupljenosti drugih bolesti srca u strukturi umiranja od kardiovaskularnih bolesti, Srbija se, prema podacima SZO nalazila u grupi zemalja sa relativno visokim rizikom umiranja od koronarne bolesti i kada se radi o osobama muškog, kao i kada se radi o osobama ženskog pola u uzrastu od 40 do 49 godina (Grafikon 3).

Grafikon 3. Mortalitet* od koronarne bolesti srca prema polu u uzrastu od 40 do 69 godine, WHO, 1992 godina



U mnogim razvijenim zemljama tokom pedesetih i šezdesetih godina prošlog veka umiranje od kardiovaskularnih bolesti je imalo trend porasta. Međutim, zahvaljujući promeni kvaliteta

života i merama primarne prevencije, najpre u Australiji i Novom Zelandu a zatim u SAD-u trendovi mortaliteta beleže tendenciju pada.

Između 1970 i 1992. godine umiranje od kardiovaskularnih bolesti u zapadno evropskim zemljama, u uzrasnim grupama od 45. do 74. godine imalo je tendenciju pada, u proseku za 1,5% godišnje.

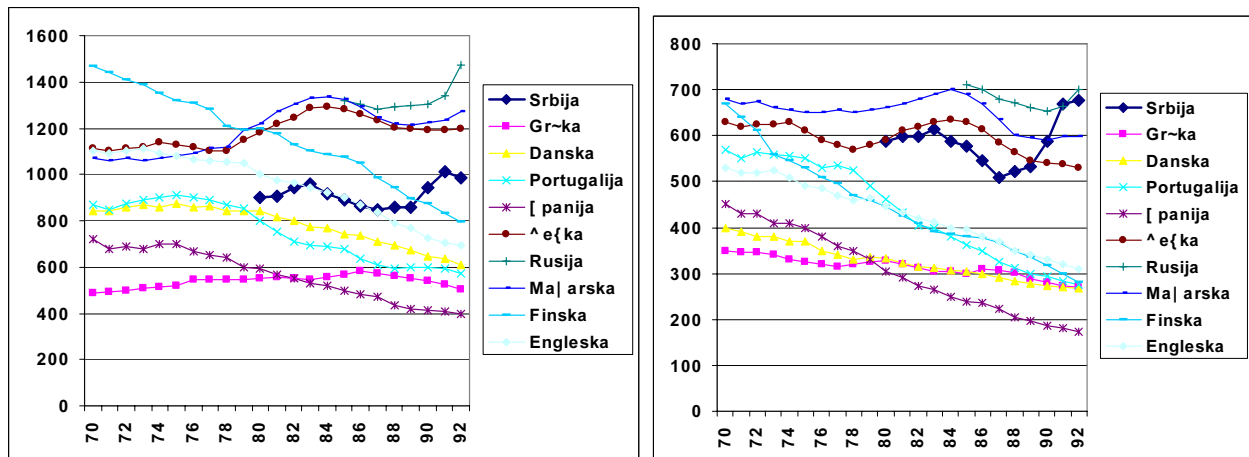
Na Grafikonu 4 prikazani su trendovi mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti u pojedinim evropskim zemljama. Upadljive su razlike u pogledu umiranja od bolesti srca i krvnih sudova između zemalja zapadne Evrope s jedne strane i Rusije, Mađarske i Srbije s druge strane.

Koronarna bolest srca je najčešće oboljenje u grupi kardiovaskularnih bolesti u mnogim zemljama (SAD, Velika Britanija, Finska).

Grafikon 4. Standardizovane stope mortaliteta* (na 100000 stanovnika) od kardiovaskularnih bolesti u pojedinim evropskim zemljama (1970 - 1992.)

Muškarci (uzrast od 45 do 74 godine)

Žene (uzrast od 45 do 74 godine)

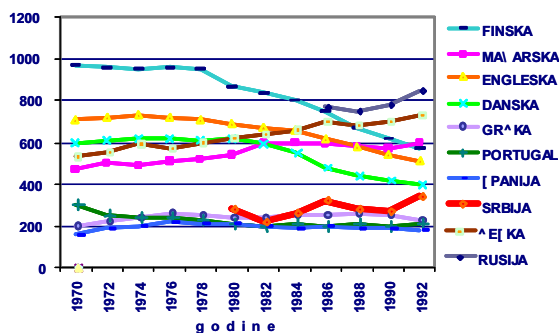


Slično mortalitetu od svih kardiovaskularnih bolesti i mortalitet od koronarne bolesti se značajno razlikuje između istočnih i zapadnih zemalja. Na primer, standardizovane stope mortaliteta su u Rusiji, za muškarce starosti 35-74 godine, osam puta više nego u Francuskoj, a za žene čak dvanaest puta.

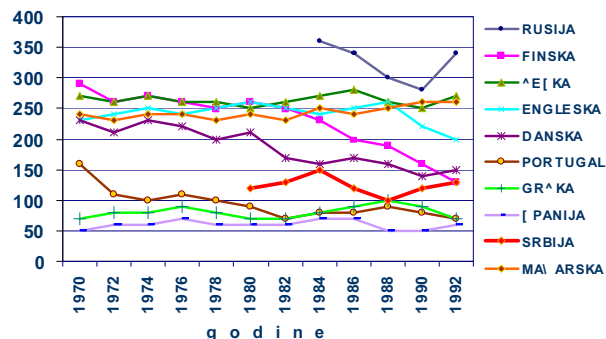
Na Grafikonu 5 prikazani su trendovi mortaliteta od koronarne bolesti u pojedinim evropskim zemljama u periodu od 1970. do 1992. godine.

Grafikon 5. Mortalitet* od koronarne bolesti kod muškaraca i žena uzrasta od 45 do 74 godine, pojedine evropske zemlje i R. Srbija, 1970 - 1992. godina**

Muškarci



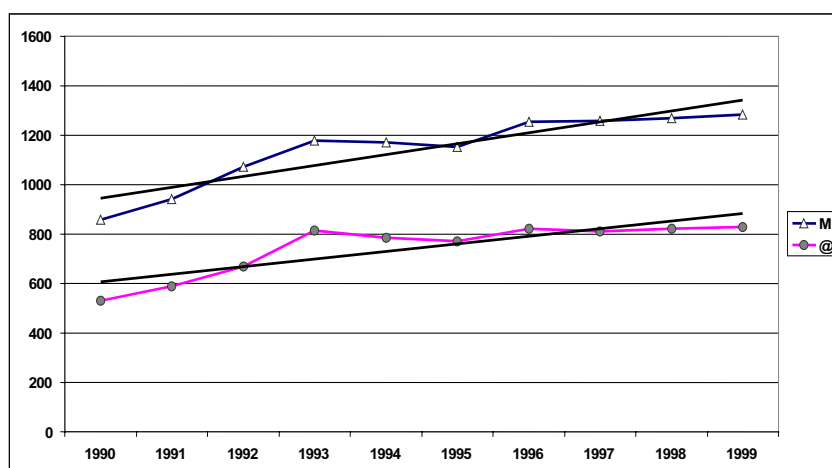
Žene



I promene u trendu mortaliteta od koronarne bolesti prate promene mortaliteta od bolesti srca i krvnih sudova. Najviši porast mortaliteta se beleži u istočnim zemljama, (u Rumuniji čak više od 6% godišnje), dok se u severnim i zapadnim evropskim zemljama zapaža pad smrtnosti usled ovog oboljenja (3). Sedamdesetih godina Finska je imala najviše stope mortaliteta od koronarne bolesti u Evropi, a sada pripada grupi zemalja sa srednje visokim stopama. Najizrazitije opadanje mortaliteta zapaža se u Belgiji, čak 2% godišnje. Portugalija, Španija i Grčka imaju neprekidno niske stope smrtnosti od ove bolesti.

U dostupnim izvorima informacija podaci o umiranju od kardiovaskularnih bolesti u svetu publikovani su za period do 1992. godine. Iz tog razloga posebno su prikazani podaci za Srbiju i to za period od 1990. do 1999. godine.

Grafikon 6. Standardizovane stope mortaliteta* (na 100 000) od kardiovaskularnih bolesti kod muškaraca i žena, uzrasta od 45 do 74 godine, Srbija (bez Kosova), 1990 - 1999.



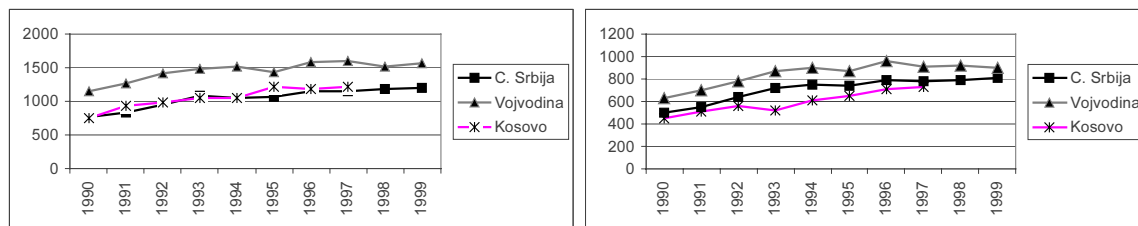
Umiranje od kardiovaskularnih bolesti na teritoriji Srbije bez Kosova u posmatranom desetogodišnjem periodu za osobe oba pola i uzrasta od 45 do 74 godine povećalo se za skoro 50%.

Ako se posmatra umiranje od kardiovaskularnih bolesti po teritorijalnim jedinicama Srbije (nedostaju podaci za Kosovo posle 1997. godine), zapaža se da su standardizovane stope najviše u Vojvodini (Grafikon 7). Ta razlika je posebno uočljiva kada se posmatraju osobe muškog pola.

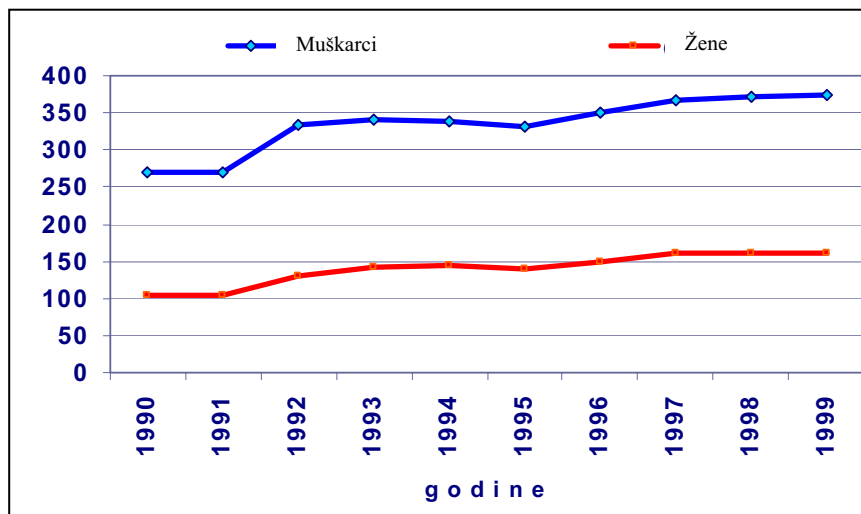
Grafikon 7 Standardizovane stope mortaliteta (na 100000) od kardiovaskularnih bolesti kod muškaraca i žena,uzrasta od 45. do 74. godine, Republika Srbija (1990- 1999)

Muškarci

Žene



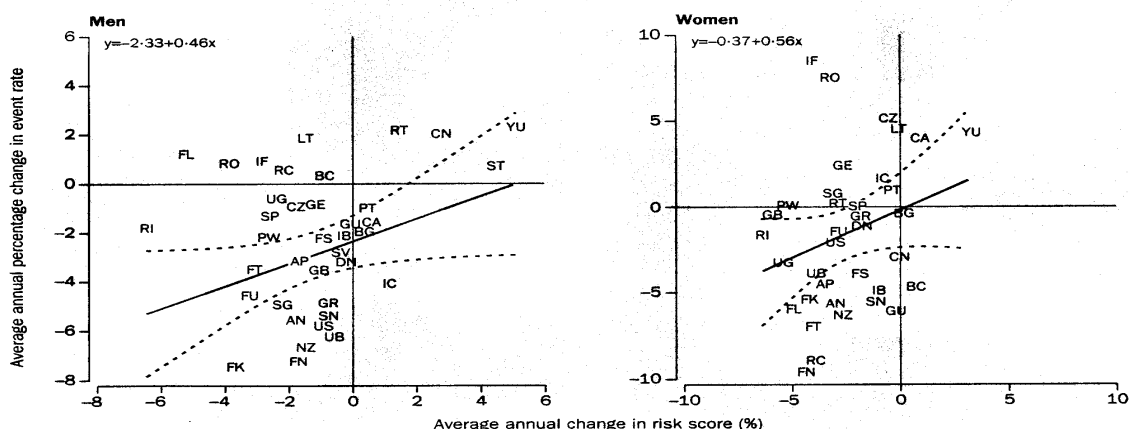
Grafikon 8. Mortalitet* od koronarne bolesti srca prema polu u uzrastu 45-74 godine, R Srbija, 1990. - 1999. godina



Umiranje od koronarn bolesti na teritoriji Srbije (bez Kosova) u periodu od 1990. do 1999. godine i za osobe muškog kao i za osobe ženskog pola povećalo se približno za 50%

Rezultati MONICA studije, gde je iz Jugoslavije bio uključen Novi Sad, pokazuju da je Jugoslavija prva po srednjem godišnjem porastu svih faktora rizika, predstavljenog u vidu jednog zbira, što je u korelaciji sa prosečnim godišnjim porastom oboljevanja i umiranja od ishemijske bolesti srca (Grafikon 8).

Grafikon 8. Korelacija prosečne godišnje promene faktora rizika i učestalosti koronarnih događaja



Iz svega proizilazi, da bolesti sistema krvotoka, od kojih je najčešća ishemijska bolest srca, imaju veliki značaj u obolevanju i umiranju i stanovništva u Srbiji.

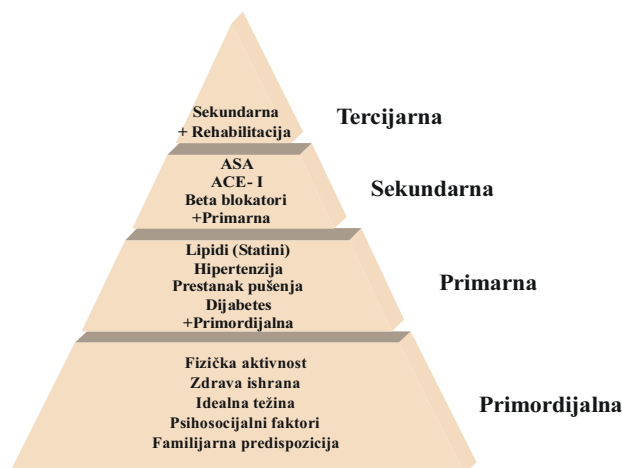
1.4. Šta je prevencija?

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je još 1948. godine u svojoj osnivačkoj povelji, definisala zdravlje kao «stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti ili nesposobnosti». Prevencija poremećaja zdravlja podrazumeva mere vezane za unapređenje zdravlja, očuvanje zdravlja i uspostavljanje zdravlja koje je narušeno. Ukoliko sve ovo nije moguće, mere su usmerene ka usporavanju nepovoljnog toka i ishoda bolesti (1). Cilj preventivne medicine, kao dela medicine, je primena mera prevencije. Javno zdravstvo (narodno zdravlje) je širi pojam i podrazumeva preventivnu delatnost koja je u nadležnosti cele društvene zajednice.

1.4.1. Nivoi prevencije

Postoje četiri nivoa preven

- primordijalna,
- primarna,
- sekundarna i
- tercijarna.



Primordijalna prevencija je relativno skoro definisana, upravo zahvaljujući novim saznanjima o epidemiologiji kardovaskularnih bolesti (KVB). Ova oboljenja su značajno redja u zemljama (Kina, Japan) u kojima je u ishrani manja zastupljenost zasićenih masti, uprkos velikoj učestalosti drugih faktora rizika (pusenje, hipertenzija). Za razliku od njih, u drugim zemljama (Finska) KVB su znatno češće, usled ishrane bogate mastima životinjskog porekla. Cilj primordijalne prevencije je sprečavanje nastanka i uspostavljanja sredinskih, ekonomskih, socijalnih i bihevioralnih uslova za koje se zna da povećavaju rizik obolevanja (1). Suština je da se u one sredine gde ne postoje faktori rizika za nastanak KVB (na primer, nepravilna ishrana), oni i ne unesu. Nažalost, danas su mogućnosti za primordijalnu prevenciju dosta ograničene, jer su mnogi faktori rizika prisutni u većini zemalja.

Cilj **primarne prevencije** je smanjenje incidencije bolesti, tj. ona obuhvata postupke koje treba sprovesti kako do bolesti ne bi došlo. Postoje dva pristupa u primarnoj prevenciji:

orijentacija na opštu populaciju i

orijentacija na osobe pod visokim rizikom.

Prema ekspertskoj grupi SZO za prevenciju i kontrolu KVB (2), **mere prevencije pri orijentaciji na opštu populaciju** obuhvataju izmenu načina života i sredinskih faktora kao i njihovih socijalnih i ekonomskih determinanti koji su osnovni uzroci masovne pojave KVB. Među faktorima rizika koji se mogu modifikovati na populacionim nivou najznačajniji su pušenje, nepravilna ishrana i fizička neaktivnost. Zdravstveno obrazovanje i niz mera koje mogu da promene način života cele populacije su od fundamentalnog značaja u ovom pristupu prevenciji. Orijetacija na opštu populaciju je od osnovnog značaja za smanjenje porasta KVB. Ovakva strategija treba da bude prihvaćena i pomognuta od strane svih lekara i cele društvene zajednice.

Orijetacija na osobe pod visokim rizikom u primarnoj prevenciji podrazumeva identifikaciju pojedinaca sa visokim rizikom za nastanak KVB i mere za smanjivanje njihovih faktora rizika. U ovom pristupu prevenciji važnu i direktnu ulogu imaju kliničari u otkrivanju i lečenju osoba sa povišenim rizikom za nastanak KVB.

Sekundarnu prevenciju čine mere koje su na raspolaganju i pojedincima i populaciji radi otkrivanja oboljenja i brzog i uspešnog intervenisanja (1), odnosno mere usmerene protiv progresije ili recidiva bolesti kod osoba sa klinički utvrđenom bolesti. Sekundarnu prevenciju KVB činile bi mere čiji je cilj sprečavanje recidiva koronarne bolesti i progresije bolesti kod osoba koje već imaju klinički razvijenu koronarnu bolest.

Na primer, primarnu prevenciju ishemijske bolesti srca bi činila prevencija same ateroskleroze, dok bi sekundarnu prevenciju ishemijske bolesti srca činilo lečenje, tj. usporavanja porcesa ateroskleroze, pa i njena regresija, kao i medikamentno, interventno kardiološko i kardiohirurško lečenje.

Sekundarna prevencija i primarna prevencija sa orijentacijom na osobe pod visokim rizikom pripadaju tradicionalnoj oblasti kliničke prakse. Ovakav pristup i primarna prevencija sa orijentacijom na opštu populaciju (znaci i na osobe sa srednjim rizikom) su komplementarni u prevenciji KVB. Međutim, orijentacija na celu populaciju je od najvećeg socio-ekonomskog značaja za smanjenje KVB u nekoj zajednici, jer najveći broj obolelih od KVB i moždanog udara potiče iz velike grupe ljudi kod kojih je na primer, krvni pritisak samo blago povišen, a ne iz male grupe ljudi sa vrlo visokim krvnim pritiskom.

Danas se sve veći akcenat stavlja na programe prevencije masovnih poremećaja zdravlja simultanim delovanjem na više faktora rizika kroz promene načina života. U kliničkoj praksi mogu se identifikovati osobe sa faktorima rizika tj. one osobe koje imaju hipertenziju, hiperlipidemiju, dijabetes, koje puše ili imaju više faktora rizika zajedno. Veliki broj takvih osoba mogu da se otkriju u kliničkoj praksi bez posebnog skrininga (rane detekcije bolesti) u populaciji. S obzirom na progresiju koronarne ateroskleroze i njenih kliničkih komplikacija, razlika između primarne prevencije kod zdravih osoba sa povišenim faktorima rizika i pacijenata sa utvrđenom koronarnom bolesti u suštini je veštačka. Mnoge osobe bez ikakvih simptoma, ali sa brojnim faktorima rizika, imaju aterosklerotične lezije na svojim koronarnim arterijama isto, možda čak i više, nego pacijenti sa utvrđenom KVB.

Cilj **tercijarne prevencije** je ograničavanje nesposobnosti i rehabilitacija osoba kod kojih je patološki proces već odmakao. Ona prakticno podrazumeva lećenjei smanjenje komplikacija: na primer ako je bolesnik sa srcanom insuficijencijom IV NYHA grupe i vezan za krevet, njegovo lečenje i prebacivanje u III grupu bi se moglo smatrati tercijarnom prevencijom.

2. ETIOPATOGENEZA ISHEMIJSKE BOLEST SRCA

2.1. Patofiziologija nastanka miokardne ishemijske bolesti

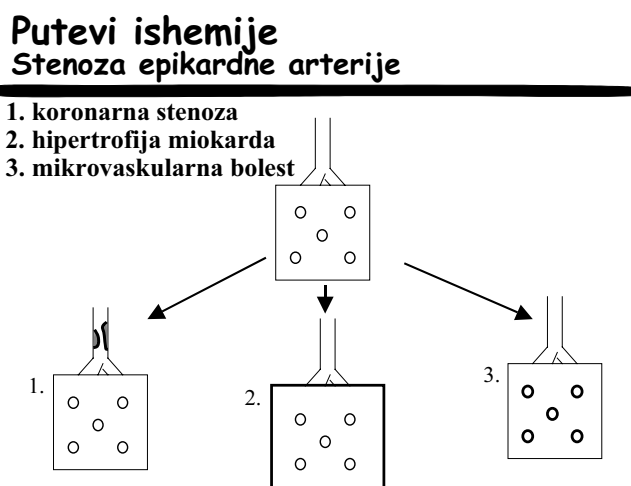
M. Ostojić, P. Seferović, V. Vukčević

Miokardna ishemijska bolest nastaje kao rezultat pojave neravnoteže između potrebe miokarda za kiseonikom i snabdevanja miokarda kiseonikom putem koronarne cirkulacije.

Po Lucariniju i Picanu (1) miokardna ishemijska bolest može da nastane na tri načina (Slika 2.1.):

- (1) zbog suženja epikardijalnog dela koronarne cirkulacije
- (2) hipertrofije miokarda koja nije praćena povećanjem cirkulacije i
- (3) zbog promena u mikrocirkulaciji.

U patogenezi miokardne ishemijske bolesti može da bude uključen samo jedan ili kombinacija dva, pa i sva tri mehanizma. Tako na primer, bolesnik sa aterosklerotičnim oboljenjem koronarne cirkulacije može da ima i hipertenzivnu hipertrofiju leve srčane komore, kao i mikrovaskularnu bolest zbog dijabetes melitusa.

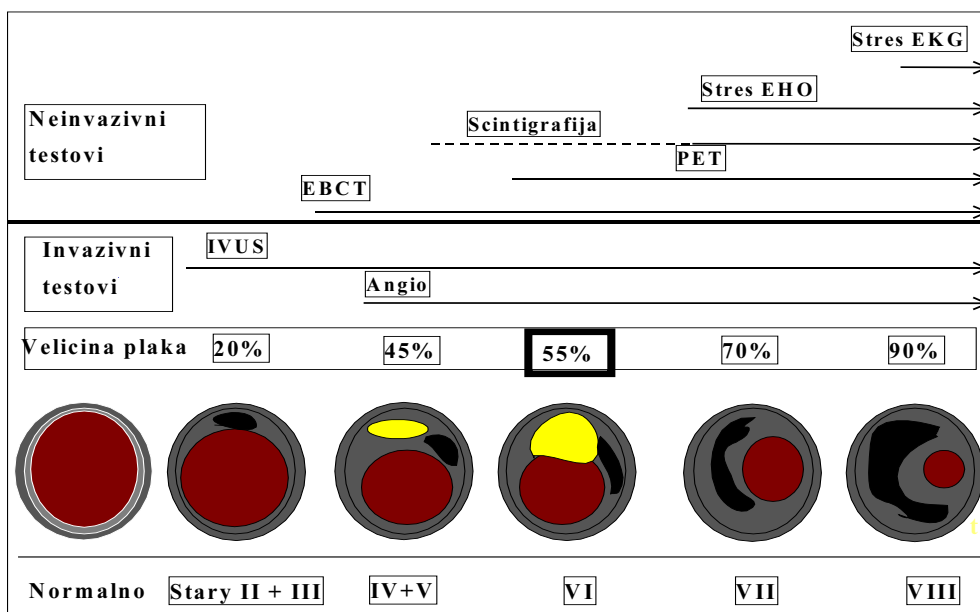


Slika 2.1. Mogući uzroci nastanka ishemijske bolesti miokarda (Modifikovano iz Lucarini Picano (1))

2.2. Patoanatomija i patofiziologija koronarne ateroskleroze

Postoje studije koje pokazuju da ateroskleroza počinje vrlo rano, već u drugoj deceniji života. Međutim, treba istaći da se proces ateroskleroze u svom početku širi put napolje tako da se ne ugrožava lumen krvnog suda. Sary (2, 3) je shematski proces razvoja ateroskleroze podelio na osam stadijuma (Slika 2.2). Na Slici 2.2 je prikazana i mogućnost dijagnostikovanja procesa ateroskleroze invazivnim i neinvazivnim dijagnostičkim metodama. Vidi se da ako je krvni sud normalan, ni jedna dijagnostička metoda ne može da otkrije aterosklerotički plak jer ga

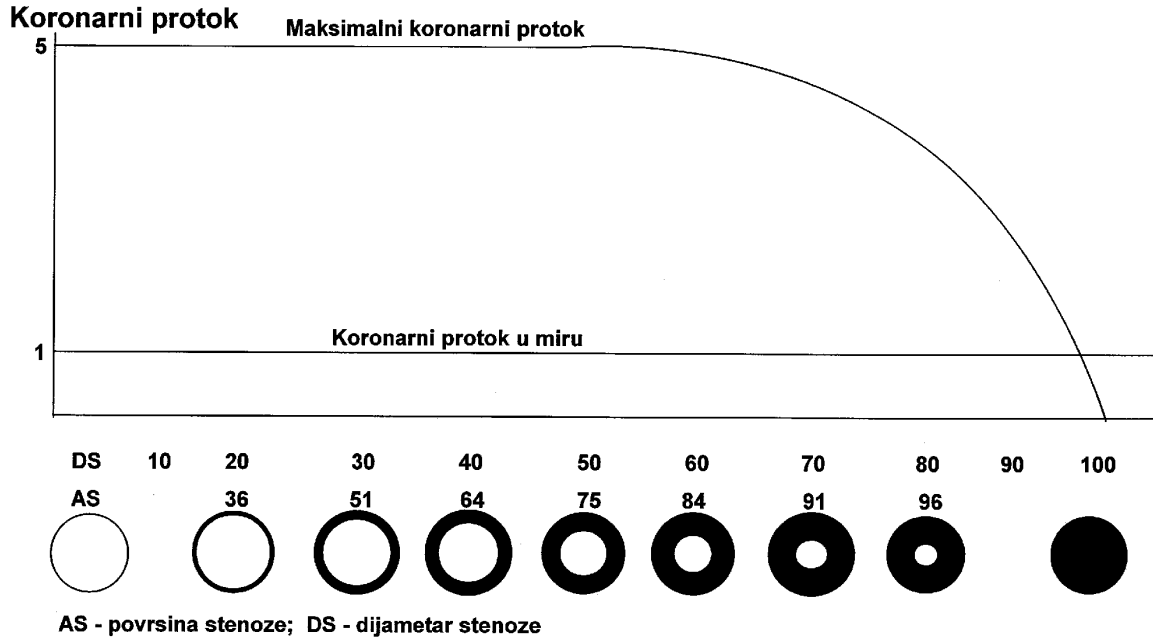
nema. Ako ga ipak neka dijagnostička metoda “otkrije” to je lažno pozitivan rezultat. Kako proces ateroskleroze nastaje, u tim prvim fazama, prva i jedina dijagnostička metoda koja to može da otkrije je intravaskularni ultrazvuk (IVUS). Sve ostale metode uključujući i koronarnu arteriografiju, «ne vide» tu fazu ateroskleroze, jer se u početnim stadijumima ne sužava lumen krvnog suda i to je lažno negativan rezultat. Plak se širi centrifugalno (4) povećavajući ceo poprečni presek suda (proces remodelovanja koronarne arterije). Međutim, kako proces dalje napreduje dolazi i do sužavanja lumena koronarnih arterija pa se to može otkriti koronarnom arteriografijom, a od neinvazivnih dijagnostičkih metoda ponekad EBCT (emission beam computerised angiography) putem detektovanja kalcijumskim depozita u ateromatoznim pločicama ukoliko ih ima. Kada aterosklerotični plak dovede do skoro 50% suženja lumena (poprečnog preseka) koronarnog krvnog suda, tada mogu biti pozitivni neinvazivni testovi iz domena nuklearne medicine kao što su scintigrafija miokarda i PET (pozitron emission tomography). Tek kada više od tri četvrtine poprečnog preseka (lumena) krvnog suda bude suženo, to se može otkriti i testovima provokacije (fizičkim opterećenjem ili farmakološkim agensima) miokardne ishemije, i to nešto ranije ako se primenjuje ehokardiografski uz standardni elektrokardiografski monitoring. Objašnjenje za ovako kasno otkrivanje procesa ateroskleroze metodama provokacije miokardne ishemije se nalazi u činjenici da je sve do nastanka 75% luminalne stenozе krvnog suda očuvan maksimalni protok preko stenozе. Odnos između maksimalno mogućeg koronarnog protoka i neophodnog protoka u miru da zadovolji metaboličke potrebe miokarda za kiseonikom se naziva koronarna rezerva (5). Ona normalno iznosi 4-5 kao što je prikazano na Slici 2.3 Za otkrivanje ateroskleroze metodama nuklearne kardiologije nije potrebno izazavati miokardnu ishemiju, već samo heterogenost protoka te su zato one pozitivne i kod postojanja nešto nižeg stepena stenozе u odnosu na metode koje se zasnivaju na postojanju izazvane miokardne ishemije.



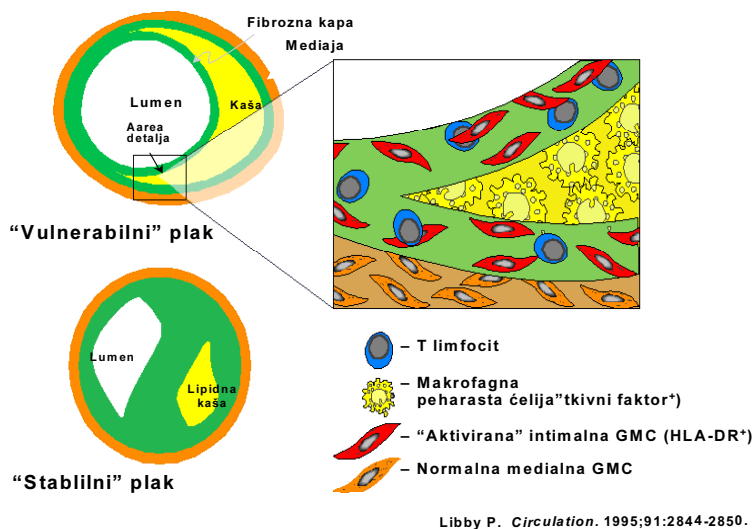
Slika 2.2. Redosled događaja u procesu ateroskleroze i dijagnostika koronarne bolesti (modifikovano Erbel i sar)

Ustanovljeno je da, iako ne postoji totalna korelacija između napredovanja procesa ateroskleroze u različitim arterijskim regijama, verovatnoća da neko ima koronarnu

aterosklerozu veća ako se ateroskleroza nalazi na karotidnim ili perifernim arterijskim sudovima. Pošto su oni relativno lako dostupni ehokardiografskom pregledu, i to sa površine tela, a dobija se informacija koja je skoro istovetna kao kada bi se primenio intravaskularni ultrazvuk, ti krvni sudovi mogu poslužiti za procenu verovatnoće postojanja ateroskleroze i na koronarnoj cirkulaciji.



Slika 2.3 Uticaj veličine koronarne stenozе na odnos između maksimalnog mogućeg koronarnog protoka i protoka u miru (5)



Slika 2.4. Vulnerabilni i stabilni ateroklerotični plak, po Libby i sar (6)

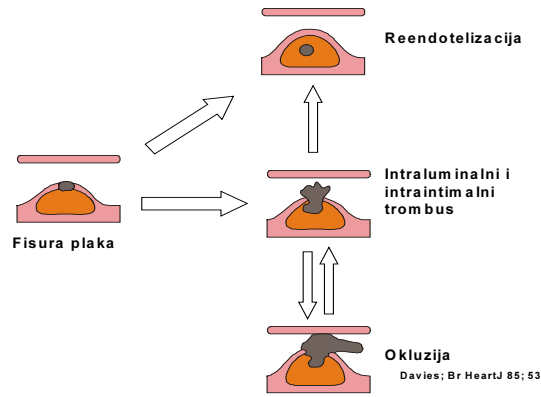
Proces ateroskleroze koronarnih arterija je podmukao ne samo zato što se relativno kasno otkriva najčešće primenjivanim neinvazivnim dijagnostičkim metodama kao što su testovi fizičkim opterećenjem, već još i više što je ustanovljeno da je ruptura ili erozija aterosklerotičnog plaka češća na ateromima koji su manje opstruktivni, a po svojoj kompoziciji imaju tanju fibrozu kapu, a veći lipidni bazen. Znači, pošto su daleko češći, a i tanja im je fibrozna kapa, veća je verovatnoća da dođe do rupture plaka i tromboze, odnosno do razvoja akutnog koronarnog sindroma na manjoj stenozu koja se praktično ne može otkriti ni jednom neinvazivnom dijagnostičkom metodom. U poslednjih desetak godina to je jedan od velikih preokreta u našem razumevanju procesa ateroskleroze kao biološkog fenomena, jer smo nakon otkrića koronarne arteriografije dugo bili impresionirani geometrijskim značajem koronarne stenozu. Tako su na Slici 2.4. prikazani je jedan krvni sud sa plakom koji uzrokuje veće suženje, hemodinamski je značajan, ali na njemu je deblja fibrozna kapa, a manji lipidni bazen, dok se na drugom sudu vidi plak sa manjim suženjem ali tankom fibroznom kapom i većim lipidnim bazenom, a suženje na njemu nije značajno. Danas se smatra da je opasniji ovaj drugi oblik ateroskleroze i da je to nestabilan plak, jer ima veći potencijal rupture i nastajanje tromboze (6). Uz sve to postoji još jedna prognostički nepovoljna činjenica: kod mlađih ljudi češće su rupture ovih hemodinamski neznačajnih plakova, jer oni nisu ni imali dovoljno vremena da razviju one koji produkuju značajne stenozu. Kod tih mlađih ljudi, kada dođe do fisure plaka i tromboze na plaku, vrlo brzo dolazi do nekroze miokarda ishranjenog od strane okludirane arterije, za razliku od starih ljudi gde – kada prsne plak koji je godinama predstavljao značajnu stenozu – nekroza miokarda koja nastupa zbog okluzije na takvom plaku je znatno sporija i može da traje 6-12h. Pretpostavlja se da je to zbog ishemijskog prekonicioniranja miokarda za koje su imali vremena stariji, ali ne i mlađi bolesnici. (7).

2.3 Etiopatogeneza i faktori rizika

Medicinska nauka danas još uvek nema potpun odgovor na pitanje zašto dolazi do procesa ateroskleroze, ali kada do nje jednom dođe, zna se da ona napreduje putem fisure i erozija aterosklerotičnog plaka.

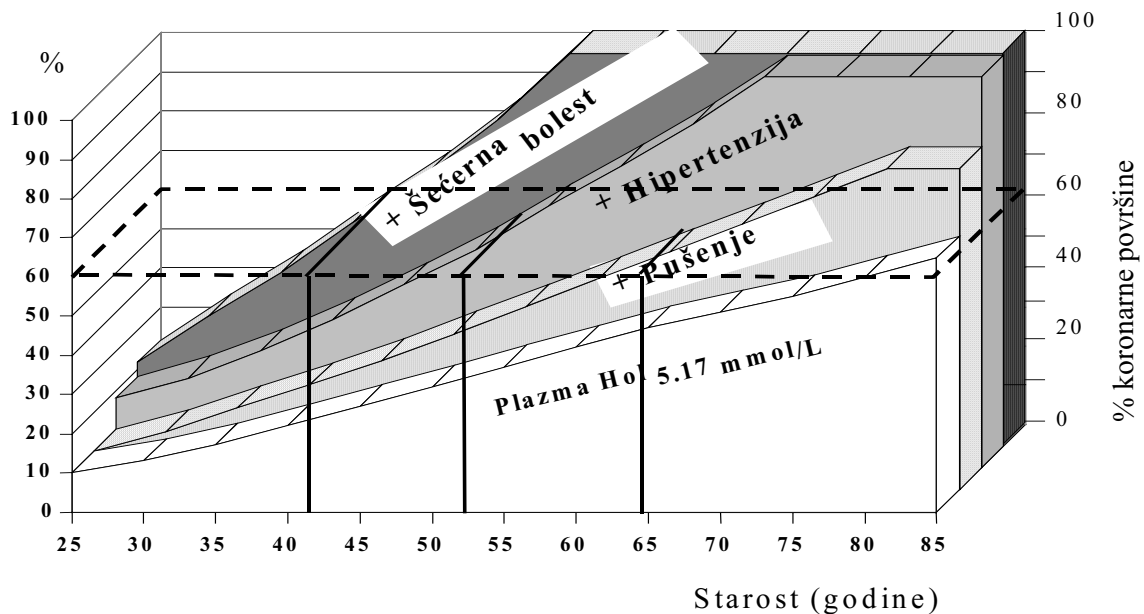
Kada do fisure dođe moguće su tri situacije (Slika 2.5), tj. može da dođe do:

- stvaranja manjeg tromba, kasnije njegove lize i reendotelijalizacije uz izvesno povećanje stenozu, ali i zadebljanja fibrozne kape, što je ekvivalent kliničkoj Slici stabilne angine.
- stvaranja većeg tromba koji je delom intrainimalan, a delom intraluminalan, ali bez totalne opstrukcije što je ekvivalent kliničkoj Slici nestabilne angine; i
- do totalne okluzije koronarne arterije trombom što je ekvivalent akutnom infarktu miokarda (8).



Slika 2.5. Evolucija fisure plaka (6)

Iako se ne zna zašto do procesa ateroskleroze dolazi, zna se da postoje faktori koji predisponiraju osobe koje ih imaju da je dobiju u ranijem životnom dobu. Ateroskleroza ipak pri današnjem stanju medicinske nauke, predstavlja našu neminovnost. Na Slici 2.6. je prikazano da će kod osoba koje nemaju ni jedan od faktora rizika za aterosklozu u njihovoj 85. godini života 60% koronarne arterijske cirkulacije biti prekriveno ateromatoznim plakovima, ali ako su bili pušači to će doživjeti u 65 g., a ako je postojala i hipertenzija u 52. g., a uz to i šećerna bolest tu površinu mogu dostići već u 42 g (9). Cilj je lekara i bolesnika odnosno celokupnog društva da aterosklozu odlože za što starije životno doba. Čuveni američki kardiolog Paul Dudley White je još 1970 g. rekao «da srčano oboljenje pre životnog doba od 80 g. nije moć prirode ili volja Boga, već naša greška», podrazumevajući pod “naša greška” i lekare i bolesnike, i društvo u celini.



Grundy SM *JAMA* 256 (20): 2849-2858, 1986

Slika 2.6. Izračunati efekat faktora rizika za koronarnu bolest (9)

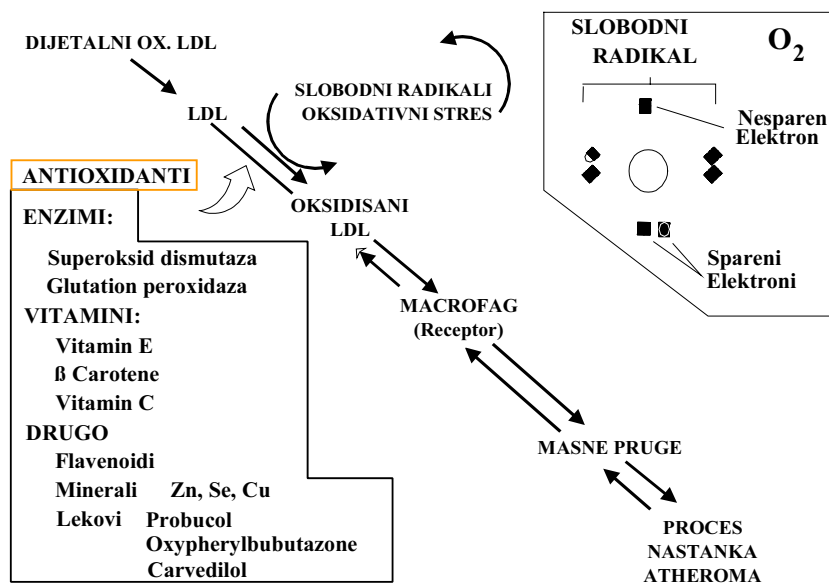
2.3.1 Glavni nezavisni faktori rizika za ishemijsku bolest srca

Nastanak procesa ateroskleroze smo prvo objašnjavali prisustvom sledećih faktora rizika (10):

- pušenje cigareta
- povišen krvni pritisak
- povećani serumski totalni (i LDL) holesterol
- nizak HDL holesterol
- diabetes mellitus
- muškarci starosti >55 god i žene posle menopauze i starosti >65.god.
- starije životno doba

Proces aterogeneze po lipidnoj teoriji koja se u veliko dokazala i primenom antilipidne terapije, naročito statina, započinje sa oksidativnom modifikacijom LDL partikla i njihovom fagocitozom od makrofaga koji se pretvaraju u penaste ćelije. Penaste ćelije izazivaju reakciju glatkih mišićnih ćelija koje se sele iz medije u intimu i iz svog kontraktalnog prelaze u sekretorni oblik, odnosno stvaraju kolagen i elastin, a ovi čine potku fibroznoj kapi plaka. Vidi se iz Slike 2.7. da je taj proces reverzibilan, i to utoliko više ukoliko se krene sa intervencijom na manjem stepenu razvoja ateroksleroze. Konceptualno, ateroksleroza se može usporiti bilo smanjenjem LDL-a, bilo smanjenjem prisustva slobodnih kiseoničnih radikala, odnosno nesporenog elektrona, bilo vezivanjem tog nesporenog elektrona sa antioksidansima ukoliko slobodni kiseonični radikali već postoje. Antioksidansi, kao što je prikazano mogu biti i naši enzimski sistemi, vitamini, neki oligoelementi, kao i neki lekovi. Na žalost, iako bi konceptualno pristup sa antioksidantima trebalo da ima efekta, on se u velikim randomizovanim studijama nije dokazao (11, 12). Najviše dokaza u usporavanju i regresiji procesa ateroksleroze pruženo je u kliničkim studijama gde su upotrebljeni statini koji inače imaju predominantno dejstvo na snižavanje LDL čestica.

Slika 2.7. Aterogeneza, slobodni kiseonični radikali i antioksidansi



2.3.2 Novi faktori rizika za ishemijsku bolest srca

Pošto značajan broj bolesnika sa ishemijskom bolesti srca nije imao zastupljene tzv. glavne nezavisne faktore rizika, u objašnjavanju nastanka ateroskleroze u takvim slučajevima pokušalo se sa uključivanjem i drugih faktora rizika.

Predspoinirajući faktori rizika:

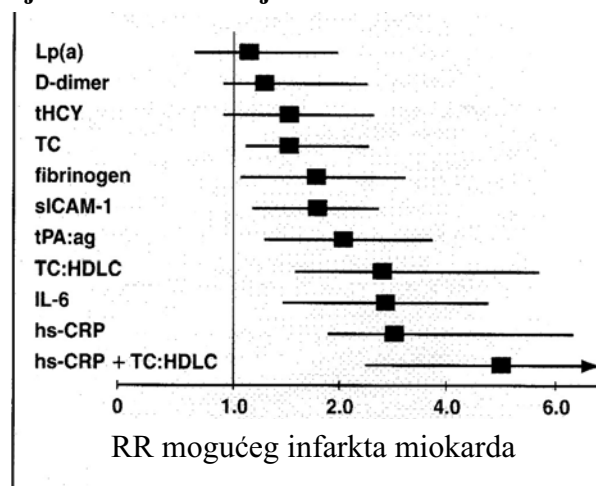
- gojaznost
- abdominalna gojaznost
- mala fizička aktivnost, sedentarni način života
- pozitivna porodična istorija za ishemijsku bolest srca u ranijem životnom dobu (<55 kod muškaraca ; <65 godina kod žena)
- etničke karakteristike
- psihosocijalni faktori

Uslovni faktori rizika:

- povišeni trigliceridi
- povišene male LDL čestice
- povišen homocistein
- povišen lipoprotein Lp (a)
- povišen fibrinogen
- povišeni inflamatorni markeri (C reaktivni protein)

Nalazi da je ateroskleroza češća kod bolesnika koji su bili izloženi pojedinim virusnim, bakterijskim i infekcijama drugim mikroorganizmima, je ponovo oživela tzv. “infektivnu teoriju ateroskleroze”. Nju podržavaju i nalazi povećanih inflamatornih markera kao što su CRP, IL-6, fibrinogen i drugi. Kombinacija (kao što se vidi na Slici 2.8) glavnih nezavisnih faktora rizika (indeks totalnog holesterola i HDL-a) sa novim (hs-CRP) je nosila najveći relativni rizik za nastanak miokardnog infarkta (7). Do sada je završeno 9 studija sa upotrebom antibiotika u lečenju koronarne bolesti, a još nekoliko je u toku. Rezultati ovih studija su protivrečni, i za sada se antibiotici ne preporučuju kao terapija kod ishemijske bolesti srca.

Slika 2.8. Relativni rizik za nastanak infarkta miokarda u odnosu na glavne nezavisne i nove faktore rizika i njihove kombinacije



Literatura

1. Lucarini AR, Picano E, Lattenyi F, Camici P, Marini C, Salvetti A, L'Abbate A. Dipyridamole echocardiography stress testing in hypertensive patients. Target and Tools. *Circulation* 1991; 83 (suppl III): III68-III74.
2. Sary HC: Evolution and progresion of atherosclerotic lesions in coronary arteries in children and zoung adučts. *Atherosclerosis* 1980; 9 (Suppl 1): 19-32.
3. Sary HC: The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first fourthy years of life. *Eur Heart J* 1990; 11 (Suppl E): 3-19
4. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371–1375.
5. Gould LK: *Coronary Artery Stenosis.* Elsevier 1991.
6. Libby P. The Molecular Basis of Acute Coroanry Syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850
7. Swan HJC, Ganz W: Thrombolysis in acute myocardial infarction. U knjizi Sobel BE, Collen D, Grossbard EB. *Tissue plasminogen activator in thrombolytic therapy.* Marcel Dekker Inc. Basel New York 1987, str 57-84
8. Davies C, Thomas AC. Plaque fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden ischeamicdeath, and crescendo angina.. *Br Heart J.*1985; 53(4): 363-373
9. Grundy SM: Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *JAMA* 256 (20): 2849-2858, 1986
10. Ridker PM, Novel risk factors and markers for coronarz arterz disease. *Adv Inter Med,* 2000;;45:391-418
11. The HOPE Study Investigations: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, *N Engl J Med* 2000; 342:145-60
12. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial, *LANCET,* Vol 360, July 6, 2002; 7-22

3. DIJAGNOSTIKA ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

M. Ostojić

3.1. Preporuke za izvođenje dijagnostičko-prognostičkih testova kod bolesnika bez simptoma, ali sa rizikom za nastanak ishemijske bolesti srca

Preporuke za izvođenje dijagnostičko-prognostičkih testova kod bolesnika bez simptoma, ali sa rizikom za nastanak ishemijske bolesti srca manjim od 20% za sledećih 10 godina ili kada se te osobe projektuju na životnu dob od 65 godina, dat je u Tabeli Apendiks 6. Kod ovih osoba treba uraditi standardnu anamnezu i fizički pregled i odrediti hemoglobin, vrednost šećera ujutru pre obroka, i lipidni profil, koji podrazumeva određivanje ukupnog holesterola, triglicerida, a po mogućstvu i HDL-a i izračunatog LDL-a (videti formulu na str 175) - Klasa I.

Kod asimptomatskih bolesnika koji imaju više faktora rizika za oboljevanje od IBS, test opterećenja može da služi kao vodič za davanje lekova koji treba da smanje rizik od oboljevanja (Klasa IIB). Takođe, test se radi kod muškaraca starijih od 40-45 godina i žena starijih od 50-55 godina koji planiraju da krenu sa fizičkom aktivnošću, a imali su sedanterni način života, započinju sa poslom koji može da utiče na opštu bezbednost građana, ili već imaju neku drugu bolest koja ukazuje na povećan rizik od ateroskleroze (periferna vaskularna bolest, hronična bubrežna insuficijencija) – Klasa IIB. Ukoliko se radi o asimptomatičnim dijabetičarima koji žele da započnu sa fizičkim vežbanjem – Klasa IIa. Inače, ako se govori o rutinskom skriningu asimptomatske populacije – Klasa III (1).

Stres-echo se radi kod bolesnika koji imaju promenjen EKG u miru (WPW sindrom, blok leve grane, ugrađen stalni pejsmejker, hipertrofiju leve komore, nakon upotrebe digitalisa, nespecifične ST- i T-promene). Kod bolesnika koji ne mogu da rade stres-test rade se farmakološki testovi (dobutamin, dipiridamol, adenozin). Stres-echo test se preporučuje i kod bolesnika koji imaju nejasan stres EKG test (2).

Ukoliko bolesnici imaju loš akustični prozor, radionuklidne metode imaju prednost u odnosu na stres-echo test i nose klasu kao stres-echo test.

Kod ovih bolesnika se ne preporučuje da se radi Rtg snimak grudnog koša, echo u miru, holter EKG, radionuklidne metode kao prvi test, a ni koronarna angiografija, izuzev ako rezultati prethodnih testova ne budu takvi da predstavlja jaku indikaciju za nju.

Kod bolesnika sa rizikom za nastanak ishemijske bolesti srca >20%, ili je taj rizik i veći ako se njihov profil rizika projektuje na njihovu životnu dob od 65 godina, važe iste preporuke kao i za manje rizične bolesnike, s tim da ovde treba rutinski snimiti EKG u miru, a kod hipertoničara echo u miru radi procene sistolne i dijastolne funkcije leve komore i debljine srčanih zidova. Ova merenja mogu biti od značaja kao bazične vrednosti u dugotrajnom praćenju i pomoći u određivanju optimalne terapije.

Literatura:


1. Gibbons RJ ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing) © 2002 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc., web verzija, www.acc.org/ergo
2. Stewart, J. et al: Echocardiography in Emergency Medicine: A Policy Statement by the American Society of Echocardiography and the American College of Cardiology. JACC Vol. 33, No. 2, 1999 February 1999:586-8)

3.2. Bayes-ov koncept verovatnoće za prisustvo koronarne bolesti: primena Bayesove teoreme u kliničkom odlučivanju

M.Ostojić, P.Mitrović, J.Milosavljević, N.Milić, J.Marinković–Erić

Osnova svakog kliničkog odlučivanja baziranog na primeni neinvazivnih testova za procenu prisustva koronarne bolesti je dijagnostička mogućnost testa da proceni njeno prisustvo, odnosno odsustvo. Ovo se konvencionalno prikazuje senzitivnošću, specifičnošću i prediktivnom vrednošću datog testa. U idealnom slučaju savršenog testa senzitivnost i specifičnost su 100%, a prediktivna vrednost je 100% u slučaju pozitivnog testa i 100% u slučaju negativnog, bez obzira na verovatnoću prisustva bolesti u testiranoj populaciji pre testa. Senzitivnost testa označava njegovu sposobnost da u odnosu na zlatni standard (koronarna angiografija ili IVUS ili autopsija) otkrije bolesnika. Ako je test npr. 75% senzitivan, to znači da je on u 75 od 100 bolesnika bio pravo pozitivan, a u 25 lažno negativan. Specifičnost je sposobnost testa da prepozna zdravog ispitanika u odnosu na zlatni standard. Ako je test npr. 70% specifičan, to znači da je on u 70 zdravih ispitanika bio pravo negativan, a u 30 lažno pozitivan.

Formule za senzitivnost, specifičnost, dijagnostičku tačnost, pozitivnu prediktivnu vrednost testa i negativnu prediktivnu vrednost testa su date na Grafikonu 3.1., Grafikonu 3.2., i Tabeli 3.1.

Grafikon 3.1. – Dijagnostička tačnost testa	
Senzitivnost (Sn) % bolesnika kod kojih bolest postoji koji se mogu otkriti sa pozitivnim testom $PP/(PP+LN)$	
Specifičnost (Sp) % zdravih osoba koje se mogu identifikovati negativnim testom $PN/(PN+LP)$	

PP = pravo pozitivan
 LP = lažno pozitivan
 PN = pravo negativan
 LN = lažno negativan

Senzitivnost i specifičnost predstavljaju bitne karakteristike (Grafikon 3.2) nekog dijagnostičkog testa, kao npr, karakteristike kod parkiranog automobila (Grafikon 3.2.). Međutim, kao što putnici nisu zainteresovani samo za karakteristike parkiranog automobila, već i kako će on da prođe na putu pod npr. različitim vremenskim uslovima, tako i bolesnici nisu zainteresovani za senzitivnost i specifičnost testa već za njegovu prediktivnu vrednost u slučaju da je pozitivan, odnosno negativan. Pozitivna prediktivna vrednost i negativna prediktivna vrednost označavaju performansu testa u zavisnosti od različite prevalencije bolesti u ispitivanoj populaciji, i mogu se uporediti sa automobilom u pokretu (Tabela 3.1.).

Grafikoni 3.3.a i 3.3.b. prikazuju da jedan isti test koji ima senzitivnost 80% i specifičnost od 90% ima ogromnu razliku u pozitivnoj prediktivnoj vrednosti zavisno od prevalencije bolesti.

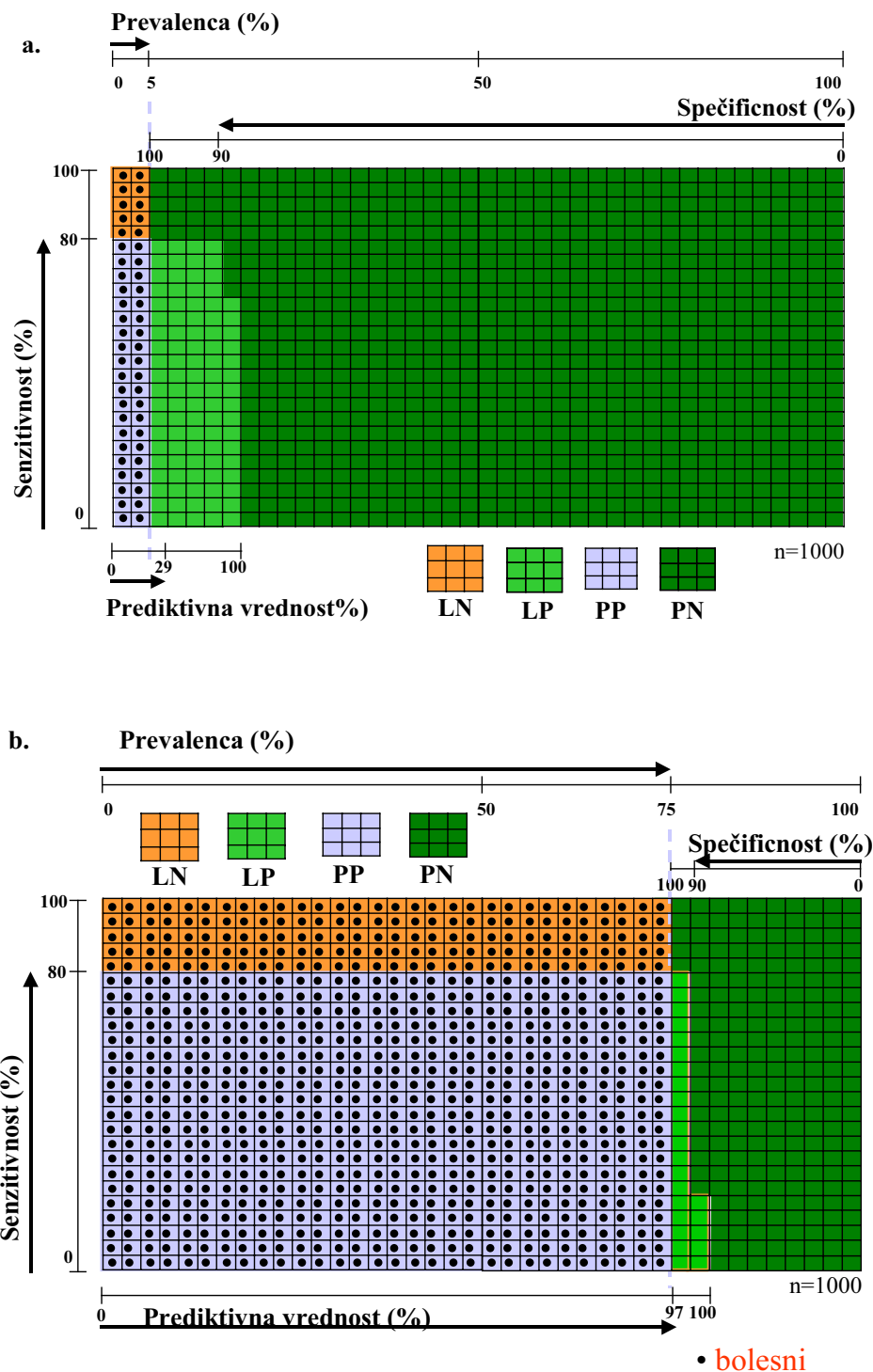
Ako je prevalenca 5%, pozitivna prediktivna vrednost je 29%, a ako je prevalenca 75%, pozitivna prediktivna vrednost je 97%. Znači, ovde se voze ista kola, ali pod različitim uslovima na putu, i zato su performanse različite (1, 2).

	Zlatni standard (koronarna angiografija)			
	+	-		
Test +	PP ^a	LP ^b	$a/(a+b)$	PPV= PP/(PP+LP)
Test -	LN ^c	PN ^d	$d/(c+d)$	NPV= PN/(PN+LN)
	$S_n=a/(a+c)$	$S_p=d/(b+d)$	Svi testirani	
	$S_n=$ PP/(PP+LN)	$S_p=$ PN/(PN+LP)		Dg Acc= (PP+PN)/svi testirani

Grafikon 3.2. Statistički izražene performanse testa

Tabela 3.1.
Prediktivna vrednost testa (post-test verovatnoća)

Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) % bolesnika sa pozitivnim testom koji zaista imaju bolest (verovatnoća da je pozitivan test tačan)	PP/(PP+LP)
Negativna prediktivna vrednost (NPV) % ispitanika sa negativnim testom koji nemaju bolest (verovatnoća da je negativan test tačan)	PN/(PN+LN)



Grafikon 3.3. a (gore) i b (dole) Uticaj učestalosti oboljevanja od neke bolesti u populaciji na prediktivnu vrednost testa u istoj toj populaciji

Međutim, obzirom da neinvazivni testovi za dijagnostikovanje koronarne bolesti nisu savršeni, njihove rezultate treba posmatrati kao verovatnoće prisustva, odnosno odsustva bolesti, koje se dobijaju interakcijom rezultata testa sa prethodnom verovatnoćom prisustva bolesti kod pacijenta pre testa.

Prethodna verovatnoća testa se nalazi iz ranije sprovedenih ispitivanja (3, 4, 5). Primer za to je tablica prisustva koronarne bolesti u odnosu na pol, godine starosti i vrstu simptoma (Tabela 3.2)

Tabela 3.2.
Učestalost bolesti kod simptomatskih bolesnika po godinama polu i tipu bola u grudima

pol starost	Bol nema karakter anginoznog (%)		Atipična angina (%)		Tipična angina (%)	
	muški	žene	muški	žene	muški	žene
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

Gibbons et al, JACC 1999,33:2092
Diamond and Forester/ CASS

U ovom odlučivanju pomaže nam Bayesova teorema koja povezuje prediktivnu vrednost rezultata pozitivnog, odnosno negativnog testa, sa verovatnoćom prisustva bolesti pre testa. Pri tome je potrebno poznavati vrednosti senzitivnosti i specifičnosti primenjenog testa u testiranoj populaciji. Kako bismo najbolje procenili korist primene nekog neinvazivnog testa kod datog pacijenta, odnosno primenili alternativne procedure radi procene prisutva koronarne bolesti, potrebno je u kliničkom odlučivanju primeniti Bayesovu teoremu u dotičnom slučaju pre izvođenja samog testa. Time ćemo postići racionalnost upotrebe resursa, izbeći nepotrebne dijagnostičke testove i procedure i optimizovati proces kliničkog odlučivanja.

Kliničar pri tome, pre svega, treba da izabere test koji je pokazao validnost u velikoj i reprezentativnoj populaciji pacijenata i da poznaje svojstva i validnost dotičnog testa u lokalnoj laboratoriji. Na osnovu poznavanja senzitivnosti i specifičnosti datog testa u dotičnoj populaciji konstruiše se Bayesova kriva raspodele verovatnoće rezultata testa za sve vrednosti verovatnoće bolesti pre testa (odnosno prevalencije bolesti u populaciji).

Pre-test verovatnoća govori o neposrednoj verovatnoći postojanja IBS pre urađenog testa. Nju ne treba mešati sa verovatnoćom nastanka IBS u toku sledećih 10 godina procenjeno preko tablica zasnovanih na postojanju faktora rizika za IBS.

Slika 3.1. Integrisanje kliničkih podataka i rezultata testova

Bayesova teorema

Post-test (PV) verovatnoća zavisi od:

tacnosti testa (Sn, Sp)

pre-test verovatnoće ili prevalencije (Pr)
bolesti (podaci iz literature)

$$PV = \frac{Sn \cdot Pr}{Sn \cdot Pr + (1 - Pr)(1 - Sp)}$$

Sledeći korak je procena prethodne verovatnoće prisustva bolesti pre testa u dotičnog pacijenta, koja se procenjuje inicijalnom evaluacijom. U ovoj proceni od značaja su starost pacijenta, pol, tipičnost, odnosno atipičnost simptoma, kao i prisutvo faktora rizika. Radi preciznije procene prethodne verovatnoće bolesti mogu se koristiti i algorBMLi koji su bazirani na podacima iz EKG-a snimljenog u miru, kao i skorovi, odnosno Tabele, dobijene analizom populaionih epidemioloških studija koronarne bolesti. Ovako procenjena vrednost prisustva koronarne bolesti pre testa nanosi se na x-osu dijagrama (pre-test verovatnoća bolesti). Iz dobijene tačke na x-osi diže se normala do preseka sa krivama Bayesove verovatnoće za slučaj negativnog i pozitivnog ishoda testa (post-test verovatnoća) - Grafikon 3.4. Dijagnostička dobit testa kod dotičnog pacijenta meri se razlikom dobijenih verovatnoća za pozitivan i negativan ishod testa: što je ova razlika veća, to je i test korisniji za kliničko odlučivanje. Iz dijagrama je jasno da je ova dobit najveća u slučaju verovatnoće bolesti pre testa od 50%, odnosno kada je klinička neizvesnost prisutva bolesti najveća. U slučajevima niske, odnosno visoke prethodne verovatnoće prisustva bolesti, to jest u slučaju kada je izvesnost prisustva odnosno odsustva bolesti najveća, dobit od testa je najmanja. Na Grafikonu 3.4 prikazane su performanse ehokardiografskih znakova ishemijske, angine i elektrokardiografskih znakova ishemijske, registrovanih za vreme dobutamin stres ehokardiografskog testa kod bolesnika pre i posle koronarne balon dilatacije. Vidi se da je najveća dijagnostička korist, naročito u regionu pevalence bolesti od 20-80% za ehokardiografske znake ishemijske, jer je tu površina uokvirena krivom za negativan rezultat (donja kriva) i krivom za pozitivan rezultat (gornja kriva) najveća. Takođe se može videti da je površina koju zatvaraju krive EKG-a i angine daleko manja. Na osnovu ovoga, vidi se da je kriterijum izbora u dobutamin ehokardiografiji prisustvo ili odsustvo poremećaja u segmentnoj kinetici leve srčane komore. Razmatranjima dobijenih procenjenih verovatnoća posle testa za pozitivan i negativan ishod testa, odlučićemo se za korisnost primene dotičnog testa kod konkretnog pacijenta, odnosno za primenu alternativnih metoda dijagnostike. U slučaju male dijagnostičke dobiti datog testa možemo primeniti test sa većom mogućnošću diskriminacije bolesti, odnosno boljom dijagnostičkom tačnošću. Ovakav test imaće veću površinu zahvaćenu između kriva verovatnoće za slučaj pozitivnog i negativnog ishoda testa. U slučaju niske verovatnoće prisustva bolesti pre testa i male dobiti na dotičnom testu, kao i na eventualnim alternativnim neinvazivnim testovima, možemo odbaciti dalje testiranje u smislu racionalne obrade i optimizovanog korišćenja resursa. U slučaju visoke verovatnoće bolesti pre testa, možemo se u istom smislu direktno odlučiti za primenu zlatnog standarda, odnosno koronarnu angiografiju kod dotičnog pacijenta, jer iako bi test bio negativan i dalje postoji velika verovatnoća za postojanje ishemijske bolesti srca. Na ovaj način ubrzavamo konačnu dijagnostiku i pacijenta oslobađamo nepotrebnog izlaganja testovima opterećenja i istovremeno se štedi na materijalnim resursima.

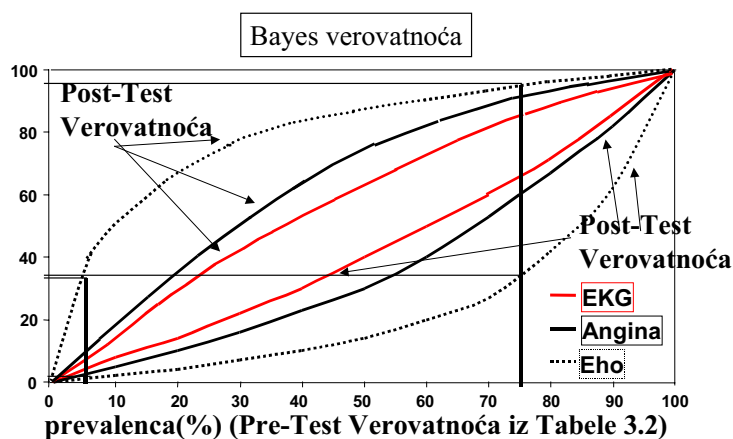
U smislu racionalne obrade i maksimalne uštede u resursima, navodimo algoritam dijagnostike koronarne bolesti zasnovan na Bayesovoj raspodeli verovatnoća:

- Kod svih pacijenata sa prethodnom verovatnoćom koronarne bolesti pre testa većom od 80% uraditi koronarnu angiografiju bez prethodnog neinvazivnog testiranja
- Kod svih pacijenata sa prethodnom verovatnoćom koronarne bolesti manjom od 20% ne raditi ni neinvazivne testove, niti koronarnu angiografiju.
- Kod svih pacijenata sa prethodnom verovatnoćom koronarne bolesti između 20% i 80% uraditi najpre neinvazivni test, a koronarnu angiografiju potom primeniti samo kod onih pacijenata čija je verovatnoća posle testa veća od, ili jednaka 20%.

Zato se u većini današnjih preporuka vodeći računa da se bolesnik ne izlaže nepotrebnim testovima, a i radi uštede materijalnih sredstava, imajući u vidu Bayesovu teorem i raspodelu verovatnoće predlaže:

- Neposredna dijagnostika sa zlatnim standardom, što je kod IBS koronarna arteriografija, kod bolesnika sa pre-test verovatnoćom većom od 80% jer kod njih i kada je test negativan postoji velika šansa da se radi o lažno negativnom testu, odnosno da oni imaju IBS
- Neinvazivni testovi kod bolesnika sa srednjom pre test verovatnoćom (20–80%) jer je u tom opsegu pre-test i post-test verovatnoće pri negativnom testu mala šansa da bolesnik ima IBS te je koronarna arteriografija obično nepotrebna. S druge strane, ako je test pozitivan onda postoji indikacija za koronarnu arteriografiju jer je mala post-test verovatnoća da bolesnik nema IBS. Smatra se da post-test verovatnoća veća od 20% predstavlja indikaciju za koronarnu arteriografiju
- Kod bolesnika sa pretetst verovatnoćom manjom od 20% obično nisu indikovani neinvazivni testovi, zato što u tom delu distribucije pre-test i post-test krivi verovatnoće postoji velika šansa da bolesnik nema IBS čak iako mu je test pozitivan

Grafikon 3.4 Dobutaminski test nakon balon dilatacije
dijagnostički doprinos Eha - EKGa - Angine



Donje tri krive su negativni, a gornjetri krive su pozitivni rezultati

Kod bolesnika koji imaju suspektanu stabilnu anginu pectoris sa **malom pre-test verovatnoćom**, uzimajući anamnezu i radeći fizikalni pregled, EKG u miru i laboratorijske analize (glikemija, lipidi, hemoglobin), svrstavamo bolesnika u odnosu na dugoročni rizik za nastanak ishemijske bolesti srca prema tablicama Evropskog udruženja kardiologa. Ukoliko postoje faktori rizika, oni se koriguju kao što je navedeno u daljem tekstu (poglavlje 6). Što se tiče drugih neinvazivnih dijagnostičkih testova za ishemijsku miokarda, oni se ne preporučuju izuzev ako bolesnik ne planira da počne da se bavi fizičkom aktivnošću, a spada u neke od kategorija kao što je navedeno u poglavlju 3.1. Diferencijalno dijagnostički potrebno je razmotriti mogućnost etiološke povezanosti bola u grudima sa vansrčanim bolestima (videti "Preporuke za preventivne dijagnostičke i terapijske postupke kod bolesnika sa bolom u grudima"). U izuzetnim slučajevima, kada se radi o osobama koje se bave poslom koji može da utiče na opštu bezbednost građana (piloti, vozači velikih autobusa), koronarna angiografija spada u klasu IIa. Kod bolesnika sa ponavljanim hospitalizacijama zbog bola u grudima koji imaju abnormalan (ali ne visokorizičan) ili dvosmislen, nejasan nalaz pri neinvazivnom testiranju, a

radi definitivne potvrde ili isključivanja koronarne bolesti kao uzroka tegoba, koronarna angiografija spada u klasu IIb. Ukoliko se pak neinvazivnim testiranjem, koje je rađeno zbog ev. započinjanja rekreativnih fizičkih aktivnosti itd, dobije visokorizičan nalaz, koronarna angiografija spada u klasu I.

Kod bolesnika sa sumnjom na stabilnu anginu i **umerenom pre-test verovatnoćom**, neinvazivni testovi provokacije miokardne ishemije spadaju u klasu I, s tim da prednost ima stresna elektrokardiografija koja je ekonomski opravdanija, a stresnoj ehokardiorafiji se daje prednost u odnosu na stres-EKG test kod bolesnika koji na EKG-u u miru imaju jednu od sledećih promena: WPW sindrom, blok leve grane, ugrađen stalni pesmejker, depresija segmenta ST, hipertrofiju leve komore, promene zbog upotrebe digitalisa. Kod bolesnika koji ne mogu da rade stres test iz bilo kog razloga, rade se farmakološki stres testovi sa ultrazvukom (dobutamin, dipiridamol, adenosin). Stres-eho test se preporučuje i kod bolesnika koji imaju nejasan stres-EKG test – Klasa I. Kod bolesnika sa WPW sindromom, blokom leve grane, hipertrofijom leve komore, itd, a imaju loš akustični prozor, radionuklidne metode imaju prednost u odnosu na stres-eho test i nose klasu kao stres eho – Klasa I. U ovoj grupi bolesnika sa umerenom pre-test verovatnoćom, najveća je dobit koju daje postignuti pozitivan ili negativan rezultat, kao što se vidi iz Grafikonu 3.4.

Holter monitoring se radi kod bolesnika sa bolom u grudima ili preoperativno, a koji nisu u stanju da izvedu test fizičkim opterećenjem iz bilo kog razloga (IIb). Kod bolesnika koji su u stanju da urade test fizičkim opterećenjem ili u rutinskoj proceni bola u grudima – Klasa III.

Kod bolesnika sa sumnjom na stabilnu anginu i **velikom pre-test verovatnoćom** za postojanje IBS, radi se odmah koronarna angiografija (Klasa I), a ne testovi, jer i kad se dobiju negativni testovi, verovatnoća da se radi o lažno negativnom rezultatu, je velika (4, 5), odnosno i dalje postoji velika verovatnoća postojanja IBS kao što je dato na primeru na Grafiku 3.4.

Literatura:

1. Marinković J. Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2001.
2. Saunders B.D, Trapp R.G: Basic and clinical biostatistic, Appleton-Lange, 1999
3. Diamond and Forester/ Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med 1979;300:1350-8 . Colton T: Statistics in medicine. Little Brown and Co, 1984ISBN 0-316-152-49-8/C.
4. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). JACC 1999;33:2092-197.
5. Gibbons RJ et al, ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing), Web version, www.acc.org/exercise

3.3. Stabilna angina pectoris

Stabilna angina pectoris je klinički sindrom za koji je karakterističan bol u grudima (ili nelagodnost u grudima) prouzrokovan ishemijskom miokarda, ali bez njegove nekroze izazvan fizičkim naporom ili emocionalnim stresom (1,2). Bol prolazi posle nekoliko minuta odmora (3) ili NTG-a datog sublingvalno. Anginozni bol najčešće označava aterosklerotsko oštećenje koronarnih arterija, ali se može javiti i kod bolesnika sa aortnom stenozom, hipertrofičnom kardiomiopatijom ili hipertenzijom (obično u 2 ili 3. stadijumu) bez oštećenja koronarnih arterija (2).

3.3.1. Anamneza (angina je simptom, a ne dijagnoza) – (3)

S. Dimković, V. Vukčević, M. Ostojić

Pri uzimanju anamnestičkih podataka o bolu u grudima najvažnije je razlučiti da li se radi o bolu kardijalnog ili nekardijalnog porekla. Detaljan opis bola podrazumeva 7 karakteristika: lokalizaciju, kvalitet, trajanje, učestalost, širenje, faktore koji ga provociraju i faktore koji dovode do njegovog prestanka.

Tipična klinička slika podrazumeva bol iza grudne kosti (obično srednja i donja trećina) u vidu pritiska, stezanja, osećaja težine u grudima ili pečenja sa širenjem u levo i desno rame, ruke, vrat, vilice ili interskapularno. Bol je skoro uvek tup, retko probadajući, i ne zavisi od položaja tela ili respiracija. Provociraju ga napor, emocionalni stres, hladnoća, obilan obrok (1). Bol se postepeno pojačava sa povećanjem napora tj. ima karakteristike krešenda. Pacijenti često mogu da vam sa sigurnošću kažu koji stepen napora izaziva bol (**angina sa fiksnim pragom**) i kod ovih bolesnika dominiraju fiksne aterosklerotske promene. Druga grupa pacijenata ima bolove pri različitim nivoima napora ili stresa tako da to opisuju kao periode "dobrih dana" i "loših dana" (**angina sa varijabilnim pragom nastanka**) i rezultat je kombinacije fiksne lezije i dinamičke vazokonstrukcije koronarnih arterija (1,4). Obično traje nekoliko minuta (retko preko 10 minuta).

Atipična klinička slika podrazumeva ekvivalentne anginoznog bola u vidu: gušenja ili nedostatka vazduha u naporu, izolovanog stezanja u grlu, osećaj težine u jednoj ruci, podrigivanja (starije osobe) ili pak bolova koji mogu da imitiraju druga oboljenja (gastroezofagealni refluks, bolesti koštano-zglobnog sistema kao Tietze-ov kostosternalni sindrom ili cervikalni radikulitis, akutni pericarditis, bilijarna kolika) – (4). Radi boljeg i preciznijeg ocenjivanja težine anginoznih bolova na osnovu anamnestičkih podataka, *Kanadsko kardiovaskularno udruženje (CCS - Canadian Cardiovascular Society)* je dalo sledeću klasifikaciju angine pectoris (5):

Klasa I	uobičajena fizička aktivnost ne izaziva bol (šetnja, penjanje uz stepenice)
Klasa II	lako ograničenje uobičajene aktivnosti dovodi do bola (šetnja ili penjanje uz stepenice, hod uzbrdo, bol posle obroka, na hladnoću, vetar, zbog emocionalnih stresova)
Klasa III	mala fizička aktivnost dovodi do bola (šetnja po ravnom, penjanje uz stepenice)
Klasa IV	nemogućnost da se izvrši bilo koja fizička aktivnost bez bola (bolovi mogu biti prisutni i u miru)

Prilikom uzimanja **anamneze** kod bolesnika sa bolom u grudima, trebalo bi da se obrati pažnja na sledeće podatke iz lične anamneze: zanimanje, preležane ranije infarkte miokarda, operacija aortokoronarnog bypass-a, faktore rizika (pušenje, hipertenzija, diabetes, unos alkohola, gojaznost), lekove koje uzima.

Takođe, treba obratiti pažnju na: simptome i znake dekompenzacije srca; poremećaje srčanog ritma i intermitentne klaudikacije.

Porodična anamneza: da li neko boluje ili je bolovao od IBS, hipertenzije, hiperlipidemije ili dijabetesa? Ako je neko bolovao da li se bolest javila pre 55 godine kod muškaraca, a kod žena pre 65. godine. Da li je u porodici bilo naprasne smrti?

3.3.2. Fizikalni nalaz

S.Dimković, V.Vukčević, M.Ostojić, B.Parapid

Uopšteno, fizikalni pregled u stabilnoj angini pectoris nije od većeg značaja jer je često potpuno normalan. Treba pokušati da se fizikalni pregled uradi za vreme bola ili neposredno po napadu (1,3,6). Kod pacijenata sa sumnjom na IBS treba rutinski obratiti pažnju (i tražiti) na sledeće znake (1) :

- kornealni arcus,
- ksantelazme ili ksantome,
- gojaznost (telesna težina, obim struka i kukova),
- povišene vrednosti krvnog pritiska,
- auskultacija i palpacija karotidnih arterija (šum nad karotidnim arterijama),
- slabije pulzacije ili šum nad perifernim arterijama,
- znake dijabetske polineuropatije (neurolog) ili angiopatije,
- aterosklerotske promene arterija očnog dna kod hipertenzije i dijabetesa.

Auskultacijom na srcu ponekad može da se nađe sistolni e젝cioni šum nad aortnim ušćem (oko 2/3 bolesnika sa aortnom stenozom ima anginu, a samo 1/2 ovih bolesnika ima udruženu opstruktivnu ishemijsku bolest srca) - (7). U epizodi bola može doći do tranzitorne sistolne disfunkcije leve komore što se manifestuje blagom mitralnom regurgitacijom (disfunkcija papilarnih mišića), paradoksalnim udvajanjem II tona ili pojavom III i IV srčanog tona. Moguća je pojava i tranzitornih kasnoinspirijumskih pukota obostrano bazalno, zbog povećanja endijastolnog pritiska u levoj komori zbog razvoja njene disfunkcije (1).

Neinvazivna dijagnostika

3.3.3. EKG u miru

Iako se smatra da je EKG najpouzdanija metoda u proceni ishemijske bolesti srca EKG u miru ima malu senzitivnost i specifičnost u potvrdi ishemijske bolesti srca (IBS).

Svim pacijentima koji imaju bol u grudima treba uraditi EKG u miru (van epizode bola i ako je moguće u napadu bola) – (1,3,6,8).

Treba uraditi standardi EKG sa 12 odvoda (a po potrebi i ekstra odvode: V_7 , V_8 , desni odvodi, visoki prekordijalni odvodi). Ne preporučuje se snimanje samo standardnih bipolarnih ili samo prekordijalnih dovoda (3,6). EKG se, inače, snima u ležećem položaju sa bipolarnim elektrodama postavljenim na distalnim trećinama ruku i nogu.

Neophodno je istaći da normalan EKG–nalaz ne isključuje postojanje IBS jer oko 50% bolesnika sa stabilnom anginom pectoris ima normalan EKG u miru (3,6). Nemaju čak ni svi bolesnici promene na EKG-u čak i za vreme bola. Sa druge strane, patološki nalaz na EKG-u upućuje i podržava kliničku dijagnozu IBS (3). Na EKG-u u miru treba obratiti pažnju na: *poremećaje srčanog ritma i provođenja*, kao što su bolest sinusnog čvora (tahikardno-bradikarni sindrom, atrijska fibrilacija), kompletan blok leve grane, prednji levi hemiblok, AV blokovi 2 i 3 stepena (6). VES takođe imaju malu senzitivnost i specifičnost, ali pojava VES od 3-5 stepena po Lown-ovoj skali (Tabela 3.2) ili prematurni indeks (PI) manji od 1 (naročito $PI < 0.85$) povećavaju verovatnoću postojanja IBS (9)*; *patološki Q zubac* kao znak starog, preležanog infarkta sa velikom verovatnoćom ukazuje na postojanje IBS kod onih bolesnika koji anamnestički imaju anginozne bolove; patološki Q zubac ima veliku specifičnost (zdrave osobe nemaju patološki Q zubac), ali malu senzitivnost (bolesnici sa postinfarktnim oziljkom često nemaju patološki Q zubac na EKG-u) - (8,10,10a). *Direktni i indirektni znaci hipertrofije leve komore (HLK)* nisu pouzdan parametar za postavljanje dijagnoze stabilne AP, ali predstavljaju loš prognostički znak ako su pridruženi stabilnoj angini pectoris.

Tabela 3.2. Lown-ova skala kriterijuma ventrikularnih ekstrasistola

Stepen	Karakteristike VES
Stepen 1	Pojedinačne VES (<1 VES/min)
Stepen 2	Učestale monofokalne VES >1 VES/min > 30 VES/h
Stepen 3	Multifokalne VES
Stepen 4	Parovi VES Tripleti ili salve VES
Stepen 5	R/T fenomen, $PI < 0.85$

*Prematurni indeks predstavlja odnos između tzv. dužine kuplung intervala (*l-coup*) izraženog u msec i Q-T vremena takođe u ms normalnog srčanog udara koji prethodi VES. Kuplung interval je rastojanje od vrha R zubca normalnog QRS kompleksa koji prethodi VES-u do vrha QRS kompleksa VES-a koja sledi. $PI = l-coup (msec) / Q-T (msec)$

Promene u ST-T segmentu se smatraju ne samo najboljim pokazateljem ishemijske miokarda već i dobro koreliraju sa težinom bolesti, patoanatomskim substratom IBS (jedno/višesudovna bolest) i prisustvom disfunkcije LK (3). Čak i kod asimptomatskih bolesnika ST-T promene su

praćene 2- 10 puta većim rizikom od nastanka IBS nego kod onih sa normalnim EKG nalazom u miru. Elevacija ili depresije ST- segmenta horizontalnog ili nishodnog tipa i/ili negativan, simetričan T- talas se smatraju karakterističnim promenama.

Lekar opšte medicine bi trebalo da zna da razlikuje normalan od patološkog EKG-a.

EKG ostaje i dalje postupak prvog izbora kod svih bolesnika sa bolom u grudima, sinkopama ili vrtoglavicom (1, 6, 8).

EKG se može koristiti u dijagnostičke svrhe ili u proceni stanja (sa i bez terapije) kod bolesnika sa već poznatim oblikom kardiovaskularnih bolesti (ishemijska bolest srca, aritmije) za koje se zna da dovode do EKG promena.

Ako se radi o pacijentima sa već verifikovanom ishemijskom bolešću srca, onda EKG u miru treba raditi pri svakoj kontroli bolesnika kod nadležnog lekara ili kardiologa.

Svaki EKG koji pokazuje patološke promene zahteva dalju evaluaciju i istraživanje (3). Patološki EKG , takođe, identifikuje pacijenta sa većim rizikom.

Preporučuje se da se EKG u miru (sa 12 odvoda) uradi kod svih bolesnika koji imaju bol u grudima koji kod lekara budi sumnju da se radi o anginoznom bolu na osnovu anamnestičkih podataka (3)

EKG u miru (12 odvoda) treba da se radi kod lekara na svim nivoima zdravstvene zaštite, a prvenstveno kod lekara opšte medicine.

Preporuke za snimanje EKG-a (6)

Klasa I

1. EKG u miru van bola svim onim bolesnicima koji u anamnezi imaju bol u grudima za koji postoji makar i mala sumnja na srčano poreklo bola. (nivo dokaza: B)
2. EKG u miru za vreme epizode bola u grudima. (nivo dokaza: B)
3. Svim bolesnicima sa dokazanom ishemijskom bolešću srca.

Klasa IIa:

Niko.

Klasa IIb

Niko

Klasa III:

Bol za koji smo sigurni da je mišićno-skeletnog porekla. (nivo dokaza: C)

3.3.4. Laboratorijske analize

Preporuke za inicijalne laboratorijske analize krvi kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris

Klasa I

1. hemoglobin (Hgb) i eritrocite (Er), SE u krvi (anemija kao diferencijalno dijagnostički problem). (nivo dokaza: C)
2. glukoza našte(nivo dokaza: C)
3. lipidni status po mogućstvu našte: ukupni holesterol; HDL-holesterol; trigliceride. (LDL-holesterol izračunati) (Ukoliko su trigliceridi <4.0 mmol/l, vrednosti holesterola i frakcija se uzimaju kao tačne, iako je krv uzimana posle obroka bolesnika) (nivo dokaza: C)

3.3.5. Rentgen pluća i srca

J.Šaponjski, V.Vukčević

Iako uloga teleradiografije pluća i srca u dijagnostici stabilne angine pectoris nije sasvim utvrđena, predlažemo rutinski Rtg pluća i srca naročito ako se auskultatornim nalazom otkrije šum. U tom slučaju u pored P-A snimka treba uraditi i levi profilni snimak.

Preporuke za Rtg pluća i srca su sledeće (6)

Klasa I

1. Svim onim pacijentima sa simptomima i znacima zaštojne srčane insuficijencije, valvularnim srčanim manama (prisustvo šuma), bolestima perikarda. (nivo dokaza: B)
2. Sumnja na disekciju aorte kod stabilnih, vitalno nekompromitovanih bolesnika. (nivo dokaza: B)

KlasaIIa

Kod bolesnika sa znacima i simptomima plućne bolesti. (nivo dokaza: B)

Klasa IIb

Kod bolesnika koji nisu uključeni u Klasu I, Klasu II i Klasu III. (nivo dokaza: C)

Klasa III

Sumnja na disekantnu aneurizmu aorte sa znacima vitalne ugroženosti (gde se smatra da je informacija koja se dobija suviše mala u odnosu na gubitak vremena i da je bolje da se to vreme potroši da bi se uradio transezofagusni ili bar transtoraklni ehokardiografski pregled). (nivo dokaza: B)

3.3.6. 24h Holter monitoring EKG-a (Ambulatorni EKG=AEKG)

S.Dimković, V.Vukčević, M.Ostojić

AEKG se sve više koristi radi identifikacije rizika od nastanka aritmija kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca, kako simptomatskih, tako i asimptomatskih (18). Ambulatornim EKG-om je dokazano da bolesnici sa IBS imaju veliki broj epizoda asimptomatskih (silent) ishemijskih.

Procene o dijagnostičkoj i prognostičkoj vrednosti AEKG-a u stabilnoj AP su kontroverzne, ali se proporučuje tek kao alternativni test posle testa opterećenja.

Preporuke za AEKG u detekciji ishemijske (11)

Klasa I

Niko.

Klasa IIa

Bolesnici sa suspektnom Prinzmetal-ovom anginom. (nivo dokaza: B)

Klasa IIb

1. Evaluacija bolesnika sa bolom u grudima koji ne mogu da izvedu test fizičkim opterećenjem.
2. Preoperativna evaluacija za vaskularnu hirurgiju bolesnika koji ne mogu da izvedu test fizičkim opterećenjem.
3. Bolesnici sa verifikovanom ishemijskom bolešću srca i atipičnim bolovima u grudima.

Klasa III

1. Inicijalna evaluacija bolesnika sa bolom u grudima koji mogu da izvedu test fizičkim opterećenjem.
2. Rutinski skrining asimptomatskih bolesnika.

Kao što se vidi, uloga AEKG u dijagnostici i praćenju bolesnika sa anginom pectoris je jako ograničena, tako da je neopravdano zloupotrebljavati tu metodu u ovoj indikaciji radi komercijalizacije.

3.3.7. EKG pri fizičkom opterećenju - test opterećenja (ETT)

Test opterećenja je već decenijama dobro uhodana i klinički prihvaćena metoda koja se radi kod bolesnika sa sumnjom na ishemijsku bolest srca ili pak kod bolesnika sa već postavljenom dijagnozom IBS. Ovim testom može se otkriti ishemijska bolest srca tek kada je aterosklerozom zahvaćeno više od $\frac{3}{4}$ poprečnog preseka koronarne arterije (Slika 2.2). Radi se na ergobiciklu ili pokretnoj traci (treadmill-u) po standardizovanim protokolima (1).

Testovi opterećenja se rade u svrhu postavljanja dijagnoze kada je ona nepoznata, ili u svrhu određivanja prognoze kada je dijagnoza ishemijske bolesti srca već jednom postavljena (12).

Dijagnostički test opterećenja se izvodi radi postavljanja dijagnoze ishemijske bolesti srca. Svim ispitanicima bi trebalo isključiti digoxin, beta blokatore, antagoniste kalcijuma, nitrate, najmanje 24h (optimalno 48h) pre izvođenja testa (pod uslovom da isključenje ovih lekova ne alterira zdravstveno stanje pacijenta). Beta blokatore bi trebalo isključiti postepeno (13).

Prognostički test se izvodi u cilju procene terapijskog efekta medikamentozne ili hirurške terapije te isključenje lekova nije potrebno (3).

Senzitivnost odgovora ST–depresije u toku testa opterećenja raste sa starošću bolesnika, težinom IBS, stepenom opterećenja i sa dubinom depresije (1).

Prediktivna dijagnostička vrednost testa je 90%, ako se jave tipični anginozni bolovi u toku testa uz pojavu nishodne ili horizontalne depresije ST-segmenta od 1mm. ST-depresija od 2mm ili više i uz atipične bolove ima prediktivnu vrednost skoro 100% i ukazuje na ozbiljan i podmakli stadijum IBS. Ako bolesnik ima atipične tegobe, a na EKG-u se verifikuje depresija ST-segmenta od 1mm, senzitivnost testa je oko 70% (1).

Preporuke za izvođenje testa opterećenja sa EKG-om (isključuje se stress-echo i talijum scintigrafija) radi postavljanje dijagnoze IBS su sledeće (6):

Klasa I

Kod bolesnika sa srednjom pre-test verovatnoćom za postojanje IBS (videti Bayes-ovu teorem, Poglavlje 3.2). Ovo podrazumeva sve one bolesnike određene godinama, polom, ili simptomima, uključujući i one koji imaju kompletan blok desne grane ili ST–depresiju <1mm u miru. Bolesnici koji predstavljaju izuzetak, notirani su u Klasama B i C. (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

bolesnici sa suspektom vazospastičnom anginom. (nivo dokaza: C)

Klasa IIb

1. Kod bolesnika sa visokom pre-test verovatnoćom za IBS određeno prema polu, godinama i simptomima. (nivo dokaza: A)
2. Kod pacijenata sa niskom pre-test verovatnoćom za nastanka IBS određeno prema godinama, polu i simptomima. (nivo dokaza: A)
3. Kod bolesnika koji uzimaju digoxin, a čiji EKG pokazuje ST–depresiju <1mm. (nivo dokaza: A)
4. Kod bolesnika sa EKG kriterijumom za hipertrofiju leve komore i sa ST–depresijom <1mm. (nivo dokaza: A)

Klasa III

1. Kod bolesnika koji imaju sledeće EKG promene. (nivo dokaza: B):
 - a. sindrom preekscitacije (WPW)
 - b. kod bolesnika sa implantiranim PM i normalnom ventrikularnom kapturom
 - c. kod bolesnika koji imaju u miru, pre testa, verifikovanu ST–depresiju >1mm;
 - d. kod bolesnika sa kompletnim blokom leve grane.
2. Kod bolesnika sa postavljenom dijagnozom IBS (na osnovu dokumentacije o ranijem IM, prisustva znakova ožiljka na EKG-u ; koronarografija). (nivo dokaza: B)

Preporuke za ergometrijski test nakon revaskularizacije miokarda

Klasa I

Evaluacija bolesnika sa ponavljanim simptomima sugestivnim za ishemiju miokarda nakon revaskularizacije.

Klasa IIa

Po otpustu radi davanja saveta o nivou fizičke aktivnosti i/ili intenzitetu napora tokom rehabilitacije kod bolesnika koji su bili podvrgnuti revaskularizaciji miokarda.

Klasa IIb

Detekcija restenoze kod selekcionisanih, visokorizičnih asimptomatskih bolesnika u prvih 12 meseci nakon urađene perkutane transluminalne koronarne angioplastike sa ili bez ugradnje stenta, nakon hirurške revaskularizacije miokarda ili u evaluaciji asimptomatskih bolesnika.

Klasa III:

1. U svrhu lokalizovanja zone ishemije da bi se odredilo mesto na kome će u proceduri revaskularizacije da se interveniše (što je Klasa I za stres-eho test).
2. Rutinski periodični testovi kod asimptomatičnih bolesnika nakon interventne ili hirurške revaskularizacije miokarda.

Što se tiče samog izvođenja testa postoje izvesna ograničenja koja su navedena u vidu apsolutnih i relativnih kontraindikacija (14,14a).

Apsolutne kontraindikacije za izvođenje testa opterećenja

- AIM unutar 2 dana
- nestabilna angina koja nije mogla da se stabilizuje medikamentnom terapijom
- po život opasne aritmije koje izazivaju simptome ili kompromitiju hemodinamiku
- simptomi i znaci zaštojne srčane insuficijencije
- akutni miokarditis i perikarditis
- infektivni endokarditis (9)
- kritična aortna stenoza
- teška HOCM
- akutna plućna embolija ili infarkt pluća
- disekcija aorte
- akutne sistemske bolesti u fazi febrilnosti (grip, bronhitis, itd.)

Relativne kontraindikacije za izvođenje testa opterećenja:

- *stenozna glavna stabla leve koronarne arterije*
- *umerena aortna stenozna*
- *elektrolitni disbalans (hiper i hipokalijemija)*
- *nekontrolisana hipertenzija (vrednosti TA > 220/120mmHg)*
- *HOCM*
- *tahiaritmije i bradiaritmije*
- *AV blok 2 i 3 stepena*
- *mentalna ili fizička nesposobnost ispitanika da uradi test*

Test treba raditi bar do postizanja submaksimalne srčane frekvence koja je data za starosnu dob, pol i telesnu težinu, a ako je to moguće i do maksimalne frekvence. Dijagnostička vrednosti testa je utoliko veća ukoliko se postigne veći dupli proizvod (proizvod srčane frekvence i krvnog pritiska). U principu se smatra da ukoliko se test ne prekine ranije zbog znakova ishemije ili nekog drugog razloga, test se može shvatati kao adekvatan ako je postignuto 85% od maksimalne srčane frekvence. Maksimalna srčana frekvencija se brzo može odrediti po formuli: 220 - godine starosti. U toku testa prate se redovno sledeći parametri: *simptomi, vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvence uz stalni EKG monitoring* prvenstveno radi praćenja poremećaja srčanog ritma i/ili ST–denivelacije

Test treba prekinuti (14,14a):

- *kada je postignuta submaksimalna, ili još bolje maksimalna srčana frekvencija;*
- *tehničke nemogućnosti da se prati monitoring EKG-a ili krvnog pritiska*
- *zbog nemogućnosti pacijenta da nastavi test zbog izrazitog umora, gušenja, klaudikacija ili njegove želje da prekine test;*
- *pojave sinkopa, vrtoglavice, ataksije;*
- *pojave umerenog ili jakog anginoznog bola (3/4 stepena);*
- *pojave bola koji se pojačava (krešendo);*
- *pojave cijanoze ili bledila (znaci loše perfuzije);*
- *pojave horizontalne ili nishodne ST-depresije jednake ili >3mm ili promene osovine srca;*
- *pojave ST-elevacije jednake ili >od 1mm u odvodu bez Q zupca (ne računaju se V₁ i aVR)*
- *pojave VT ili SVT, multifokalnih VES, tripleta VES, bradiaritmije, pojave AV bloka;*
- *pojave akutnog bloka grane koji ne može da se razlikuje od VT;*
- *hipertenzivne reakcije;*
- *pada SP za više od 10mmHg u odnosu na bazne vrednosti uz druge znake ishemije miokarda ili bez znakova ishemije miokarda;*

Test opterećenja se smatra niskorizičnom procedurom. Ipak, izvestan rizik za pojavu ozbiljnih komplikacija postoji, i ona se kreće od 2–4 na 1000 testova. Smrtni ishod se javlja u 1–5 na 10000 testova (15). Zbog toga, **bolesnik treba da potpiše saglasnost** za izvođenje testa opterećenjem, i taj pristanak predstavlja medikolegalni dokument. Pre potpisivanja saglasnosti, svakom bolesniku treba objasniti koristi od testa opterećenjem i moguće minimalne rizike.

Interpretacija testa opterećenja

Pri interpretaciji testa mora se voditi računa o 4 elementa:

- simptomima koji se javljaju u toku testa;
- toleranciji na napor;
- hemodinamskom odgovoru (krvni pritisak i srčana frekvenca) i
- EKG promenama.

Integralno praćenje svih parametara povećava validnost testa. Ipak, kao glavni kriterijum za pozitivnost testa služe EKG promene. Najčešća promena na EKG-u koja se zapaža kod bolesnika sa pozitivnim testom je horizontalna ili nishodna ST-depresija jednaka ili $>1\text{mm}$ u trajanju od 60-80ms od tačke J (tj. 1.5-2 kvadratića na EKG traci), najmanje u tri sukcesivna QRS kompleksa. Ove promene se smatraju patološkim bilo da se jave za vreme testa ili posle njega tj. u neposrednom oporavku. ST-depresija predstavlja subendokardijalnu ishemiju (6). ST-elevacija se ređe viđa u toku testa opterećenja, a ako se pojavi označava transmuralnu ishemiju. Ona se smatra patološkom, ako se pojavi sa istim karakteristikama kao i depresija ST segmenta ($>1\text{mm}$, traje duže od 60-80ms) u bilo kom odvodu osim aVR i V_1 . Ako se pojavi u odvodu sa Q-zupcem objašnjenja su kontroverzna, ali najveći broj autora smatra je nesignifikantnom.

Prognostički značaj testa koji se radi kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris može se izvršiti na osnovu dva kriterijuma:

- promena na EKG-u u toku testa (16,17)
- tzv. Duke-ovim prognostičkim skorom na pokretnoj traci (18, 14a)

Po oba kriterijuma bolesnici se mogu podeliti u 3 grupe: kao pacijenti sa malim, srednjim ili visokim rizikom. Ako se kao kriterijum uzmu EKG promene, onda u grupu pacijenata sa malim rizikom spadaju oni koji u toku testa nisu imali depresiju ST-segmenta, a mogli su da postignu treći ili viši nivo opterećenja. U grupu pacijenata sa srednjim rizikom spadaju oni koji su imali u toku testa depresiju ST-segmenta od 1 do 2mm, a postigli su najmanje drugi ili viši stepen opterećenja. Pacijenti sa visokim rizikom su oni koji su u toku testa imali horizontalnu ili nishodnu depresiju segmenta $ST \geq 2\text{mm}$ uz postignut najviše drugi nivo opterećenja. Duke-ov prognostički skor podrazumeva da niskorizični pacijenti imaju skor $\geq +5$ (18). Bolesnici sa umerenim rizikom imaju skor od -10 do $+4$, a visokorizični pacijenti imaju skor koji je manji od -11 . Duke-ov prognostički skor (DPS) se određuje na osnovu formule:

$DPS = \text{trajanje testa (minuti po Bruce-u)} - (5 \times \text{devijacija ST u mm}) - (4 \times \text{angina na testu})$

Angina na testu (0- bez angine; 1- nelimitirajuća; 2- limitirana testom)

Test se može definisati kao: pozitivan, lažno pozitivan, negativan i lažno negativan (14).

Nalazi testa opterećenja koji označavaju lošu prognozu su (14):

- mali nivo dostignutog opterećenja;
- mali porast sistolnog krvnog pritiska u odnosu na početne vrednosti ili čak i njegov pad (pad SP za više od 10mmHg koji se održava; ili pad KP ispod baznih vrednosti; ili nemogućnost da se i pored progredijentnog napora SP podigne iznad 120mmHg-parametri koji govore za postojanje višesudovne bolesti);
- ST-depresija

- ST-depresija $\geq 2\text{mm}$ na bilo kom stepenu opterećenja koja se javi u 5 ili više odvođa i održava se više od 5 min u odmoru
- pojava ST-elevacije (isključuje odvod aVR);
- simptomatska VT ili ona koja se održava duže od 30s;
- bol u grudima pri malom opterećenju.

3.3.8. Ehokardiografija u miru

B. Vujisić-Tešić

Dijagnostička primena ehokardiografije

Transtorakalna ehokardiografija, 2D i M-mode, predstavlja veoma važnu vizualizacionu tehniku kojom je moguće direktno opservirati znake ishemijske ili nekroze miokarda i to na globalnom i segmentnom nivou. Ehokardiografija se kod bolesnika sa anginom pectoris može koristiti radi uspostavljanja dijagnoze (u dijagnostičke svrhe), kao i u cilju utvrđivanja prognoze kod bolesnika sa ustanovljenom (sigurnom) dijagnozom stabilne angine pectoris (u prognostičke svrhe)

Poremećaji segmentne kinetike ishemijske regije tj. kontrakcije se nazivaju disenergija i mogu se Klasifikovati u 3 kategorije: *hipokinezija* (amplituda pokreta zida je smanjena do 3mm); *akinezija* (amplituda pokreta zida je manja od 3mm); *diskinezija* (pokreti ishemijske regije su paradoksalni tj. beže od svog geometrijskog centra). Kod zdravih delova miokarda, obično se naspram hipo ili akinetične zone uočava *hiperkontraktilnost* (19).

Posebnu vrednost, ehokardiografija u miru ima ako se može uraditi za vreme epizoda napada bola u grudima.

Preporuke za transtorakalnu ehokardiografiju u miru kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris (20):

Klasa I

1. Bolesnici sa sistolnim šumom koji sugerise postojanje aortne stenoze ili hipertrofične kardiomiopatije. (nivo dokaza: C)
2. Procena obima i težine ishemijske kada se ehokardiogram može primeniti za vreme bola u grudima ili unutar 30 min od njegovog nastanka. (nivo dokaza: C)

Klasa IIa

Niko.

Klasa IIb

Bolesnici sa sistolnim klikom ili šumom sugestivnim na prolaps mitralne valvule. (nivo dokaza: C)

Klasa III

Bolesnici sa normalnim EKG-om bez anamneze o preležanom infarktu miokarda, bez znakova i simptoma za kongestivnu srčanu insuficijenciju, valvularnu srčanu bolest i bez hipertrofične kardiomiopatije (nivo dokaza: C)

Literatura:

1. Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO. Chronic Coronary Artery Disease. In Braunwald, Zipes, Libby(Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunder Company, 2001. Philadelphia, pp. 1272-1363.
2. Mathews MB, Julian DG, Angina pectoris: Definition and description. In Julian DG(Ed): Angina pectoris. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1985. pp 1-2.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Stable Angina. A National Clinical Guideline. 2001.
4. Maseri A, Chierchia S, Kaski JC: Mixed angina pectoris. Am J Cardiol 1985; 56:20E.
5. Campue L. Grading of angina pectoris(letter). Circulation 1976; 54:522.
6. ACC/AHA/ACM-ASIM Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). JACC 1999; 33(7): 2093- 2197.
7. Hakki AH, Kibris D, Iskandrian AS et al. Angina pectoris and coronary artery disease in patients with severe aortic valvular stenosis. Am Heart J 1980; 100: 441.
8. Management of Stable Angina.Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1997; 18: 394-413.
9. Sandoe E, Sigurd B. Arrhythmia: Diagnosis et management. A Clinical Electrocardiographic Guide. Fachmed AG.Veralg für Fachmedian.St Gallen, 1984.
10. Goldberger AL. Electrocardiogram in myocardial ischaemia and infarction.UpToDate, 9.2. 2001.
- 10a. Richter A, Helitz J, Hjalmarson A. QRS complex recovery during one year after acute myocardial infarction. Clin Cardiol 1987; 10:16.
11. ACC/AHA/ACM-ASIM Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). J Am Coll Cardiol 1999; 33(7): 2093- 2197.
12. Fuller T, Movahed A,. Current review of exercise testing:application and interpretation. Clin Cardiol 1987; 10:189.
13. ACC/AHA/ACM-ASIM Guidelines for the Exercise Testing. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 1997; 33(1): 260- 315.
14. ChaBMian BR. Exercise stress testing. In Braunwald, Zipes, Libby(Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunder Company, 2001. Philadelphia, pp. 129-159.
- 14a. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). web version, American College of Cardiology Foundation - www.acc.org American Heart Association - www.americanheart.org
15. Gibbons L, Blayer SN, Kohl HW, Cooper K. The safety of maximal exercise testing. Circulation 1989; 80: 846-852.
16. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1984; 3:772.
17. Bruce RA, DeRouen TA, Hammermeister KE. Noninvasive screening for enhanced 4-year survival after aortocoronary bypass surgery. Circulation 1979;60:638.
18. Mark DB, Hlatky MA, Harell FE Jr et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Ann Intern Med 1987; 106: 793.
19. Simin N. Ishemična bolest srca. U Ultrazvuk u kardiologiji. Zavod za stručno usavršavanje i izdavačku delatnost Beograd, Beograd, 1986. 295-318.
20. ACC/AHA/ACM-ASIM Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). J Am Coll Cardiol 1997; 29(4):862- 893.

3.3.9. Stres eho sa fizičkim opterećenjem ili farmakolški stres testovi kod bolesnika koji mogu da urade test sa fizičkim opterećenjem – kada je stres-eho bolji od stres-EKG testa?

M.Ostojić, B.Beleslin, V.Vukčević

Stres ehokardiografija ima teoretske prednosti nad stres elektrokardiografijom, jer direktno vizualizuje posledicu miokardne ishemije, a to je poremećaj u segmentnoj kontrakciji, a ne zavisi od električnih manifestacija čija tačnost može biti ometana masom faktora koji utiču na električni signal a koju registruje EKG. Prednost stresne ehokardiografije leži i u činjenici da se u toku nastanka ishemije segmentni poremećaj javlja pre električnog, kao i u tome da postoji daleko bolja korelacija između segmentnog poremećaja u kontrakciji i arterije koja snabdeva tu regiju u odnosu na sličnu elektrokardiografsku korelaciju. Ovo pogotovu ima značaja u kardiološkom Sindromu X, koji karakteriše bol u grudima sa pozitivnim stres EKG testom, uz normalan koronarografski nalaz. Normalna segmentna pokretljivost leve srčane komore nađena na testu sa fizičkim opterećenjem za vreme postojanja bola u grudima uz istovremeno postojanje ST-depresije je praktično ekvivalent normalnom koronarografskom nalazu, te se u takvim slučajevim koronarografija ne mora raditi. Naravno, ovakva odluka zahteva da test analizira iskusan stres ehokardiografar koji poseduje ehokardiografsku opremu sa dobrom rezolucijom slike. Međutim, stresna ehokardiografija zahteva daleko skuplju opremu i veću ekspertizu i može se raditi samo u sekundarnim i tercijarnim centrima (1-8).

Stresna ehokardiografija je i preferentna metoda u odnosu na stresnu elektrokardiografiju kod osoba ženskog pola, pošto kod njih stresna elektrokardiografija ima veći procenat lažno pozitivnih rezultata, odnosno manju specifičnost.

Preporuke za primenu ove metode kao inicijalnog testa u postavljanju dijagnoze stabilne angine pectoris kod bolesnika koji mogu da se izlože testu sa fizičkim opterećenjem

Klasa I:

1. Stres–ehokardiografija sa testom fizičkim opterećenjem kod bolesnika sa srednjom pre-test verovatnoćom za koronarnu bolest koji imaju jednu od sledećih promena na EKG-u u miru:
 - a. WPW (sindrom preekscitacije) (nivo dokaza: B)
 - b. ST-depresija u miru ≥ 1 mm (nivo dokaza: B)
 - c. blok leve grane (nivo dokaza: B)
2. Stres–ehokardiografija sa testom fizičkim opterećenjem kod bolesnika sa prethodnom revaskularizacijom (PTCA ili posle bajpas hirurgije). (nivo dokaza: B)
3. Sumnja na kardiološki Sindrom X. (nivo dokaza: C)
4. Adenozin ili Dipiridamol ili Dobutamin stres-ehokardiografija u bolesnika sa srednjom pre-test verovatnoćom za IBS ako imaju:
 - a. ugrađen stalni pesmejker
 - b. blok leve grane
5. Kod bolesnika sa velikom pre-test verovatnoćom samo ako se ubrzo posle testa planira koronarna arteriografija sa mogućom koronarnom intervencijom u istom aktu radi procene funkcionalne značajnosti lezija i obezbeđivanja bazičnog nalaza koji će služiti kao kontrolni u daljem praćenju (za detekciju restenoze i sl). (Nivo dokaza: B)

Klasa IIa

Niko.

Klasa IIb

1. Kod bolesnika sa malom ili velikom pre-test verovatnoćom za koronarnu bolest koji imaju jednu od sledećih EKG abnormalnosti u miru:
 - a. WPW (sindrom preekscitacije) (nivo dokaza: B)
 - b. ST-depresija u miru ≥ 1 mm (nivo dokaza: B)
 - c. blok leve grane (nivo dokaza: B)
2. Stres-ehokardiografija sa testom fizičkim opterećenjem kod bolesnika sa srednjom pre-test verovatnoćom za IBS ako imaju:
 - a. upotrebu digitalisa sa ST-depresijom < 1 mm u miru
 - b. hipertrofiju leve komore sa ST-depresijom < 1 mm u miru
3. Stres-ehokardiografija sa testom fizičkim opterećenjem ili Adenozin ili Dipiridamol ili Dobutamin stresehokardiografija kao početni ili inicijalni stress test u bolesnika sa normalnim EKG-om koji ne uzimaju digitalis (nivo dokaza: B). Šta to znači? To znači da njima treba da se uradi običan stres-EKG test.

Napomena: u ACC/AHA preporukama se za blok leve grane i za bolesnike sa ugrađenim pesmejkerom i srednjom pre-test verovatnoćom za IBS preporučuje Ta-scintigrafija pre nego stres-eho. Naše preporuke, obzirom na slabu dostupnost Tl-scintigrafije, su ipak dale prednost stres-ehu, koja kod tih indikacija ima veću vrednost nego stres-EKG.

Preporuke za stresehokardiografiju kod bolesnika sa stabilnom anginom koji ne mogu da urade test sa fizičkim opterećenjem

Klasa I:

1. Adenosin ili Dipiridamol ili Dobutamin stres-eho kod bolesnika sa srednjom pre test verovatnoćom za ishemijsku bolest srca. (nivo dokaza: B)
2. Adenosin ili Dipiridamol ili Dobutamin stres-eho kod bolesnika sa prethodnom revaskularizacijom (PTCA, stent ili aortokoronarni bajpas). (nivo dokaza: B)

Klasa IIa

Niko.

Klasa IIb

Adenosin ili Dipiridamol ili Dobutamin stres-eho kod bolesnika sa malom ili velikom pre-test verovatnoćom za ishemijsku bolest srca u odsustvu stalnog pesmejкера ili bloka leve grane (nivo dokaza: B)

Klasa III

Niko.

Prognostička primena ehokardiografije kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris**Klasa I**

1. Procena globalne ventrikularne funkcije u miru. (nivo dokaza: C)
2. Kod bolesnika sa sistolnim šumom suspektim na mitralnu regurgitaciju da bi se procenio stepen i uzrok regurgitacije. (nivo dokaza: C)
3. Procena vitalnosti miokarda (hibernisani miokard) pre planirane revaskularizacije (stres-echo sa dobutaminom, dipiridamolom, adenozinom). (nivo dokaza: C)

3.3.10. Radionuklidne metode ispitivanja kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris

M.Ostojić, B.Beleslin, V.Vukčević, Z.Petrašinović

Perfuziona scintigrafija miokarda sa Ta-201 i Sestamibi

Perfuziona scintigrafija miokarda zasniva se na principu nehomogene akumulacije i.v. datog radioobeleživača što se detektuje gama scintilacionom kamerom. Pošto je za nehomogeno raspoređivanje radioobeleživača dovoljno i samo prisustvo stenozne na koronarnoj arteriji, čak i preko koje postoji mali gradijent pritiska, kod izvođenja ovih testova nije neophodno provociranje miokardne ishemije. Ovi testovi se mogu primenjivati bilo za vreme dejstva stresora (fizičko opterećenje, dipiridamol, adenozin), bilo u fazi oporavka da bi se detektovala "hladna polja" za vreme stresa koja se popunjavaju u fazi odmora, što je znak ishemije. Obzirom da otkrivaju i granične stenozne, ovi testovi imaju veću senzitivnost, ali manju specifičnost kada se uporede sa stresnom ehokardiografijom (veći broj zdravih, odnosno onih sa hemodinamski nekritičnim stenozama, ima lažno pozitivan nalaz). Takođe, oprema koja se u ovim testovima koristi je daleko skuplja, što testove čini nepristupačnijim. Postoji i problem nabavke radioaktivnih izotopa (9-11).

Klasa I

1. Kod bolesnika sa WPW sindromom, blokom leve grane, hipertrofijom leve komore, ritmom pesmejkera, nespecifičnim ST i T promenama, koji imaju loš akustični prozor, te se zbog toga ne može raditi echo. (nivo dokaza: C)
2. Za utvrđivanje vitalnosti miokarda kod bolesnika sa lošim akustičnim prozorom (nivo dokaza: C).

Positron Emission Tomography (PET) Na ovu metodu se dugo gledalo kao na primarno istraživačku vizualizacionu tehniku. Ona se sada sve više pojavljuje kao klinički značajna metoda. Za njeno izvođenje neophodan je ciklotron zbog čega se ne primenjuje u našoj zemlji. Ova tehnika omogućava da se kvantifikuju metabolički procesi u kardiomiocitima, aktivnost receptora, kao i protok. Najviše se upotrebljavala u proceni vitalnosti miokarda kod bolesnika posle preležanog infarkta miokarda.

3.3.11. Emission Beam Computerised Tomography je metoda koja se zasniva na otkrivanju depozita kalcijuma u aterokslerotičnim plakovima. Iz tog razloga ona može otkriti i hemodinamski neznačajne koronarne stenozne ako se u njima nalazi kalcijum. Njena senzitivnost i specifičnost se još utvrđuju. Ova metoda se ne radi u našoj zemlji kao ni u mnogim bogatijim zemljama zbog velike cene opreme.

3.3.12. Nuklearna magnetna rezonanca i spiralna kompjuterizovana tomografija u ovom momentu predstavljaju metode kojima se mogu dobro vizualizovati srčane šupljine, srčani zidovi i veliki krvni sudovi, a sa manjom rezolucijom i koronarni krvni sudovi. Međutim, brz razvoj kako kompjuterskih programa (software) i opreme u celini, daje izgleda da će klasična koronarna arteriografija moći biti zamenjena upotrebom ovih metoda.

Literatura:

1. ACC/AHA/ACM-ASIM Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). JACC 1997; 29(4):862- 893.
2. Beleslin B, Ostojic M, Stepanovic J, Đorđević-Dikić A, Stojković S, Nedeljković M, Stanković G, Petrasinović Z, Gojković Lj, Vasiljević-Pokrajčić Z, Nedeljković S. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia: Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. Circulation 1994; 90: 1168-1176.
3. Beleslin BD, Ostojic M, Đorđević-Dikić A, Nedeljković M, Stanković G, Stojković S, Babić R, Stepanović J, Saponjski J, Marinković J, Vasiljević-Pokrajčić Z, Kanjuh V. Coronary vasodilation without myocardial erection: Simultaneous hemodynamic, echocardiographic and arteriographic findings during adenosine and dipyridamole infusion. Eur Heart J 1997; 18:1166-1174.
4. Ostojic M, Picano E, Beleslin B, Đorđević-Dikić A, Distanto A, Stepanovic J, Reichenhofer B, Babić R, Stojković S, Nedeljković M, Stanković G, Simeunović S, Kanjuh V. Dipyridamole-dobutamine echocardiography: A novel test for the detection of milder forms of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1115-1122.
5. Ostojic M, Picano E, Beleslin B, Đorđević-Dikić A, Distanto A, Stepanovic J, Stojkovic S, Nedeljkovic M, Stankovic G, Saponjski J, Kanjuh V, L'Abbate A, Nedeljkovic S. Dipyridamole and dobutamine: Competitors or allies in pharmacological stress echocardiography. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl. J):26-30.
6. Đorđević-Dikić A, Ostojic M, Beleslin B, Stepanovic J, Petrasinovic Z, Babić R, Stojković S, Stanković G, Nedeljković M, Nedeljković I, Kanjuh V. High dose adenosine stress echocardiography for noninvasive detection of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1996; 28:1689-1695.
7. Stojkovic S, Ostojic M, Beleslin B, Đorđević-Dikić A, Nedeljković I, Stepanovic J, Nedeljković M, Petrasinovic Z, Saponjski J, Vukčević V, Orlic D, Ristić A, Kanjuh V. Stellenwert der Stressechokardiographie; Cardiovasc 2001;4:26-31.
8. Beleslin B, Ostojic M, Đorđević-Dikić A, Babić R, Nedeljković M, Stanković G, Stojković S, Marinković J, Nedeljković I, Stepanovic J, Saponjski J, Petrasinovic Z, Nedeljkovic S, Kanjuh V. Integrated evaluation of relation between coronary lesion features and stress echocardiography results: The importance of coronary lesion morphology. J Am Coll Cardiol 1999; 33, 3: 717-727.
9. Petrasinovic Z, Ostojic M, Beleslin B, Pavlovic S, Sobic D, Stojkovic S, Nedeljkovic M, Stankovic G, Đorđević-Dikić A, Stepanovic J, Nedeljkovic I, Saponjski J, Obradovic V, Bosnjakovic V. Pharmacological radionuclide ventriculography for detection of myocardial contractile reserve in patients after myocardial infarction: Head-to-head comparison of low dose dobutamine and low dose dipyridamole. Nuclear Medicine Review 2000; 3(2):133-138.
10. Wackers FJTH, Soufer R, Zaret BL: Nuclear Cardiology. U knjizi Braunwald, Zipes, Libby(Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunders Company, 2001. Philadelphia, 273-321
11. Lee T: Guidelines: Cardiac Radionuclide Imaging. Braunwald, Zipes, Libby(Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunders Company, 2001. Philadelphia, 322-323.

Invazivna dijagnostika

M.Ostojić, V.Vukčević, B.Beleslin

3.3.13. Selektivna koronarna arteriografija

Koronarna arteriografija, za sada, predstavlja metod izbora u utvrđivanju prisustva ili odsustva značajne koronarne bolesti, obezbeđujući pouzdane informacije za odluku o izboru daljeg lečenja. Koronarna arteriografija zahteva sofisticiranu opremu u vrednosti od oko 1000000 eura i utreniran tim, i samo pod tim uslovima obezbeđuje maksimalnu dijagnostičku dobit uz minimalni rizik od komplikacija. Mortalitet registrovan za vreme koronarne arteriografije se kreće od 0.14-0.51%, lokalne vaskularne komplikacije 0.24% kod femoralnog pristupa, a 1.85% kod brahijalnog pristupa. Učestalost miokardnog infarkta je 0.06%, a moždanog udara 0.07% .

Hemodinamski značajnom se smatra stenoza koja sužava 50% dijametra, odnosno 75% površine krvnog suda. Njen hemodinamski značaj je utoliko veći ukoliko se nalazi proksimalnije na koronarnom stablu, naročito leve koronarne arterije.

Važno je da se naglasi da normalan nalaz na koronarografiji ne isključuje koronarnu ateroskleroza, zato što se ateroskleroza u svom početku razvija ekscentrično, šireći se ka spoljašnjem delu zida krvnog suda, i u toj fazi plak ne ugrožava lumen arterije. Takođe, nalaz nesigifikantno suženog lumena koronarne arterije, ne znači da plak nije veliki, zbog procesa remodelovanja arterije na mestu ateroskleroze (1 ,2).

Preporuke za koronarnu angiografiju kod bolesnika sa nespecifičnim bolom u grudima (3-6)

Klasa I

Visokorizični nalazi pri neinvazivnom testiranju. (nivo dokaza: B)

Klasa IIa

Niko.

Klasa IIb

Bolesnici sa ponavljanim hospitalizacijama zbog bola u grudima koji imaju abnormalan (ali ne visokorizičan) ili dvosmislen, nejasan nalaz pri neinvazivnom testiranju, a radi definitivne potvrde ili isključivanja koronarne bolesti kao uzroka tegoba. (nivo dokaza: B)

Klasa III

Svi ostali bolesnici sa nespecifičnim bolom u grudima. (nivo dokaza: C)

Preporuke za koronarnu angiografiju kod bolesnika sa poznatom ili sumnjivom koronarnom bolešću koji su trenutno bez simptoma ili imaju stabilnu anginu

Klasa I

1. Angina III i IV CCS Klase pri medikamentnoj terapiji. (nivo dokaza: B)
2. Visokorizični kriterijumi pri neinvazivnom testiranju bez obzira na težinu angine. (nivo dokaza: A)
3. Bolesnici uspešno reanimirani posle naprasne srčane smrti ili koji su imali dugotrajnu (>30s) monomorfnu komorsku tahikardiju ili kratkotrajnu (<30s) polimorfnu komorsku tahikardiju. (nivo dokaza: B)

Klasa IIa

1. Angina III ili IV CCS Klase, koja se poboljšava medikamentnom terapijom do I ili II Klase. (nivo dokaza: C)
2. Serijsko neinvazivno testiranje identičnim protokolima, pri istom stepenu medikamentne terapije, pokazuje progresivno pogoršavanje abnormalnosti. (nivo dokaza: C)
3. Bolesnici sa anginom ili sumnjivom koronarnom bolešću, koji se zbog nesposobnosti, bolesti, ili velikog fizičkog angažovanja koje imaju na radnom mestu, ne mogu adekvatno stratifikovati prema riziku drugim sredstvima. (nivo dokaza: C)
4. Bolesnici s anginom I ili II CCS Klase, koji ne podnose ili ne odgovaraju na adekvatnu medikamentnu terapiju, ili koji ponovo dobiju simptome tokom adekvatne medikamentne terapije. (nivo dokaza: C)
5. Osobe čija profesija utiče na bezbednost drugih (na pr. piloti, vozači autobusa, itd.), koje imaju abnormalan, ali ne i visokorizičan rezultat stres-testa ili višestruke kliničke osobitosti koje ukazuju na visok rizik. (nivo dokaza: C)

Klasa IIb

1. Angina I i II CCS Klase sa ishemijom koja se može dokazati, ali bez visokorizičnih kriterijuma pri invazivnom testiranju. (nivo dokaza: C)
2. Muškarci bez simptoma i žene posle menopauze sa 2 ili više velika klinička faktora rizika i abnormalnim neinvazivnim testiranjem, ali bez visokorizičnih kriterijuma i bez poznate koronarne bolesti. (nivo dokaza: C)
3. Bolesnici bez simptoma, koji su preboleli infarkt miokarda i imaju normalnu funkciju leve komore i ishemiju pri neinvazivnom testiranju, ali bez visokorizičnih kriterijuma. (nivo dokaza: C)
4. Periodična procena posle transplantacije srca. (nivo dokaza: C)
5. Kao deo procene za transplantaciju jetre, pluća ili bubrega u osoba starijih od 40 godina. (nivo dokaza: C)

Klasa III

1. Angina kod bolesnika koji ne prihvataju revaskularizaciju čak i ako to može biti adekvatan način lečenja. (nivo dokaza: C)
2. Angina kod bolesnika koji nisu kandidati za koronarnu revaskularizaciju ili kod kojih revaskularizacija verovatno ne bi unapredila kvalitet ili dužinu života. (nivo dokaza: C)
3. Kao screening test za koronarnu bolest u bolesnika bez simptoma. (nivo dokaza: C)
4. Posle hirurške revaskularizacije miokarda ili koronarne angioplastike kada ne postoji dokaz ishemije neinvazivnim testiranjem, osim za istraživačke svrhe u informisanih bolesnika koji su dali pristanak. (nivo dokaza: C)
5. Kalcifikacije koronarnih arterija na fluoroskopiji, kompjuterizovanoj tomografiji, ili drugim screening testovima bez ranije navedenih kriterijuma. (nivo dokaza: C)

Iz iznetih indikacija prema važećim preporukama, vidi se da je koronarna arteriografija često neophodna dijagnostička metoda. Potrebno je, međutim, razumeti da je koronarna arteriografija u stvari luminografija, da je ona samo otisak onoga šta ateroskleroza radi lumenu krvnog suda, ali da se sam zid krvnog suda ne vizualizuje. Zbog toga se, iako je u rutinskom zdravstvenom dijagnostikovanju i praćenju bolesnika koji imaju koronarnu bolest ona još nezamenljiva, što se tiče novih istraživanja u oblasti ispitivanja karakteristika aterosklerotičnog plaka (stabilni ili vulnerabilni), kao i regresije i progresije ateroskleroze, ona sve manje koristi. Tu, polako, prevlast uzima intravaskularni ultrazvuk.

3.3.14. Leva ventrikulografija i merenje pritiska u levoj komori

Ubrizgavanjem kontrasta direktno u levu komoru preko perkutano uvedenog katetera u nju, omogućava se vizualizacija njene šupljine. Na ovaj način se dobijaju korisni podaci o globalnoj i segmentnoj kontraktilnosti leve komore, kompetentnosti mitralne valvule i postojanju defekta međukomorskog septuma. Osim kinetike zida komore, iz ventrikulograma se mogu izračunati endsistolni i endijastolni volumen leve komore, kao i njena ejskciona frakcija (EF), brzina ejskcije i veličina mitralne regurgitacije (7). Međutim, zahvaljujući tehnološkim inovacijama, kvalitet informacija koje govore o kontraktilnosti komora koji se dobija neinvazivnim metodama je toliko dobar da mnogo ne zaostaje za selektivnom ventrikulografijom, tako da se danas ova metoda radi tek nakon završene koroarografije. Kod bolesnika koji su alergični na jodne kontraste, ili koji zbog kompromitovane funkcije leve komore ne mogu da se optereće velikim volumenom tečnosti, invazivna dijagnostička procedura se završava nakon urađene selektivne koroarografije, bez leve ventrikulografije.

Direktno merenje pritiska u levoj komori, posebno endijastolnog pritiska, omogućava dobar uvid u komplijansu i dijastolnu funkciju leve komore. Dijastolna funkcija je prva funkcija leve komore koja biva poremećena u ishemijskoj bolesti srca, daleko ranije nego što dođe do pojave sistolne srčane insuficijencije (nesposobnosti srca da upumpa dovoljno krvi u cirkulaciju i zadovolji njihove potrebe za kisoenikom). Direktno merenje pritiska u komori sa simultanom levom ventrikulografijom (kontrastnom ili pomoću ultrazvuka), omogućava da se rekonstruiše krivulja pritisak-volumen leve komore, koja je jedna od najpouzdanijih mera njene funkcije. Kod bolesnika sa izolovanom dijastolnom disfunkcijom leve komore, u njoj se tokom dijastole registruje povišen pritisak uz normalan volumen krvi. Ukoliko su vrednosti dijastolnog pritiska izrazito visoke, bolesnici su simptomatični (NYHA Klasa III ili IV). Davanjem diuretika, vazodilatatora i drugih lekova, mogu se smanjiti volumen i pritisak u komori, uz subjektivno poboljšanje (bolesnici prelaze u NYHA klasu II ili čak i I), ali odnos između pritiska i volumena u komori stalno ostaje abnormalan (8).

3.3.15. Intravaskularni ultrazvuk (IVUS)

IVUS predstavlja relativno novu invazivnu vizualizacionu tehniku koja se koristi tehničkim dostignućima primene ultrazvuka u medicini. U ovoj proceduri se koriste kateteri na čijem vrhu je montiran ultrazvučni kristal koji endoluminalno vizualizuje krvni sud. Na ovaj način se dobija Slika ne samo lumena arterije kao kod koronarne arteriografije (gde se lumen rekonstruiše delimično tačno na osnovu dvodimenzionalnih snimaka iz više projekcija) već i zid krvnog suda sa vrlo dobrom rezolucijom slike. Na osnovu IVUS pregleda moguće je oceniti procenat površine suženja arterije direktno, a ne indirektno ekstrapolacijom kao kod koronarne arteriografije. Takođe, moguće je direktno izmeriti veličinu plaka i oceniti njegove karakteristike koje koreliraju sa histologijom plaka (lipidni, fibrozni, ulcerozni). Čak se može meriti i debljina fibrozne kape plaka, kao i odnos debljine fibrozne kape plaka i lipidnog jezgra. Upotrebljava se tokom interventnih procedura, posebno u kojima se implantira stent u koronarnu arteriju, da bi se procenila adekvatnost implantacije stenta u zid krvnog suda (9).

3.3.16. Nove invazivne metode za ispitivanje koronarne cirkulacije (pressure wire, flow wire, optical coherent system, sistemi za merenje temperature plaka)

Pressure wire omogućava merenje gradijenta pritiska preko koronarne stenozе u bazalnim uslovima kao i posle produkcije maksimalnog protoka intrakoronarnim davanjem adenozina. Ovo merenje pruža najtačniji i direktan uvid u fiziološki značaj koronarne stenozе.

Flow wire koristi Dopplerov sistem za merenje protoka. S obzirom da zavisi od rezistencije perifernih krvnih sudova, ovaj se sistem pokazao manje korisnim nego pressure wire (10).

Optical coherent system je nova vizualizaciona metoda sa desetostruko boljom rezolucijom nego IVUS koja omogućava skoro histološku vizualizaciju zida krvnog suda. Mana joj je što "ne vidi" kroz krv, već je potrebno da "gleda" kroz balon koji je napunjen bistrom tečnošću.

Sistemi za **merenje temperature plaka** predstavljaju specijalne termometre montirane na vrhu malih katetera koji se, preko žice vodiča, plasiraju u koronarnu cirkulaciju. Otkrivanjem temperaturne razlike od 0.2°C i više, moguće je identifikovati vulnerabilne aterokslerotične plakove, odnosno one koji su skloni rupturi i eroziji što je uzrok nastanka akutnog koronarnog sindroma.

3.3.17. Acetilholinski i ergonovinski test

Acetilholinski test se radi radi otkrivanja disfunkcije endotela kod bolesnika kod kojih ne postoji hemodinamski značajna koronarna stenozа. Kod normalne endotelne funkcije intrakoronarno davanje acetilholina će dovesti do vazodilatacije, a ako postoji disfunkcija endotela doći će to tzv. "paradokсне reakcije" na acetilholin, odnosno do vazokonstrikcije. On se retko primenjuje u rutinskoj dijagnostici, a mnogo češće u naučnoistraživačkim ispitivanjima endotelne disfunkcije i njene reverzije (11).

Ergonovinski test se zasniva na intrakoronarnom ili intravenskom davanju ergonovina koji normalno dovodi do vazokonstrikcije koronarnih arterija od 10% do 30%. Ako je ovaj vazokonstriktorni odgovor veći i dovede čak do subopstrukcije ili totalne opstrukcije koronarne arterije radi se o izazvanom spazmu na ergonovin, što govori o eventualnoj vazokonstriktornoj angini pectoris kod ispitivane osobe (12).

Literatura:

1. Stojković S, Vukčević V, Nedeljković S, Ostojić M: Selektivna koronarografija. U knjizi Nedeljković S, Kanjuh V, Vukotić M: Kardiologija. Treće izdanje. Beograd. 2000. 503-515.
2. Johnson LW, Krone R. Cardiac Catheterisation. Report of The Registry Of The Society For Cardiac Angiography And Interventions. *Cathet Cardiovas Diag* 1993; 28: 219.
3. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions , *JACC*, 1999; 33:1756-1824
4. Grossman WB, Baim DS, editors. *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger, 1991.
5. Gensini GG, editor. *Coronary Angiography*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing, 1996.
6. King SB: The Development of Interventional Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:64B–88B
7. Vujičić V, Vukčević V: kontrastna ventrikulografija. U knjizi Nedeljković S, Kanjuh V, Vukotić M: Kardiologija. Treće izdanje. Beograd. 2000.523-527.
8. Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation*. 2002;105:1387–1393
9. Mintz G, Nissen S: American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS) A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478–92
10. Bach RG, Donohue TJ, Kern MJ. Intracoronary Doppler flow velocity measurements for the evaluation and treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:434–42.
11. Babić R: Acetilholinski test u dijagnostici koronarne endotelne disfunkcije. Doktorska teza. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet. 1999.
12. Nedeljković MA, Ostojić M, Beleslin B, Nedejković I, Marinković J, Babić R, Stanković G, Stojković G, Šaponjski J, Đorđević-Dikić A, Stepanović J, Petrašinović Z, Vukčević V, Nedeljković S, Kanjuh V. Efficiency of Ergonovine Echocardiography in Detecting Angiographically Assessed Coronary Vasospasm. *Am J Cardiol* 2001; 88 (15): 1183-1187.

3.4. Prinzmetalova angina

M.Nedeljković, V.Vukčević, M.Ostojić,

Prinzmetalova, varijantna ili vazospastična angina predstavlja formu nestabilne angine sa patoanatomskim supstratom koji je najčešće lakši nego kod ostalih formi nestabilne angine (1). Suprotno uobičajenim verovanjima da se patoanatomski karakteriše nalazom hemodinamski nesignifikantnih aterosklerotskih plakova na koronarnoj angiografiji, publikovane su serije u kojima su kod ovih bolesnika nađeni značajna jednosudovna bolest u 39%, a višesudovna bolest u 19% bolesnika; znači 42% bolesnika postojao je nesignifikantni plak ili normalan koronarografski nalaz (2,3). Spazam može nastati na jednom mestu, ali i simultano na više mesta na jednoj ili više koronarnih arterija (4). Za razliku od bolesnika sa stabilnom anginom pectoris, gde se kao provokacioni faktor javlja fizičko opterećenje, tj, povećana potražnja miokarda za kiseonikom, kod ovih bolesnika su česti napadi angine uz elevaciju segmenta ST izazvani hiperventilacijom ili provocirani hladnoćom. Obzirom da se ovde radi o vazospazmu kao glavnom patofiziološkom mehanizmu smanjenja koronarnog protoka, Prinzmetalova angina se klasifikuje u anginu nastalu zbog smanjene ponude kiseonika. Postoji trend cirkadijalne pravilnosti (5) u epizodama napada angine sa predominacijom napada u ranim jutarnjim časovima kada preovladava tonus parasimpatikusa. Neke studije su pokazale udruženost varijantne angine sa drugim vazospastičnim poremećajima, kao što su migrena i Raynaud-ov fenomen. Najčešće se ovi napadi angine spontano prekidaju bez progresije u miokardni infarkt. Ipak, ako je koronarni vazospazam prolongiran, može da dođe čak i do razvoja infarkta miokarda, AV bloka III stepena, životno ugrožavajuće komorske tahikardije, pa čak i srčane smrti (6). Za razliku od primene dijagnostičkih metoda kod stabilne i nestabilne angine pectoris, kod Prinzmetalove angine nisu indikovani testovi provokacije miokardne ishemije sa fizičkim naporom, ili farmakološkim agensima, već test sa hiperventilacijom koji se može monitorovati EKG-om, ehokardiografijom, a i za vreme koronarne arteriografije. Za vreme arteriografije, ako se sumnja na Prinzmetalovu anginu jer ona nije potvrđena kliničkom slikom i dokumentovanom tranzitornom ST-elevacijom, može se intravenski ili intrakoronarno davati ergonovin maleat (7-10). S obzirom na moguće komplikacije, uvek je potrebno imati spremnu Nitroglicerina soluciju koja se aplicira intrakoronarno.

U lečenju koronarnog spazma najčešće se koriste nitroglicerina, dugodelujući nitrati i kalcijumski antagonisti. Treba insistirati na prekidu pušenja za koje se zna da povećava sklonost ka vazospazmu. Kalcijumski antagonisti se daju u velikim dozama (240-480mg verapamila, 120-360mg diltiazema i 60-120mg nifedipina). Ukoliko puna medikamentna terapija ne dovede do potpunog prestanka napada bolova, dodaje se drugi kalcijumski antagonist iz druge klase, ili se dodaje dugodelujući nitrat. Kod slučajeva koji su refrakterni na lečenje mogu se dodati i blokatori alfa receptora (6,11).

Preporuke za dijagnostički postupak kod bolesnika sa Prinzmetalovom anginom

Klasa I

1. EKG u miru, a naročito za vreme bola u grudima. (nivo dokaza: C)
2. Koronarna angiografija. (nivo dokaza: B)

Klasa IIa

1. Holter EKG (ukoliko dijagnoza nije postavljena sa EKG-om u napadu bola). (nivo dokaza: B)
2. Hiperventilacija uz EKG i ehokardiografski monitoring (ukoliko dijagnoza nije postavljena sa EKG-om u napadu bola i 24h Holter monitoringom). (nivo dokaza: B)
3. Provokacioni testovi kod bolesnika bez značajnih lezija na koronarografiji. (nivo dokaza: B)

Klasa IIb

1. Provokacioni testovi bez urađene koronarne arteriografije. (nivo dokaza: C)
2. Kod bolesnika bez značajnih lezija na koronarnim arterijama, provokacioni testovi sa ergonovinom, acetilholinom ili metaholinom kada postoji sumnja na koronarni spazam, ali nema prolazne ST–elevacije. (nivo dokaza: C)

Klasa III

Testovi fizičkim opterećenjem (stres-echo i stres-EKG test) kod bolesnika sa značajnim stenozama na koronarnim arterijama viđenim koronarografijom. (nivo dokaza: B).

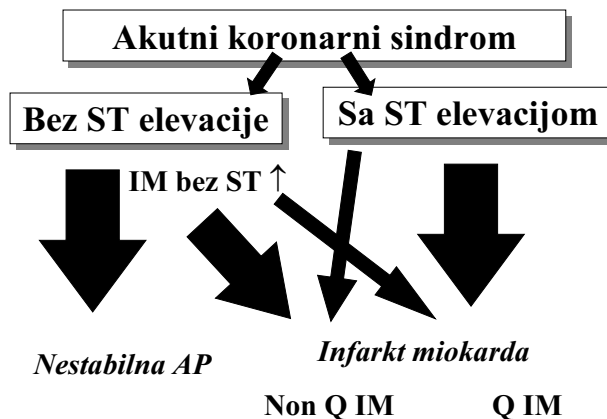
Literatura:

1. Maseri A, Pesola A, Marzilli M, et al. Coronary vasospasm in angina pectoris. *Lancet* 1977;1:713-7.
2. Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, Nakatani S, Koyama J, Nissen SE. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:352-7.
3. Walling A, Waters DD, Miller DD, Roy D, Pelletier GB, Théroux P. Long-term prognosis of patients with variant angina. *Circulation* 1987;76:990-7.
4. Ozaki Y, Keane D, Serruys PW. Fluctuation of spastic location in patients with vasospastic angina: a quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1606-14.
5. Ogawa H, Yasue H, Oshima S, Okumura K, Matsuyama K, Obata K. Circadian variation of plasma fibrinopeptide A level in patients with variant angina. *Circulation* 1989;80:1617-26.
6. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Web version. American College of Cardiology - www.acc.org American Heart Association-www.americanheart.org
7. Matsuda Y, Ozaki M, Ogawa H, et al. Coronary arteriography and left ventriculography during spontaneous and exercise-induced ST segment elevation in patients with variant angina. *Am Heart J* 1983;106:509-15.
8. Nedeljkovic M, Ostojic M, Beleslin B, Nedeljkovic I, Marinkovic J, Babic R, Stankovic G, Stojkovic S, Saponjski J, Đorđević Dikic A, Stepanovic J, Petrasinovic Z, Vukcevic V, Nedeljkovic S, Kanjuh V. Efficiency of ergonovine echocardiography in detecting angiographically assessed coronary vasospasm. *Am J Cardiol* 2001;88:1183-1187.
9. Nedeljkovic M, Ostojic M, Beleslin B, Nedeljkovic I, Stankovic G, Stojkovic S, Saponjski J, Babic R, Vukcevic V, Ristic A, Orlic D. Dipyridamole-atropine induced myocardial infarction in a patient with patent epicardial coronary arteries. *Herz* 2001; 26(7):485-488.
10. Pepine CJ. Ergonovine echocardiography for coronary spasm facts and wishful thinking. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1162-3.
11. Opie LH. Calcium channel antagonists in the management of anginal syndromes: changing concepts in relation to the role of coronary vasospasm. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;38:291-314.

3.5. Akutni koronarni sindrom (AKS)

S.Dimković, P.Seferović, V.Giga

U užem smislu AKS podrazumeva nestabilnu anginu pectoris, AIM sa Q zupcem i AIM bez Q zupca (1,2)



Patofiziološku osnovu AKS predstavljaju četiri osnovne karakteristike:

- *postojanje aterosklerotski izmenjenih koronarnih arterija*, obično u većem stepenu nego što je to slučaj kod stabilne angine pectoris;
- nastanak *nestabilnog ili vulnerabilnog aterosklerotskog plaka* koji predstavlja samo završnu evolutivnu fazu običnog aterosklerotskog plaka;
- *izraženija vazomotorna aktivnost* ledirane koronarne arterije;
- *inflamacija*, odnosno infekcija, unutar aterosklerotskog plaka (1,2).

Nestabilni plak ima jako tanku fibroznu kapu i puno lipidnog matriksa. Na takvom plaku se često i brzo javljaju erozije, fisure ili rupture koje dovode do akutnog stvaranja belog, a potom i crvenog tromba. Agregacija trombocita i fibrina, a potom eritrocita i leukocita prvo se dešava unutar samog rupturirnog plaka (*tromb u samom plaku*) ali se brzo širi u lumen koronarne arterije (*intraluminalni tromb*) i najčešće dovodi do potpune okluzije koronarne arterije (*okluzivni trombi*). Tromboza je pored lokalnih hemotaksičnih mehanizma ubrzana i održava se povećanim koncentracijama raspadnih produkata fibrina (fibrin related antigen, protrombin fragment 1+2, fibrinopeptid A). Drugim rečima, formiranje tromba je odraz lokalnog hiperkoagulabilnog stanja i smanjene fibrinolitičke aktivnosti. Inflamacija može biti doprinoseći faktor. Agregacija trombocita dovodi do lokalnog oslobađanja TxA₂ i serotonina, što dovodi do spazma koronarne arterije. Iz ovoga se vidi da je stabilna angina pectoris prouzrokovana prevashodno pojačanim zahtevima miokarda za kiseonikom, dok u AKS prvenstveno postoji smanjeni dovod kiseonika (*demand angina vs. supply angina*) (1).

Ovim osnovnim patofiziološkim elementima pridodat je i četvrti koji kao prekursor u vidu pojačane proliferacije glatkih mišićnih ćelija zida koronarnih arterija pod dejstvom faktora rasta fibroblasta pripremaju koronarnu arteriju za navedene dinamičke patološke promene.

Kliničke manifestacije, stepen oštećenja miokarda i ishod, zavise od veličine lumena zahvaćene koronarne arterije, odnosno područja miokarda koji je zahvaćen od strane obolele koronarne arterije, stepena opstrukcije njenog lumena i postojanja kolateralne cirkulacije.

Sledeći predisponirajući faktori mogu da provociraju anginozne napade u AKS: mali fizički napor, mentalni stress (hostilnost ili ljutnja), hemoragija, hipotenzija, respiratorne infekcije, hipoksemija bilo koje etiologije, hipoglikemija, lekovi (ergotaminski preparati, simpatomimetici, kokain), alergijske reakcije, CVI, itd. Značajno je istaći da postoji cirkardijalni ritam pojave bolova koji se obično dešavaju između 6 i 12 h ujutru (posledica pojačanog lučenja kateholamina i kortizola uz povećanu agregabilnost trombocita (1).

3.5.1. Anamneza u akutnom koronarnom sindromu

S.Dimković, P.Seferović, V.Giga

Kod **tipične kliničke slike nestabilne angine pectoris** anginozni bolovi imaju isti karakter, lokalizaciju i širenje (iako se mogu pojaviti novi oblici iradijacije) ali se razlikuju po svom intenzitetu (jači su), dužini trajanja (do 30 min, obično 10-20min), provocirajućim faktorima (javljaju se pri malim naporima ili u miru, često noću) uz stalno smanjenje praga bola, a odmor i NTG sublingvalno samo privremeno i nekompletno dovode do prestanka bola. Zato se često nestabilna AP deli na tri entiteta: **krešendo anginu** koja predstavlja pogošanje stabilne AP, **AP de novo** nastalu 1 do 2 meseca unazad sa pojavom bolova pri najmanjem naporu (često se naziva **AP ubrzanog toka**) i **nestabilnu AP u miru**. Ako nestabilna AP nastane kao posledica hemoragije, anemije, infekcije ili tireotoksikoze naziva se **sekundarna nestabilna angina pectoris** (1,2).

U patoanatomskom smislu bitno je napomenuti da kod nestabilne AP nema nekroze miokarda tj. da se radi o reverzibilnoj ishemiji.

U akutnom infarktu miokarda, anamnestički tipičan bol u grudima se može javiti posle navedenih provocirajućih faktora (prodrom kao kod klasične stabilne ili nestabilne angine) ili iznenada bez njih, noću i u miru. Bol je u **tipičnoj kliničkoj slici** jači nego u stabilnoj i nestabilnoj angini, često razdirući, traje najmanje 30 min, a često i satima (**status anginosus**), šireći se često od retrosternalne lokalizacije po celim grudima i u oba ramena i ruke do prstiju. Čak bolesnici u anginoznom statusu koji imaju bol i u desnom ramenu češće imaju infarkt od onih kod kojih je desno rame bezbolno (bol ili samo u grudima ili i u grudima i u levom ramenu). Bol ne prolazi na NTG sublingvalno (ni na više lingvaleta) već se samo ublaži, a bolesnik ima izražen strah od smrti (3).

AIM se može dogoditi i bez simptoma ili sa atipičnom kliničkom slikom. Na to ukazuju populacione studije koje su našle da se u 20-60% bolesnika sa preležanim nefatalnim infarktom miokarda simptomi nisu manifestovali u tipičnoj formi, ili su čak bili asimptomatski (10-30%) (3,4). Atipična kardijalna simptomatologija podrazumeva nastanak srčane insuficijencije de novo (ili pogoršanje stare) ili aritmije sa sinkopama, opštom slabošću. AIM može da se manifestuje kao CVI ili periferne embolizacije, iznenadna manija ili psihoza ili pak bilijarna kolika (3).

3.5.2. Fizikalni nalaz u akutnom koronarnom sindromu

Fizikalni nalaz u nestabilnoj angini je vrlo sličan onom kod bolesnika sa stabilnom anginom. Strah i uznemirenost su izraženiji kod bolesnika sa nestabilnom AP. U nestabilnoj AP češće se sreće bradikardija zbog vagotonije (dijafragmalna lokalizacija ishemije) ili tahikardija zbog stimulacije simpatikusa (prednja lokalizacija ishemije) uz poremećaje ritma. Hipotenzija (kao znak anterogradnog popuštanja leve komore) ili hipertenzija su takođe učestaliji nego u stabilnoj AP. Auskultatorni nalaz na srcu je nespecifičan: pojava II i IV tona, prolazan sistolan šum na vrhu srca kao posledica disfunkcije papilarnog mišića. Znaci srčane insuficijencije se manifestuju kao popuštanje levog srca zbog disfunkcije LK- kasno inspirijumski pukoti bazalno na plućima. Obično nema znakova popuštanja desnog srca (1).

Fizikalni nalaz u akutnom infarktu miokarda (AIM) je skoro identičan onome kod nestabilne angine pectoris, osim u slučajevima izrazite zastojne srčane insuficijencije i kardiogenog šoka. Znaci zastojne srčane insuficijencije i kardiogenog šoka se mnogo češće javljaju kod bolesnika sa AIM i manifestuju se prepunjenim površnim venama na vratu, pozitivnim jugularnim pulsom, uz hepatomegaliju i edeme nogu. U kardiogenom šoku koža je hladna i lepljiva, sistolni pritisak je ispod 90 mmHg, a na plućima su auskultatorno prisutni znaci plućnog edema. Najpraktičniju Klasifikaciju prisustva ili odsustva znakova srčane insuficijencije u akutnom infarktu miokarda dao je Killip (Tabela 3.3) - (3)

Tabela 3.3. Killipova Klasifikacija srčane insuficijencije u akutnom infarktu miokarda

Klasa	Nalaz
I	Bez srčane insuficijencije
II	Umerena srčana insuficijencija, pukoti bazalno, galop
III	Edem pluća
IV	Kardiogeni šok

Neinvazivna dijagnostika

3.5.3 EKG u miru

Ma koliko bio nesavršen standardni EKG sa 12 odvoda predstavlja još uvek najznačajniju metodu u postavljanju dijagnoze, prognoze i stratifikacije bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. Snimanje EKG-a u toku epizode bola ima još značajniju ulogu nego snimanje EKG-a u miru (5).

Treba istaći neophodnost serijskog praćenja EKG nalaza kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom.

Pod karakterističnim promenama na EKG-u se podrazumevaju ST-denivelacije [elevacija ili depresija horizontalnog tj. nishodnog tipa ST-segmenta $\geq 0.1\text{mV}$ (1mm) i to u najmanje 2 odvoda koji direktno slikaju regiju zahvaćene koronarne arterije]. Ovakve pacijente treba smatrati kandidatima za reperfuzionu terapiju i odluka o tome se donosi samo na osnovu povećanih (kod

IM) ili normalnih vrednosti (nestabilna angina) biohemijskih kardijalnih markera (2). Tranzitorni, negativni i simetrični T-talasi čija dubina je $\geq 0.2\text{mV}$ (2mm), takođe se smatraju karakterističnim za ishemiju. Ako je inverzan i simetričan T-talas + ili $>3\text{mm}$ onda se radi o akutnoj ishemiji i pacijentima sa visokim rizikom. Nespecifičnim promenama za ishemiju na EKG-u smatraju se denivelacija ST- segmenta koja je $\leq 0.05\text{mV}$ (0.5mm) ili inverzija T talasa $\leq 0.2\text{mV}$ (2mm) - (2).

Treba istaći da pacijenti bez elevacije ST-segmenta nisu kandidati za reperfuzionu terapiju osim kada na EKG-u postoje znaci akutnog posteriornog infarkta sa depresijom ST-segmenta u V_1-V_3 (2).

Dijagnostički i prognostički značaj elektrokardiografije u akutnom infarktu miokarda je veći nego kod nestabilne angine pectoris. Promene na EKG-u u akutnom infarktu miokarda mogu da ukažu na: lokalizaciju infarktne zone, veličinu infarktne zone, postojanje transmuralnog ili subendokardnog infarkta i smetnje u provođenju (3).

Osnovne EKG promene kod AIM koje se smatraju patološkim su (3,6):

- ST-elevacija $\geq 1\text{mm}$ u najmanje 2 susedna odvoda
- ST-depresija $\geq 1\text{mm}$ u najmanje 2 susedna odvoda
- visok T-talas (perakutna faza)
- negativni simetrični ishemijski T talasi sa dubinom većom od 2mm
- smanjenje voltaže R-zupca u odvodima zahvaćene koronarne arterije
- formiranje patološkog Q-zupca
- recipročne promene u odvodima koji su suprotni infarktnoj zoni

Preporuke za snimanje EKG-a u miru kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (2,5):

Klasa I

1. Svim bolesnicima sa bolom u grudima koji imponuje kao anginozni bol u AKS u trenutku pregleda ili oni koji anamnestički daju podatak o bolu koji ima karakteristike bola za AIM ili nestabilnu anginu pectoris mora se uzeti EKG (12 odvoda) najduže u roku od 10 minuta po prijemu kod lekara i interpretirati se. (nivo dokaza: C)
2. Ukoliko je EKG nalaz normalan onda ga treba ponoviti na 6h i 12h (savetuje se ponavljanje na 4-6h) od dolaska u bolnicu u periodu opservacije bolesnika. (nivo dokaza: B)
3. Ukoliko je EKG nalaz pozitivan u smislu AKS (uz kliničke i biohemijske markere) neophodna je hospitalizacija bolesnika. (nivo dokaza: C)
4. Kod bolesnika sa verifikovanom elevacijom ST-segmenta na EKG-u i sa definitivno potvrđenom dijagnozom AKS-a treba odmah razmotriti reperfuzionu terapiju. (nivo dokaza: A)

3.5.4. Laboratorijske analize

Za postavljanje dijagnoze akutnog koronarnog sindroma treba se pridržavati kriterijuma koje je dala SZO (7):

- Postojanje bola u grudima.
- Evolutivne promene na serijski uzimanim EKG-a.
- Evolutivne promene serumskim kardijalnih markera.

Dijagnoza se postavlja sa velikom verovatnoćom ako su prisutna 2 od 3 navedena kriterijuma.

Biohemijski kardijalni markeri

Pod biomarkerima miokardnog oštećenja podrazumevaju se endogene supstance enzimske ili proteinske prirode koje prelaze u perifernu cirkulaciju (mogu se detektovati u plazmi) posle oštećenja miokardocita bilo koje etiologije (8). Znači da oni nisu samo karakteristični za nekrozu miokarda ishemijske etiologije, već mogu biti rezultat i mehaničkog ili toksičnog oštećenja miokarda. Neki od njih su specifični za miokard (troponini) tj. nalaze se samo u njemu, dok su drugi nespecifični i mogu se naći i u drugim ćelijama i tkivima, npr. u skeletnoj muskulaturi (kreatin kinaza, mioglobin) (9,10,11).

Ako se koristi centralna laboratorija za njihovo određivanje, rezultati bi trebalo da budu na uvidu lekaru za najviše 1 čas.

Serumski kardijalni markeri (ili biohemijski markeri) su intracelularni makromolekuli koji se nalazi u kardocitima (ali i u drugim ćelijama) koji kod njihove nekroze u AIM zbog oštećenja sarkoleme difunduju u intersticijum, a potom krvlju i limfom bivaju odneseni u perifernu cirkulaciju odakle se iz krvnog uzorka mogu odrediti specifičnim metodama. Kako klinička Slika i tok AIM zahtevaju brzu evaluaciju, metode za određivanje ovih markera bi trebalo da budu brze za izvođenje i jeftine. To nije slučaj za neke od njih kao npr. za troponin (12).

Kako su ovi markeri znak oštećenja miocita, oni nisu karakteristični samo za nekrozu izazvanu ishemijom miokarda te zato njihove povišene vrednosti u krvi označavaju samo oštećenje miokarda, ali ne postavljaju dijagnozu infarkta miokarda. Zapaljenski procesi (miokarditis), traume srca (penetrantne i nepenetrantne) i srčana hirugija, takođe, mogu dovesti do skoka ovih proteinskih makromolekula.

Pored kvantitativnog određivanja markera neophodno je i serijsko praćenje tj. uzimanje ovih markera u određenim vremenskim intervalima, jer svaki ponaosob pokazuje karakterističnu krivu porasta i pada vrednosti u evoluciji AIM. Stepem povećanja pojedinih biohemijskih markera pozitivno korelira sa veličinom infarktne zone.

Određivanje sledećih markera ima dijagnostički značaj kod bolesnika sa sumnjom na AIM (3,8,12,13):

- A.
 - a. ukupni CPK ili CK (kreatin fosfokinaza ili kreatin kinaza)
 - b. izoenzimi CK
 - c. izoformi CK
- B. Mioglobin
- C. Troponini I i T
- D. Laktat dehidrogenaza (LDH ili LD)

3.5.4.1. Totalna ili ukupna kreatin kinaza (CK) je enzim koji se nalazi u velikom broju tkiva i kao takav ima malu senzitivnost za postavljenje dijagnoze AIM. Samo povećanja koja se dva puta veća od referentnih vrednosti se smatraju signifikantnim za razmatranje. Iz tih razloga, mnogo je preciznije zbog veće senzitivnosti određivati izoenzim CK-MB (CK ima još dva izoenzima -MM i -BB) koga ima najviše u miokardu, za razliku od druga dva koji su više zastupljeni u drugim tkivima (3,12). I totalni CK i CK-MB imaju slične krive u AIM: skok vrednosti dosta rano, već posle 3-6 časova od nastanka bola tj. nekroze miokarda, iako je nekad potrebno i čitavih 12h da bi se primetio skok. Maksimalne vrednosti dostiže posle 18-24h, da bi se vratile na normalne posle 36-48 (72) h - Slika 3.2. Kako se CK nalazi i u skeletnoj muskulaturi često se mogu dobiti lažno pozitivne vrednosti kod bolesnika sa miopatijama, traumom skeletne muskulature, posle intramuskularne aplikacije lekova, posle napornih fizičkih vežbi ili sportova (9). CK može biti povišen ali uz sporiji rast i kod bolesti gastrointestinalnog trakta, renalnih ili uroloških oboljenja. U akutnom i evolutivnom infarktu miokarda savetuje se uzimanje krvnih uzoraka na 6-12h ili onda kada se posumnja na reinfarkt kao ranu komplikaciju.

Da bi se povećala senzitivnost CK-MB u postavljanju dijagnoze AIM potrebno je odrediti njegove izoforme (nastaju odvajanjem lizina sa M i B lanca) kojih ima 4 ali se praktično mogu odrediti i imaju značaj samo dve (CK-MB1 i CK-MB2) pri čemu CK-MB2 se održava duže u plazmi i smatra se da ima veću senzitivnost. Ako su apsolutne vrednosti CK-MB2 u prvih 6h od nastanka bola veće od 1ij/L, a odnos CK-MB2 i CK-MB1 veći od 1.5, onda je senzitivnost biohemijske potvrde AIM veća nego određivanje samo CK-MB(2). Izoenzim CK-MM ima 3 izoforme ali se samo dve koriste u dijagnostici AIM. To su CK-MM1 i CK-MM 3. I oni kao i izoforme CK-MB imaju brz i kratkotrajan skok (13).

Normalne vrednosti CK i CK-MB prvih nekoliko časova od nastanka bola ne isključuju infarkt miokarda.

3.5.4.2. Troponini I i T (cTnI i cTnT) predstavljaju specifične regulatorne proteine koji kontrolišu interakciju između aktina i miozina. Iako se nalaze i u drugim mišićnim vlaknima, smatra se da kardijalni troponini (cTnI i cTnT) predstavljaju produkt specifičnih gena i u tom smislu su jedinstveni i visoko specifični za miokard, iako se cTnI smatra specifičnijim jer nije verifikovan ni u jednom drugom tkivu (TnT-a ima malo u skeletnoj muskulaturi) (12,14). U kardiocitima se nalaze u samoj citoplazmi ("slobodni") ili "vezani" za aktin i miozin. To omogućava dva fenomena u toku evolucije AIM koji nemaju drugi markeri. Citoplazmatski se vrlo brzo oslobađa posle nekroze miokarda, a vezani oblik daje prolongiranost krive tako da troponini ujedinjuju osobine "brzih" markera (mioglobin, CK-MB) i "sporih" markera (LDH) (15).

Koncentracije troponina u serumu počinju da rastu 4-6h posle nastanka nekroze, dostižu maksimum 18-24h i održavaju se u krvi do 10-og dana – Slika 3.2. Njegove vrednosti se kontrolišu na 12h u AIM (15). Lažno pozitivni mogu biti u srčanoj insuficijenciji (oba) ili u renalnoj insuficijenciji (samo TnT).

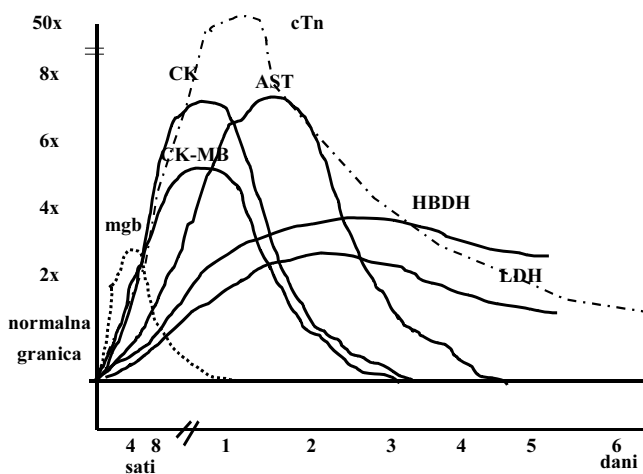
Troponini nemaju samo dijagnostički već i prognostički značaj (više vrednosti Tn nose viši mortaliteta za 30 dana, i povećan rizik od reinfarkta.)

3.5.4.3. Mioglobin je hem protein male MM koji je normalan sastavni deo svih mišićnih ćelija, posebno skeletne muskulature i srca. Zato se pri oštećenju miokarda ili skeletne muskulature oslobađa vrlo brzo, brže nego CK. Kako ima i kratak poluživot brzo se gubi iz cirkulacije. Tako je njegova kriva karakterističnog staccato oblika (16). Zato njegovo određivanje kod bolesnika sa sumnjom na AIM ima smisla samo u prvim časovima (1-4h) od nastanka nekroze sa max vrednostima oko 6h od nastanka bola i vraćanjem na normalne vrednosti posle 24h – Slika 3.2 Ako se određuje, treba ga određivati često - na svaka 2h. Ima malu senzitivnost u AIM iz istih razloga kao i totalni CK. Zbog svojih nedostataka ne preporučuje se njegovo rutinsko određivanje kod bolesnika sa sumnjom na AIM. Veći značaj ima kod određivanja stepena reperfuzije posle trombolitičke terapije (17).

3.5.4.4. Laktat dehidrogenaza (LDH ili LD) je jedan od najstarijih biomarkera nekroze miokarda. Koncentracija LDH raste posle 6-12h od nastanka nekroze, dostiže vrh od 24-48h i održava povišene vrednosti do 7-8 dana – Slika 3.2. Kako su često mogući lažno pozitivni rezultati, mogu se određivati izoenzimi LDH kojih ima 5 (LDH1-LDH5). Izoenzim LDH1 je najzastupljeniji u srcu i njegovo određivanje uz procenu odnosa LDH1/LDH2 koji treba da je >1 povećava verovatnoću postavljanja dijagnoze. U nemogućnosti određivanja LDH1 izoenzima može se odrediti HBDH kao surogat LDH1.

Određivanje transaminaza (AST ili SGOT), a pogotovu ALT (SGPT) kao biomarkera nekroze miokarda se ne preporučuje (**Klasa III**) - (2).

Slika 3.2. Kardioselektivni biohemijski markeri u akutnom infarktu miokarda



Preporuke za praćenje biohemijskih markera nekroze miokarda u akutnom koronarnom sindromu

Klasa I

U prvih 6h od nastanka tegoba uzeti CK-Mbmass ili Troponin, i odrediti ponovo ove markere nakon 6-12h. (nivo dokaza: C)

Klasa IIa

Odrediti Mioglobin u prvih 6h, ili CK-MB izoforme. (nivo dokaza: C)

Klasa IIb

Određivanje C reaktivnog proteina i drugih markera inflamacije. (nivo dokaza: B)

Klasa III

1. Praćenje totalnog CK. (nivo dokaza: C)
2. CK-MB i mioglobina posle 48h od nastanka AIM. (nivo dokaza: C)

3.5.5. Rentgen srca i pluća kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom

J.Šaponjski, V.Vukčević

Kod bolesnika bez prethodnog infarkta miokarda, rentgenski snimak srca i pluća je najčešće normalan. Promene se češće nalaze kod bolesnika koji su preležali srčani udar kao i kod onih koji imaju bol u grudima nesrčanog porekla. Uvećanje srčane senke može da bude posledica prethodnog infarkta miokarda, srčane slabosti, perikardnog izliva ili hroničnog opterećenja srca volumenom kakvo postoji kod valvularnih srčanih mana. Rentgen snimkom se mogu ponekad detektovati i kalcifikati na aorti, aortnoj valvuli, ili čak ponekad i na koronarnim arterijama kao indirektan znak postojanja IBS.

Proširenje vaskularne senke gornjeg mediastinuma može da bude posledica aneurizme torakalne aorte sa disekcijom ili bez nje. Međutim, rentgen grudnog koša nije dovoljan da se isključi postojanje disekcije aorte. Zbog niske senzitivnosti, i specifičnosti, uloga rentgena u dijagnostici i stabilne angine, i akutnog koronarnog sindroma i disekcije aorte, nije potpuno definisana. Ipak, danas se smatra da rentgenski snimak ne treba raditi kod nestabilnih i vitalno ugroženih bolesnika ukoliko postoji sumnja na disekciju aorte. Naime, količina i kvalitet informacija koje se mogu dobiti ovim snimanjem su relativno mala u poređenju sa gubitkom vremena i propuštenom prilikom da se brzo urade mnogo senzitivnije dijagnostičke metode kakve su ehokardiografski pregled i CT grudnog koša (18).

Preporuke za rentgenski snimak srca i pluća kod bolesnika sa AKS

Klasa I

Bolesnici kod kojih postoji klinička sumnja na popuštanje srca, postojanje valvularnih mana i bolest perikarda

Klasa IIa

Bolesnici sa simptomima i znacima oboljenja pluća.

Klasa IIb

Svi ostali bolesnici sa AKS.

Klasa III

Postojanje sumnje na akutnu disekciju aorte kod hemodinamski nestabilnih bolesnika.

3.5.6. 24h Holter monitoring EKG-a (Ambulatorni EKG-AEKG) u AKS

S.Dimković, P.Seferović, V.Giga

Dijagnostički značaja AEKG-a kod bolesnika sa AKS je mali obzirom na brzinu i evoluciju patoanatomskih, patofizioloških i kliničkih događanja (normalan tok ili sa komplikacijama). Zato serijsko praćenje EKG-a sa 12 odvoda i rutinsko praćenje monitoringa EKG-a u koronarnoj jedinici imaju veću senzitivnost u otkrivanju novonastale ishemije (ili produbljanja stare), kao i za otkrivanje aritmija. Ali, posle akutne faze IM savetuje se holter-EKG pre otpuštanja bolesnika. Rezultati istraživanja su pokazali da 4h holter EKG daje približno iste informacije kao i 24h holter EKG. Ako se holter EKG uradi pred otpust iz bolnice (6 ili još bolje 10 dana po AIM) može da predvidi pojavu malignih aritmija kod bolesnika bez simptoma aritmije (19). Međutim, pošto je njegova pozitivna prediktivna vrednost relativno mala (oko 15%), preporuka za njegovo korišćenje je relativno niske kategorije (IIb)

Preporuke za Holter EKG kod bolesnika sa AKS-om radi detekcije aritmija kod asimptomatskih bolesnika od aritmija (bez sinkopa, palpitacija, gušenja itd.) - (19)

Klasa I

Niko.

Klasa IIb

1. Kod bolesnika sa IM i disfunkcijom leve komore.
2. Bolesnici sa hroničnom zastojsnom srčanom insuficijencijom.
3. Bolesnici sa idiopatskom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Klasa III

1. Bolesnici sa trajnim oštećenjem miokarda.
2. Bolesnici sa hipertenzijom i hipertrofijom leve komore.
3. Bolesnici sa preležanim IM i normalnom funkcijom leve komore.
4. Preoperativna evaluacija aritmija kod nesrčanih operacija.
5. Bolesnici sa "sleep apnea"-om.
6. Bolesnici sa valvularnim srčanim manama.

3.5.7. Ehokardiografija u miru kod bolesnika sa AKS-om

B. Vujisić-Tešić, S. Dimković

Ehokardiografija u miru kod bolesnika sa AKS se radi iz 2 razloga:

- u dijagnostičke svrhe
- radi procene funkcionalne veličine infarkta.

2D–ehokardiografija (TTE) je indikovana u dijagnostičke svrhe kod bolesnika sa AKS ukoliko bol u grudima ne prestaje, a EKG je nedijagnostički.

U AIM postoje regionalni poremećaji pokreta zida leve komore u infarktnoj zoni, uz očuvanu debljinu zida u dijastoli. Međutim, kako se u akutnoj fazi IM ne može napraviti razlika između ishemije, ošamućenog miokarda ili nekroze, neophodno je serijski ponavljati eho–preglede. Akutnu fazi IM, takođe, odlikuje i pojava hiperkontraktilnosti kontralateralnog segmenta koja se – u slučaju da izostane – objašnjava na 2 načina:

- izvršena rekanalizacija infarktne arterije, pa se zbog toga poboljšala kontrakcija infarktne segmenta, ili
- radi se o višesudovnoj bolesti.

TTE nam stare infarkti prikazuje kao istanjene i fibrozirane akinetične ili diskinezične segmenti (20). Kod infarkta desne komore, ehokardiografski pregled ima veću dijagnostičku senzitivnost od EKG-a (20).

Preporuke za dijagnostičku ehokardiografiju u miru kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (21):

Klasa I

1. Ako dijagnoza ili sumnja na akutnu ishemiju nije postavljena standardnim metodama (anamneza, EKG, serumski markeri).
2. Ako želimo da procenimo funkciju leve komore kod bolesnika sa već postavljenom dijagnozom akutnog koronarnog sindroma.
3. Kod bolesnika sa dijafragmalnom lokalizacijom infarkta uz sumnju na postojanje infarkta desne komore.
4. Kod postojanje sumnje na mehaničke komplikacije (ruptura zida, septuma, papilarnih mišića) ili nastanak intrakardijalnog tromba (poželjnija TEE).

Klasa IIa

Kod bolesnika sa stalnim znacima ishemije kod kojih želimo da izvršimo identifikaciju lokalizacije ili ozbiljnosti ishemije.

Klasa IIb

Niko.

Klasa III

Ako je dijagnoza AIM već postavljena standardnim dijagnostičkim metodama.

Prognostički značaj ehokardiografije u miru kod bolesnika sa AKS u smislu procene rizika, prognoze i efekta terapije.

Preporuke za ehokardiografski pregled su sledeće (21)

Klasa I

1. Radi procene veličine infarktne zone i oštećenog miokarda.
2. Kod intrahospitalne procene ventrikularne funkcije kao vodiča za određivanje terapije.

Klasa IIa

1. Radi procene funkcije miokarda u periodu oporavka posle revaskularizacije miokarda.
2. Radi reevaluacije funkcije miokarda u periodu oporavka posle AIM čiji će rezultati poslužiti kao vodič u terapiji.

Klasa IIb

Radi procene dugoročne prognoze (2 godine posle AIM).

Klasa III

Rutinska evaluacije u odsustvu bilo kakve promene u kliničkom statusu.

3.5.8. EKG pri fizičkom opterećenju

M.Ostojić, V.Vukčević

Akutni koronarni sindrom predstavlja akutnu fazu u prirodnoj istoriji hronične bolesti kakva je koronarna ateroskleroza. On može da bude prva klinička prezentacija bolesti, ili pak da prekine mirni period klinički manifestne bolesti

Dalja prirodna evolucija akutnog koronarnog sindroma – koja se obično završi u periodu od 4-6 nedelja – ide:

- ili ka stabilizaciji bolesti i vraćanju u njenu hroničnu fazu
- ili ka razvoju akutnog infarkta miokarda
- ili smrtnom ishodu.

Zato je od izuzetnog značaja da se kod bolesnika sa AKS što ranije napravi dobra procena rizika za pojavu novih koronarnih događaja. Procena rizika je multifaktorijelni problem, i ne postoji jednostavna Tabela kojom rizik može da se definiše. Neposredno po prijemu u procenu rizika su uključeni anamneza, fizikalni pregled, EKG u miru i biohemijski markeri nekroze (Tabela 3.4.) (22).

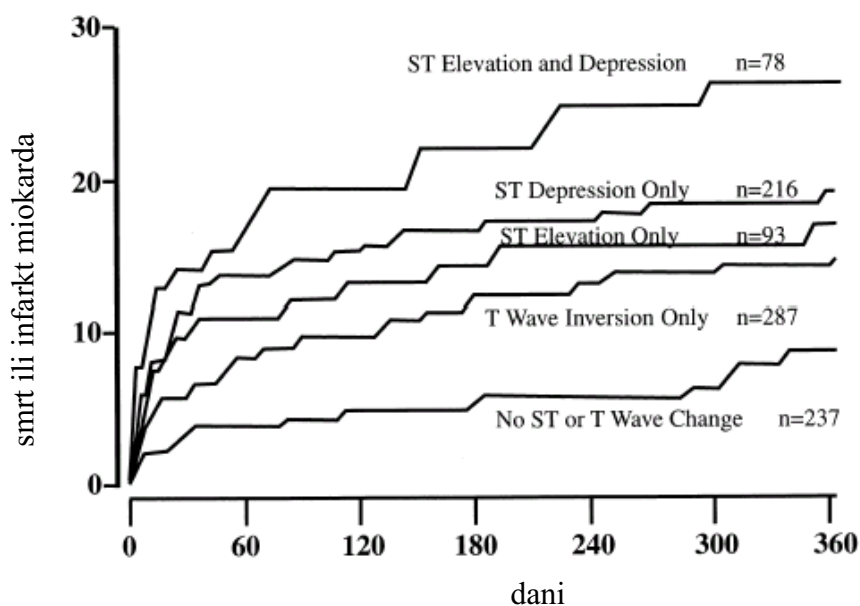
Kako bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom čine rizičnu grupu bolesnika za razvoj srčane smrti i nefatalnih ishemičnih srčanih događaja, dobra procena rizika je veoma korisna zbog:

- Izboru mesta lečenja bolesnika (koronarna jedinica, poluintenzivno odeljenje, kliničko odeljenje, ili ambulantno lečenje)
- Odluke o invazivnom ili neinvazivnom pristupu lečenju bolesnika.

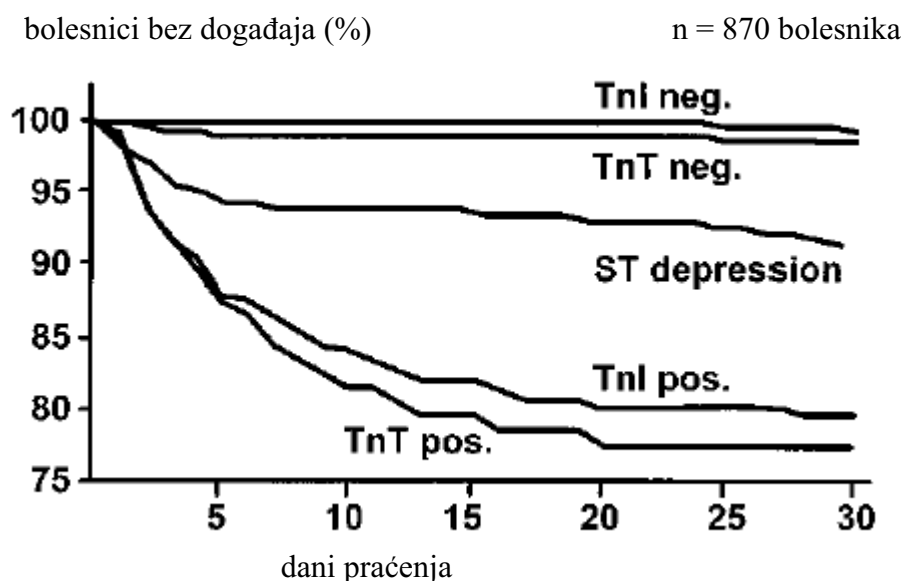
- Izboru terapije, posebno odluke o tome da li da se daju inhibitori glikoproteina IIb/IIIa uz perkutanu interventnu revaskularizaciju.

Kod svih oblika kliničke prezentacije AKS, zapažena je vrlo dobra korelacija između postojanja pojedinih indikatora rizika i prognoze bolesnika: kod bolesnika sa većim rizikom mnogo je češća pojava novih koronarnih događaja i veći mortalitet nego kod bolesnika sa malim rizikom. Dakle, dobra procena rizika je početna tačka u izboru načina lečenja ovih bolesnika.

Slika 3.3. Stratifikacija rizika kod bolesnika sa AKS na osnovu EKG promena



Slika 3.4. Stratifikacija rizika kod bolesnika sa AKS na osnovu vrednosti Troponina



Međutim, procena rizika mora da bude kontinuiran proces u lečenju bolesnika AKS. Bitne prognostičke informacije mogu se dobiti ne samo iz podataka koji se uzimaju pri prijemu bolesnika, već i iz podataka tokom hospitalne faze lečenja bolesti. Braunwald-ova Klasifikacija nestabilne angine (23) se pokazala kao još jedan od korisnih kliničkih instrumenata u proceni prognoze (24).

Tokom intrahospitalnog praćenja kao nezavisni prediktori lošeg ishoda pokazali su se starost bolesnika, tegobe uprkos postojanju maksimalne intravenske terapije, muški pol, hipertenzija. U TIMI III registru su se i promene u EKG-u na prijemu pokazale kao važan prediktor loše prognoze: bolesnici sa ST–depresijom su imali tokom jednogodišnjeg praćenja, zbirni mortalitet i pojavu IM od 11%, a oni sa blokom leve grane – 22,9%. Kod bolesnika koji nisu imali promenjen EKG, učestalost pojave smrtnog ishoda ili IM je bila 6.8% i 8.2% (25) (Slika 3.3). U odnosu na promene u EKG-u, vrednosti Troponina su još bolji pokazatelji u stratifikaciji rizika (26) kod bolesnika sa AKS (Slika 3.4).

Danas se smatra da u grupu bolesnika koji ne treba da idu na neinvazivne testove, već treba da budu odmah poslani na koronarnu angiografiju spadaju oni koji:

- imaju ponavljane bolove u grudima uprkos punoj medikamentnoj terapiji
- imaju bolove u miru
- hemodinamski su nestabilni
- imaju izarženu disfunkcijom leve komore.

Međutim, i kod njih treba odustati od koronarne angiografije ukoliko postoje druge pridružene bolesti koje revaskularizaciju miokarda čine nemogućom.

Kratkoročna procena rizika smrtnog ishoda ili nefatalnog infarkta miokarda neposredno po prijemu data je na Tabeli broj 3.4

Tabela 3.4. Kratkoročna procena rizika smrtnog ishoda ili nefatalnog IM kod pacijenata sa nestabilnom anginom neposredno po prijemu

	<u>Visok rizik</u> Najmanje jedna od sledećih karaktersitika mora biti prisutna	<u>Umereni rizik</u> Bez karakteristika visokog rizika, ali mora imati jednu od sledećih karakterstika	<u>Mali rizik</u> Bez karakteristika visokog ili umerenog rizika ali sa jednom od sledećih karakteristika
Anamneza	Ubrzano tempo ishemijskih simptoma u proteklih 48h.	Prethodni IM, periferna vaskularna ili cerebrovaskularna bolest, CABG, prethodna upotreba aspirina.	
Karakter bola	Dugotrajan bol (>20min.) u miru koji i dalje traje.	Dugotrajan bol (>20 min.) u miru koji je prestao, ali uz umerenu ili veliku verovatnoću postojanja IBS. Angina u miru (< 20 min) ili angina koja je prošla u odmoru ili na NTG.	Angina <i>de novo</i> Klase III ili IV Kanadskog udruženja kardiologa u poslednje 2 nedelje bez dugotrajnog bola (>20min) u miru, ali uz umerenu ili veliku verovatnoću postojanja IBS.
Fizikalni nalaz	Edem pluća najverovatnije kao posledica ishemije. Novi ili pogoršanje postojećeg šuma MR S3 ili novi ili pogoršanje postojećih pukota na plućima. Hipotenzija, bradikardija, tahikardija. Stariji od 75 god.	Stariji od 70 god.	
EKG	Angina u miru sa prolaznim promenama ST segmenta > 0.05 mV. Novi ili verovatno novi blok grane Hisovog snopa Trajna sustained VT.	Inverzija T talasa >0.2mV Patološki Q zupci.	Normalan ili nepromenjen EKG tokom epizode bola u grudima.
Biohemijski markeri	Značajno povećani (npr. TnT ili TnI > 0.1 ng/mL).	Blago povećani (npr. TnT>0.01, ali <0.1 ng/mL).	Normalni.

Procena kratkoročnog rizika smrtnog ishoda i nefatalnih ishemijskih događaja kod nestabilne angine je kompleksan, multivarijabilan problem koji se ne može u potpunosti objasniti u jednoj ovakvoj Tabeli, čiji je cilj da ponudi generalne preporuke, a ne rigidan algoritam.

Svrha neinvazivnih testova je da pomognu dalju stratifikaciju rizika ovih bolesnika (tako što će utvrditi postojanje ili odsustvo ishemijske bolesti miokarda kod niskorizičnih bolesnika) i da na taj način pomognu u izboru lekova i daljih dijagnostičkih procedura.

Preporuke za stres EKG test kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (27)

Klasa I

1. Kod bolesnika sa malim rizikom (Tabela 3.4.) koji nemaju simptome i znake ishemijske bolesti ili srčanog popuštanja u miru ili pri malo opterećenju tokom najmanje 8-12h. (nivo dokaza: B) (27)
2. Kod bolesnika sa umerenim rizikom (Tabela 3.4.) koji nemaju simptome i znake ishemijske bolesti ili srčanog popuštanja u miru ili pri malo opterećenju tokom najmanje 2-3 dana. (nivo dokaza: C) (27)

Klasa IIa

Bolesnici sa umerenim rizikom, kod kojih su kardiospecifični enzimi pri prijemu i na kontrolama nakon 6 i 12h bili normalni, koji nisu imali značajne promene na ponavljanim EKG snimanjima, i koji nisu imali druge znake ishemijske bolesti tokom opservacije. (nivo dokaza: B)

Klasa IIb

1. Bolesnici čiji EKG u miru ima jednu od sledećih promena: WPW sindrom, ritam stalnog pesmejkera, kompletni blok leve grane ili bilo kakvu drugu intraventrikularnu smetnju u sprovođenju sa QRS kompleksom dužim od 0,12 sekundi, a u miru ST–depresiju ≥ 1 mm.
2. Bolesnici sa stabilnim kliničkim tokom bolesti kod kojih se test radi u svrhu periodičnog monitoringa i određivanja terapije.

Klasa III

1. Bolesnici sa teškim pridruženim bolestima za koje se očekuje da će ograničiti dužinu života i/ili onemogućiti revaskularizaciju miokarda.
2. Visokorizični nestabilni bolesnici. (nivo dokaza: C)

Preporuke za stres-EKG test nakon akutnog infarkta miokarda (27)

Klasa I

1. Pre otpusta iz bolnice, da bi se procenila prognoza bolesnika, odredio nivo aktivnosti koji će mu biti dozvoljen i proverio efekat medikamentne terapije (submaksimalni test u periodu od 4–76. dana).
2. Odmah po otpustu iz bolnice, da bi se procenila prognoza bolesnika, odredio nivo aktivnosti koji će mu biti dozvoljen tokom perioda rehabilitacije i proverio efekat medikamentne terapije, ukoliko test nije urađen tokom hospitalne faze lečenja [14-21. dan bolesti, test do pojave simptoma (symptom limited)].
3. Kasnije po otpustu, u iste svrhe, ukoliko test do tada nije urađen ili je bio submaksimalan (period od 3.-6. nedelje bolesti).

Klasa IIa

Po otpustu u cilju davanja saveta o dozvoljenim fizičkim aktivnostima i nivou treninga tokom rehabilitacije kod bolesnika kod kojih je urađena koronarna revaskularizacija.

Klasa IIb

1. Po otpustu da bi se utvrdilo ev. postojanje ishemije u zoni distribucije koronarne arterije sa graničnom stenozom kod bolesnika kojima je urađena selektivna koronarografija.
2. Kod bolesnika čiji EKG u miru ima jednu od sledećih abnormalnosti: kompletni blok leve grane Hisovog snopa, WPW sindrom, hipertrofiju leve komore, promene uslovljene uzimanjem digitalisa, ST-depresiju ≥ 1 mm u miru, ritam pesmejkera.
3. Periodični monitoring kod bolesnika koji nastavljaju sa fizičkim treningom ili rehabilitacionim programom.

Klasa III

1. Postojanje drugih bolesti za koje se očekuje da mogu da ograniče dužinu života i/ili mogućnost revaskularizacije miokarda.
2. Bilo kada posle infarkta kod bolesnika sa nekompenzovanom srčanom insuficijencijom, aritmijama, ili nesrčanim bolestima koje značajno ograničavaju mogućnost fizičkog opterećenja. (nivo dokaza: C)
3. Pre otpusta kod bolesnika kojima je indikovana ili već i urađena selektivna koronarografija. Iako stres test može da da korisne informacije u pogledu procene značaja graničnih stenoza, u ovoj indikaciji prednost imaju stres–eho test ili (ako bolesnik ima loš akustični prozor) Tl-scintigrafija. (nivo dokaza: C).

3.5.9. Stres–ehokardiografija kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom ima čak i veću vrednost nego stres elektrokardiografija jer direktno vizualizuje miokardnu ishemiju kao poremećaj kontraktiliteta, a ne kao EKG preko električnih fenomena. Primena stresne ehokardiografije je važna kako u dijagnostičkim tako i u prognostičkim indikacijama. Primena stresne ehokardiografije kod bolesnika sa bolom u grudima i normalnim elektrokardiogramom, odnosno nespecifičnim ST i T promenama sa normalnim markerima miokardne nekroze je jedna od metoda koja se primenjuje vrlo rano. Osim toga, stresna ehokardiografija je metod izbora za

iospitivanje bolesnika čiji EKG u miru ima promene koje onemogućavaju izvođenje stres EKG testa (WPW sindrom, blok leve grane, ugrađen stalni pesmejker, depresija segmenta ST, hipertrofija leve komore, promene zbog upotrebe digitalisa).

Preporuke za stres–eho test fizičkim opterećenjem ili farmakološki stres–eho test (Dobutamin, Dipiridamol, Adenosin) kod bolesnika AKS (21)

Klasa I:

1. Kod bolesnika sa malim rizikom (Tabela 3.4) koji nemaju simptome i znake ishemije ili srčanog popuštanja u miru ili pri malo opterećenju tokom najmanje 8-12h, a čiji EKG u miru ima nespecifične ST-promene. (nivo dokaza: B) (21)
2. Kod bolesnika sa umerenim rizikom (Tabela 3.4) koji nemaju simptome i znake ishemije ili srčanog popuštanja u miru ili pri malo opterećenju tokom najmanje 2-3 dana, a imaju nespecifične ST-promene. (nivo dokaza: C) (21)
3. Svi bolesnici sa malim rizikom i navedenim promenama EKG-a u miru (WPW sindrom, blok leve grane, ugrađen stalni pesmejker, ST–depresija, hipertrofija leve komore, promene zbog upotrebe digitalisa) koji nemaju simptome i znake ishemije i srčanog popuštanja posle 8-12 sati, i bolesnici sa umerenim rizikom posle 2-3 dana. (nivo dokaza: C)
4. Ako se ubrzo posle testa planira koronarna arteriografija sa mogućom koronarnom intervencijom u istom aktu radi procene funkcionalne značajnosti lezija i obezbeđivanja bazičnog nalaza koji će služiti kao kontrolni u daljem praćenju (za detekciju restenoze i sl).

Klasa IIa

1. U bolnici ili odmah po odsustvu u proceni prisustva i rasprostranjenosti provocirane ishemije kod bolesnika bez promena u EKG-u koji bi kompromitovali interpretaciju EKG–a. (nivo dokaza: B)
2. Farmakološki stres eho u procenjivanu vitalnosti miokarda radi procene indikacije za eventualnu revaskularizaciju miokarda.

3.5.10. Radionuklidne metode ispitivanja kod bolesnika sa AKS

M.Ostojić, V.Vukčević, Z.Petrašinović

Zbog visoke cene opreme i radioobeleživača klinička upotreba radionuklidnih metoda u dijagnozi akutnog infarkta miokarda je ograničena na manji broj nejasnih slučajeva koji se ne mogu rešiti drugim vizualizacionim tehnikama. Miokardna scintigrafija sa Tc-99m pirofosfatom ima osrednju senzitivnost i specifičnost u dijagnozi AMI. Kod bolesnika sa infarktom desne komore radionuklidne metode mogu pomoći u dijagnozi (28, 29).

Preporuke za upotrebu radionuklidnih testova u dijagnozi akutnog infarkta miokarda

Klasa I

Niko.

Klasa IIa

1. Infarkt desne komore.
2. Sumnja na infarkt za koji nema dijagnostičke potvrde drugim metodama.

Radionuklidne metode imaju veću ulogu u stratifikaciji rizika i određivanju prognoze kod bolesnika nakon preležanog infarkta miokarda.

Preporuke za upotrebu radionuklidnih metoda u proceni rizika i procenjivanju terapije nakon akutnog infarkta miokarda

Klasa I

1. Perfuziona scintigrafija miokarda u toku stresa i nakon redistribucije radioobeleživača, posebno kod bolesnika sa lošim akustičnim prozorom koji otežava tumačenje eho nalaza.
2. Određivanje vitalnosti miokarda.

Klasa IIa

1. Perfuziona scintigrafija miokarda u miru radi određivanja veličine infarkta i određivanja miokarda u riziku.

Klinička upotreba radionuklidnih metoda u dijagnostici nestabilne angine je takođe limitirana na slučajeve gde se sa drugim metodama dobijaju nekonzistentni podaci. U proceni intenziteta oboljenja i konsekvantnog rizika Tl 201 scintigrafija može biti od koristi da identifikuje leziju odgovornu za ishemiju pogotovu kada se planira perkutana koronarna revaskularizacija

Preporuke za upotrebu radionuklidnih metoda u dijagnozi, prognostičkoj stratifikaciji i proceni adekvatne terapije kod bolesnika sa nestabilnom anginom

Klasa I

1. Talium 201 scintigrafija kod bolesnika sa lošim ultrazvučnim prozorom.
2. U otkrivanju lezija odgovornih za ishemiju u okviru planiranja perkutane interventne revaskularizacije.

Klasa IIa

Detekcija i procena funkcionalnog značaja koronarne bolesti kod bolesnika sa valvularnim oboljenjima srca.

3.5.11. Izbor neinvazivnih testova kod bolesnika sa AKS (2,22) zavisi od karakteristika bolesnika, lokalnih mogućnosti i stručnosti lekara koji test izvodi da ga interpretira. Zbog jednostavnosti, relativno niske cene i familijarnosti koju većina internista i kardiologa ima sa stres EKG testom, on predstavlja najrazumniji izbor kod bolesnika koji nemaju fizički invaliditet, da test izvedu i nemaju izmenjen EKG u miru koji bi onemogućavao tumačenje testa. Ukoliko su pomenute promene prisutne na EKG u mirovanju, treba uraditi neki od vizualizacionih stres testova (zbog cene bolje stres eho test nego stres radionuklidne testove). Ukoliko invalidnost onemogućava bolesnika da izvede test opterećenjem, treba uraditi vizualizacioni farmakološki stres test (opet bolje sa ultrazvukom)

Po obavljanju fizikalnog pregleda i svih indikovanih neinvazivnih dijagnostičkih metoda moguća je još preciznija stratifikacija rizika nego ona neposredno po prijemu, što je prikazano na Tabeli 3.5.

Tabela 3.5. Neinvazivna stratifikacija rizika

Visok rizik (>3% godišnji mortalitet)

1. Teška disfunkcija leve komore (LVEF<35%).
2. Visoko rizičan skor na tredmilu (< -11) – Duke score.
3. Teška disfunkcija leve komore pri naporu (LVEF pri naporu <5%).
4. Veliki perfuzioni defekt izazvan naporom.
5. Multipli perfuzioni defekti umerene veličine izazvani naporom.
6. Veliki, fiksni perfuzioni defekti sa dilatacijom leve komore ili povećanim preuzimanjem u pluća (talijum-201).
7. Naporom izazvani umereni perfuzioni defekti sa dilatacijom leve komore ili povećanim preuzimanjem u pluća (talijum-201).
8. Ehokardiografski registrovani poremećaji segmentne pokretljivosti (uključuju >2 segmenta) pri maloj dozi dobutamina (≤ 10 mg/kg/min) ili pri maloj srčanoj frekvenci <120/min.
9. Dokaz o ekstenzivnoj ishemiji na stres eh

Umereni rizik (1-3% godišnji mortalitet)

1. Umerena/blaga disfunkcija leve komore u miru (LVEF 35-49%).
2. Umereno rizičan skor na tredmilu (-11 do 5).
3. Naporom izazvani umereni perfuzioni defekti bez dilatacije leve komore ili povećanog preuzimanja u pluća (talijum-201).
4. Ograničena ishemija na stres–ehu sa poremećajima segmentne pokretljivosti samo pri većim dozama dobutamina uključujući 2 ili manje segmenta.

Mali rizik

1. Nisko–rizičan skor na tredmilu (skor veći ili jednak 5)
2. Normalan ili mali perfuzioni defekti miokarda u miru ili pri naporu.
3. Normalna segmentna pokretljivost na stres-ehokardiografiji ili bez pogoršanja postojećeg poremećaja pokretljivosti.

Literatura:

1. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina. In: Braunwald, Zipes, Libby(Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunders Company, 2001. Philadelphia, pp. 1232-1271.
2. ACC/AHA/ACM-ASIM Guideline for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Unstable Angina). The American College of Cardiology-[www.americanheart.org](http://www.acc.org/American Heart Association-www.americanheart.org). 2002.
3. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald, Zipes, Libby(Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunders Company, 2001. Philadelphia, pp. 1114-1231.
4. McGuire DK, Granger CB: Diabetes and ischemic heart disease. *Am Heart J* 1999; 138:366-375.
5. Braunwald , Antman EM, Baesley JW et al. ACC/AHA/ACM-ASIM Guideline for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970--1062.
6. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: The results of the TIMI III registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:133-140.
7. Expert Committee on cardiovascular Disease and Hypertension. Hypertension and coronary artery disease.:Classification and criteria for epidemiological studies.WHO 1959; 168:3.
8. Jaffe AS. Blood tests in diagnostics of acute myocardial infarction. *UpToDate* 9.2; 2001.
9. Siegel A, Silverman L, Evans W. Elevated skeletal muscle creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. *JAMA* 1983; 250:2835.
10. Larca LJ, Coppola JT, Honig S. Creatine kinase MB isoenzyme in dermatomyositis: a noncardiac source. *Ann Intern Med* 1981; 94: 341.
11. Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V et al. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 1994; 104: 193.
12. Jaffe AS. Diagnosis of acute myocardial infarction with biomarkers of cardiac injury. *UpToDate* 9.2; 2001.
13. Puleo PR, Guadagno PA, Roberts R, Perryman MB. Sensitive, rapid assay of subforms of creatine kinase MB in plasma. *Clin Chem* 1989; 35: 1452.
14. Bodor GS, Portefield D, Voss EM et al. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995; 41:1710.
15. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG et al. Cardiac troponin I:A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88:101.
16. Kagen L, Scheidt S, Butt A. Serum myoglobin in myocardial infarction: The staccato phenomenon. Is myocardial infarction in man an intermittent event ? *Am J Med* 1977; 62:86.
17. Christenson RH, Ohman EM, Topol EJ. Et al. Assessment of coronary reperfusion after thrombolysis with a model combining myoglobin, creatine kinase-MB, and clinical variables. TAMI-7 Study Group. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-7. *Circulation* 1997; 96:1776.
18. Erbel R, Alfonso F., Boileau C., Dirsch O., Eber B., Haverich A., Rakowski H., Struyven J., Radegran K., Sechtem U., Taylor J., Zollkofer Ch.: Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2001; 22: 1642–1681
19. ACC/AHA/ACM-ASIM Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7): 2093- 2197.
20. Nešković A, Vlahović A, Otašević P. Ishemijska bolest srca. U *Kardiologija, Principi i praksa*, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje. Bojić M, Mirić M, Ur. str. 375-439. Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, 2000.
21. ACC/AHA/ACM-ASIM Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(4):862- 893.
22. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970 –1062.
23. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118 –22.
24. Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM . Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1286 –92.

25. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis In Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30:133– 40.
26. Hamm CW, Goldman B, Heeshen C et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin-T or troponin-I. *N Eng J med* 1997; 337: 1648.
27. Gibbons R: ACC/AHA PRACTICE GUIDELINES—FULL TEXT ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Web version. American College of Cardiology Foundation - www.acc.org American Heart Association - www.americanheart.org
28. Wackers FJTH, Soufer R, Zaret BL: Nuclear Cardiology. U knjizi Braunwald, Zipes, Libby(Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunder Company, 2001. Philadelphia, 273-321
29. Lee T: Guidelines: Cardiac Radionuclide Imaging. In Braunwald, Zipes, Libby(Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunder Company, 2001. Philadelphia, 322-323.

Invazivne dijagnostičke metode

M.Ostojić, V.Vukčević, B.Beleslin

3.5.12. Selektivna koronarna angiografija

Selektivna koronarna arteriografija je metoda koja zahteva opremu visoke tehnološke vrednosti kao i dobro utreniran tim. Ako su ti uslovi ostvareni onda je invazivnost koronarne arteriografije samo za nijansu veća od plasiranja intravenske kanile. Ovo se odnosi na bolesnike koji na koronarografiju dolaze sa stabilnim vitalnim znacima. Selektivna koronarografija u AKS-u se pokazala kao sigurna metoda, a i vrlo korisna, jer se po potrebi iz dijagnostičke transformiše u interventnu kardiološku reperfuzionu metodu. U jednoj velikoj seriji koja je pratila komplikacije, a gde su uključeni teški bolesnici, nađen je mortalitet od 0.1%, učestalost miokardnog infarkta od 0.06%, moždanog udara od 0.07%, vaskularnih komplikacija 0.46% , reakcija na kontrast 0.23%. Mortalitet je bio povećan kod bolesnika sa bolešću glavnog stabla leve koronarne arterije 0.55%, kod bolesnika sa EF manjom od 30% 0.3 % i NYHA funkcionalnom klasom IV od 0.29% (1,2).

Preporuke za koronarnu angiografiju u sindromima nestabilne angine (3)

Klasa I

1. Visok ili srednji rizik za nepovoljni ishod kod bolesnika sa nestabilnom anginom refraktornom na inicijalnu adekvatnu medikamentnu terapiju, ili ponavljanje simptoma posle inicijalne stabilizacije. Preporučena je hitna kateterizacija srca. (nivo dokaza: C)
2. Visok rizik za nepovoljan ishod kod bolesnika sa nestabilnom anginom. Preporučena je urgentna kateterizacija srca. (nivo dokaza: C)
3. Nestabilna angina visokog ili srednjeg rizika koja se stabilizovala posle inicijalnog lečenja. (nivo dokaza: A)
4. Nestabilna angina inicijalno kratkoročno niskog rizika koja je kasnije pri neinvazivnom testiranju procenjena kao visokorizična. (nivo dokaza: C)
5. Sumnja na Prinzmetal varijantnu anginu. (nivo dokaza: C)

Klasa IIa

Niko.

Klasa IIb

Nestabilna angina kratkoročno niskog rizika, bez visokorizičnih kriterijuma pri kasnijem neinvazivnom testiranju. (nivo dokaza: C)

Klasa III

1. Ponavljana nelagodnost u grudima koja ukazuje na nestabilnu anginu, ali bez objektivnih znakova ishemije i sa normalnim koronarnim angiogramom u toku prethodnih 5 godina. (nivo dokaza: C)
2. Nestabilna angina kod bolesnika koji nisu kandidati za koronarnu revaskularizaciju ili kod bolesnika u kojih koronarna revaskularizacija ne bi unapredila kvalitet ili dužinu života. (nivo dokaza: C)

Preporuke za koronarnu angiografiju tokom inicijalnog lečenja akutnog IM (sumnja na IM sa ST–elevacijom ili prisutan blok grane)

Koronarna angiografija sa namerom da se izvede primarna PTCA

Klasa I

1. Kao alternativa trombolitičkoj terapiji u bolesnika u kojih se može raditi angioplastika za infarkt odgovorne arterije unutar 12h od početka simptoma ili posle 12h ako ishemični simptomi perzistiraju, ako je izvodi unutar 90min osoba obučena za proceduru (>75 PTCA godišnje) uz pomoć iskusnog osoblja u adekvatnoj kateterizacionoj laboratoriji (>200 procedura godišnje). (nivo dokaza: A)
2. U bolesnika unutar 36 sati od akutne ST–elevacije/Q zupca ili IM sa novim blokom leve grane koji razviju kardiogeni šok, mlađi su od 75 godina i revaskularizacija se može izvesti unutar 18 sati od početka šoka.

Klasa IIa

Kao reperfuziona strategija u bolesnika koji su kandidati za reperfuziju ali koji imaju kontraindikacije za fibrinolitičku terapiju, ako se angioplastika može izvesti kao što je prethodno navedeno u Klasi I. (nivo dokaza: C)

Klasa III

1. U bolesnika koji se javljaju posle 12 sati od početka simptoma i koji nemaju dokaz miokardne ishemije. (nivo dokaza: B)
2. U bolesnika koji su kandidati za trombolitičku terapiju i u kojih primarnu PTCA izvodi neobučeni operator u laboratoriji koja nema kardiohiruršku podršku. (nivo dokaza: C)

Preporuke za ranu koronarnu angiografiju u bolesnika sa sumnjom na IM (elevacija segmenta ST ili prisutan blok grane) u kojih nije planirana primarna PTCA

Klasa I

Niko.

Klasa IIa

Kardiogeni šok ili perzistentna hemodinamska nestabilnost. (nivo dokaza: B)

Klasa IIb

1. Evoluirajući veliki ili anteriorni infarkt posle trombolize, kada se prepostavlja da nije došlo do reperfuzije i planira se spasavajuća PTCA. (nivo dokaza: B)

2. Marginalni hemodinamski status, ali ne aktuelni kardiogeni šok kada standardno lečenje (npr. optimizacija pritiska punjenja) ne dovodi do poboljšanja. (nivo dokaza: C)

Klasa III

1. U bolesnika koji su primili trombolitičku terapiju i nemaju simptome ishemije. (nivo dokaza: A)
2. Rutinska upotreba koronarografije i sledstvene PTCA unutar 24 sata nakon primene trombolitika. (nivo dokaza: A)

Preporuke za ranu koronarnu angiografiju u AIM (sumnja na IM ali bez ST–elevacije)

Klasa I

1. Trajne ili ponavljane epizode simptomatske ishemije, spontane ili izazvane, sa ili bez pridruženih EKG promena. (nivo dokaza: A)
2. Postojanje šoka, teške plućne kongestije ili kontinuirane hipotenzije (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

Niko.

Klasa III

Niko.

Preporuke za koronarnu angiografiju tokom hospitalne faze lečenja (bolesnici sa Q i non–Q IM)

Klasa I

1. Spontana miokardna ishemija ili miokardna ishemija provocirana minimalnim naporom, tokom oporavka od infarkta. (nivo dokaza: C)
2. Pre definitivne terapije mehaničkih komplikacija infarkta kao što su akutna mitralna regurgitacija, ventrikularni septalni defekt, pseudoaneurizma ili aneurizma leve komore. (nivo dokaza: C)
3. Perzistirajuća hemodinamska nestabilnost. (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

1. Kada postoji sumnja na IM izazvanim drugim mehanizmima, a ne trombotičkom okluzijom na aterosklerotičnom plaku (npr. koronarna embolija, arteritis, trauma, metaboličke i hematološke bolesti ili koronarni spazam). (nivo dokaza: C)
2. Bolesnici koji su preživeli AIM sa EF leve komore <40%, kongestivnom srčanom insuficijencijom, neuspešnom revaskularizacijom ili malignim ventrikularnim aritmijama. (nivo dokaza: C)
3. Klinička srčana insuficijencija tokom akutne epizode, ali sa očuvanom funkcijom leve komore (EF>40%) (nivo dokaza: C)

Klasa IIb

1. Koronarna angiografija sa nalazom perzistentno okludirane infarktne arterije u pokušaju da se revaskularizuje ta arterija (hipoteza otvorene arterije). (nivo dokaza: C)
2. Koronarna angiografija izvedena bez drugih stratifikacionih rizika da identifikuju prisustvo promena na glavnom stablu ili trosudovnu bolest. (nivo dokaza: C)
3. Svi bolesnici posle nonQ IM. (nivo dokaza: C)
4. Povratna komorska tahikardija i/ili komorska fibrilacija, i pored lečenja sa antiaritmiciima, bez dokaza: trajne miokardne ishemije (nivo dokaza: C)

Klasa III

Bolesnici koji nisu kandidati ili odbijaju koronarnu revaskularizaciju. (nivo dokaza: C)

Preporuke za koronarnu angiografiju tokom faze procene rizika (Bolesnici sa svim tipovima IM)

Klasa I

Ishemija izazvana na niskom nivou opterećenja sa EKG promenama (ST–depresija ≥ 1 mm ili drugi prediktori lošeg ishoda) i/ili abnormalnosti izazane opterećenjem na stres-ehu ili radionuklidnim metodama (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

1. Klinički značajna kongestivna srčana insuficijencija tokom hospitalizacije (nivo dokaza: C)
2. Nemogućnost da se izvede test opterećenjem sa EF<45% (nivo dokaza: C)

Klasa IIb

1. Ishemija nastala na većim nivoima opterećenja (nivo dokaza: C)
2. Non–Q IM kod bolesnika koji se smatra pogodnim kandidatom za revaskularizacione procedure (nivo dokaza: C)
3. Kada je potrebno da se bolesnik vrati na neuobičajeno aktivan posao (nivo dokaza: C)
4. Ranija istorija IM i bez postojanja kongestivne srčane insuficijencije tokom ove hospitalizacije i bez indukovane ishemije (nivo dokaza: C)
5. Povratna ventrikularna tahikardija, fibrilacija, ili obe, i pored pune antiaritmične terapije, i bez postojanja miokardne ishemije (nivo dokaza: C)

Klasa III

Bolesnici koji nisu kandidati ili odbijaju koronarnu revaskularizaciju (nivo dokaza: C)

Literatura:

1. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, et al. Coronary Arteriography 1984-1987: A report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions: I. Results and Complications. Cathet Cardiovasc Diagn 1989; 17: 5.

2. Johnson LW, Krone R. Cardiac catheterization 1991: A report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 28: 219.
3. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions, *JACC*, 1999; 33:1756-1824

3.6. Kada doktor opšte medicine treba bolesnika da uputi internisti - kardiologu?

M.Lapčević

Odluka da se bolesnik sa nivoa primarne zdravstvene zaštite, od strane lekara opšte medicine, pošalje kardiologu, sa sumnjom ili potvrđenom anginom pectoris, je vrlo delikatan problem obzirom na prevalencu IBS i kapacitete specijalističkih službi.

Doktor opšte medicine bi trebalo da uputi bolesnika sa suspektom ili jasnom anginom kardiologu onda kada bi bolesnik mogao imati koristi od ranog detaljnijeg neinvazivnog i invazivnog ispitivanja i moguće revaskularizacije. Na to upućuju sledeći su klinički faktori :

- pacijenti na čijem inicijalnom EKG-u postoji kriterijum za preležani IM ili druge abnormalnosti
- pacijenti koji nisu reagovali na medikamentnu terapiju ordiniranu od strane doktora opšte medicine
- pacijenti koji imaju sistolni šum suspektan na aortnu stenozu.

Sve bolesnike za koje doktor opšte medicine sumnja da imaju nestabilnu anginu bi trebalo urgentno uputiti kardiologu na konsultaciju. To su obično bolesnici koji imaju:

- bol na minimalni napor
- bol koji se javlja u miru
- bol koji ih često budi noću
- anginu koja brzo progredira uprkos medikamentnoj terapiji.

Sledeći razlozi mogu dodatno da utiču na odluku da se bolesnik uputi kardiologu (1):

- da se potvrdi ili odbaci dijagnoza stabilne angine u bolesnika sa nesigurnim ili atipičnim simptomima
- da se identifikuju oni koji će imati koristi od daljih ispitivanja i sofisticiranih formi lečenja
- traženje saveta za lečenje individualnog bolesnika, naročito onih koji ne odgovaraju adekvantno na modifikaciju faktora rizika i lečenja kako je navedeno u preporukama.
- postojanje većeg broja faktora rizika i jako sugestivna porodična anamneza.
- bolesnikova želja za ranu kardiološku konsultaciju
- problemi u vezi bolesti vezanih za radno mesto, osiguranje života, ili neadekvatan stil života
- značajni komorbiditeti (diabetes mellitus)

I pored velike liste razloga koji opravdavaju slanje bolesnika na kardiološku konsultaciju, treba istaći da to nije potrebno za sve bolesnike. Neki stabilni pacijenti čak i sami to ne žele. Međutim, ukoliko se odluči da se bolesnik uputi kardiologu, započinjanje terapije nikako ne sme odlagati do trenutka dolaska kardiologu, već lekar opšte prakse mora dati lekove bolesniku

odmah po pregledu. Bolesnici koji su otpušteni sa kardioloških klinika ili su pregledani od strane kardiologa, a procenjeno je da imaju mali rizik od lošeg ishoda bolesti, treba do daljnjeg da budu pod kontrolom lekara opšte prakse, koji treba da postupaju po važećim preporukama.

Literatura:

1. A national Clinical Guideline: Management of Stable Angina, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, April 2001

4. KONCEPT VEROVATNOĆE NASTAJANJA KORONARNE BOLESTI NA OSNOVU ODREĐIVANJA PROFILA FAKTORA RIZIKA

M.Ostojić, P.Mitrović, V.Vukčević, V.Giga, B.Parapid

4.1. Koncept verovatnoće nastajanja koronarne bolesti na osnovu određivanja profila faktora rizika

4.1.1 Tablice za individualno predviđanje verovatnoće nastajanja koronarne bolesti

Imajući u vidu profil faktora rizika kod svake individulane osobe, izrađene su tablice (Slike 4.1.a-d i 4.2a-b) koje koristeći njihove aktuelne, izmerene vrednosti, atributivna obeležja i/ili numeričke kodove – broj poena koji svaki od njih donosi daju verovatnoću oboljevanja te osobe od koronarne bolesti u budućnosti. Te tablice ili kompjuterski programi koji se danas najčešće preporučuju i koriste su bazirane na Framinghamskoj studiji koja je prospektivno pratila ukupno 5127 stanovnika Framinghama (2282 muškaraca, 2845 žena) starosti 30-59 godina na ulazu u studiju 1949. godine. Inače, Framingham je gradić na oko 30km zapadno od Bostona u državi New England u SAD i u to vreme je imao ukupno 28000 stanovnika većinom evropskog porekla. Oko 10000 stanovnika je pripadalo dobnoj grupi 30-59 godina. Prosečno planirano vreme praćenja je bilo 20 godina. Koronarna bolest (Coronary Heart Disease, CHD) je u Framinghamskoj studiji definisana kao angina pectoris, prepoznat ili neprepoznat miokradni infarkt, nestabilna angina i koronarna smrt. Tako, ako se Framinghamska studija koristi za procenu budućih događaja treba znati da su tu uključeni i neki manje teški oblici koronarne bolesti kao angina pectoris.

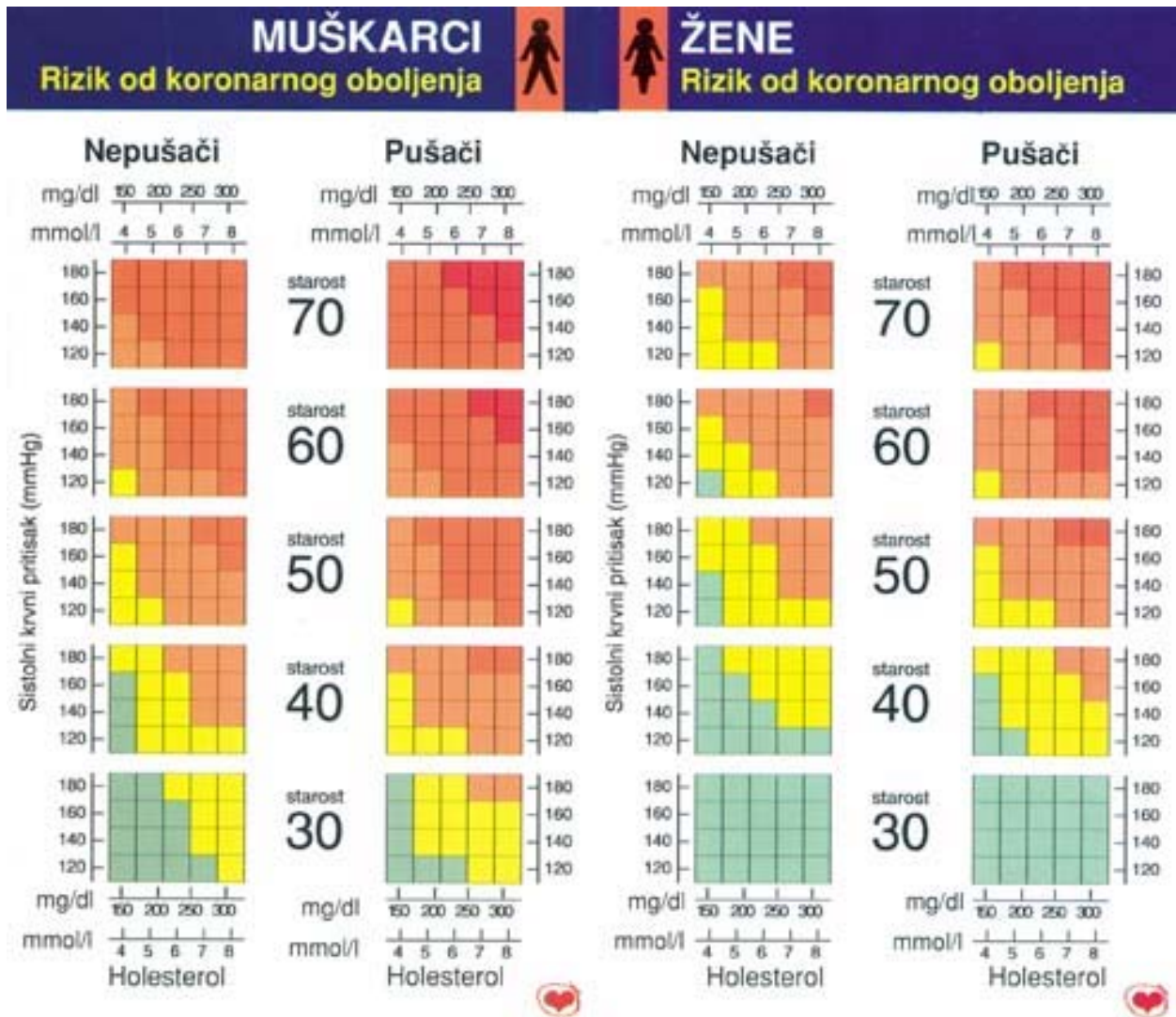
Ako se od procenjenog budućeg rizika za koronarnu bolest upotrebljavajući Framinghamsku studiju oduzme angina pectoris – koja je činila trećinu svih događaja – dobija se procena koja uključuje, uglavnom, samo teže manifestacije koronarne bolesti (miokradni infarkt i koronarnu smrt) (1). Treba istaći da se čak i u Evropskim preporukama objavljenim 1994., pa 1998.godine (2), te tablice zasnivaju upravo na Framinghamskoj, znači američkoj populaciji. Argument koji se najčešće upotrebljavao za opravdavanje korišćenja američke populacije za predikciju rizika evropske populacije – što neki tumače kao intelektualni neokolonijalizam – jeste bio da, iako se možda pravi greška u određivanju apsolutnog rizika od oboljevanja, da će predviđeni relativni rizik biti tačan. (Poređenje: kao što je odnos između 1000:500 jednak odnosu 10:5 ili 12:6, tako bi i odnos svakog u Framinghamskoj studiji prema prosečnom riziku u toj studiji, što inače čini relativni rizik, trebalo da bude sličan i u evropskoj populaciji). Znači, ako neka osoba uporedi svoj rizik sa prosečnim rizikom u toj populaciji dobiće se relativni rizik. Korišćenje američke studije je na neki način ipak bilo nužno zlo, te se i Evropa sprema da krajem 2002 g. promoviše nove tablice koje bi za osnovu imale studije urađene u evropskim zemljama.

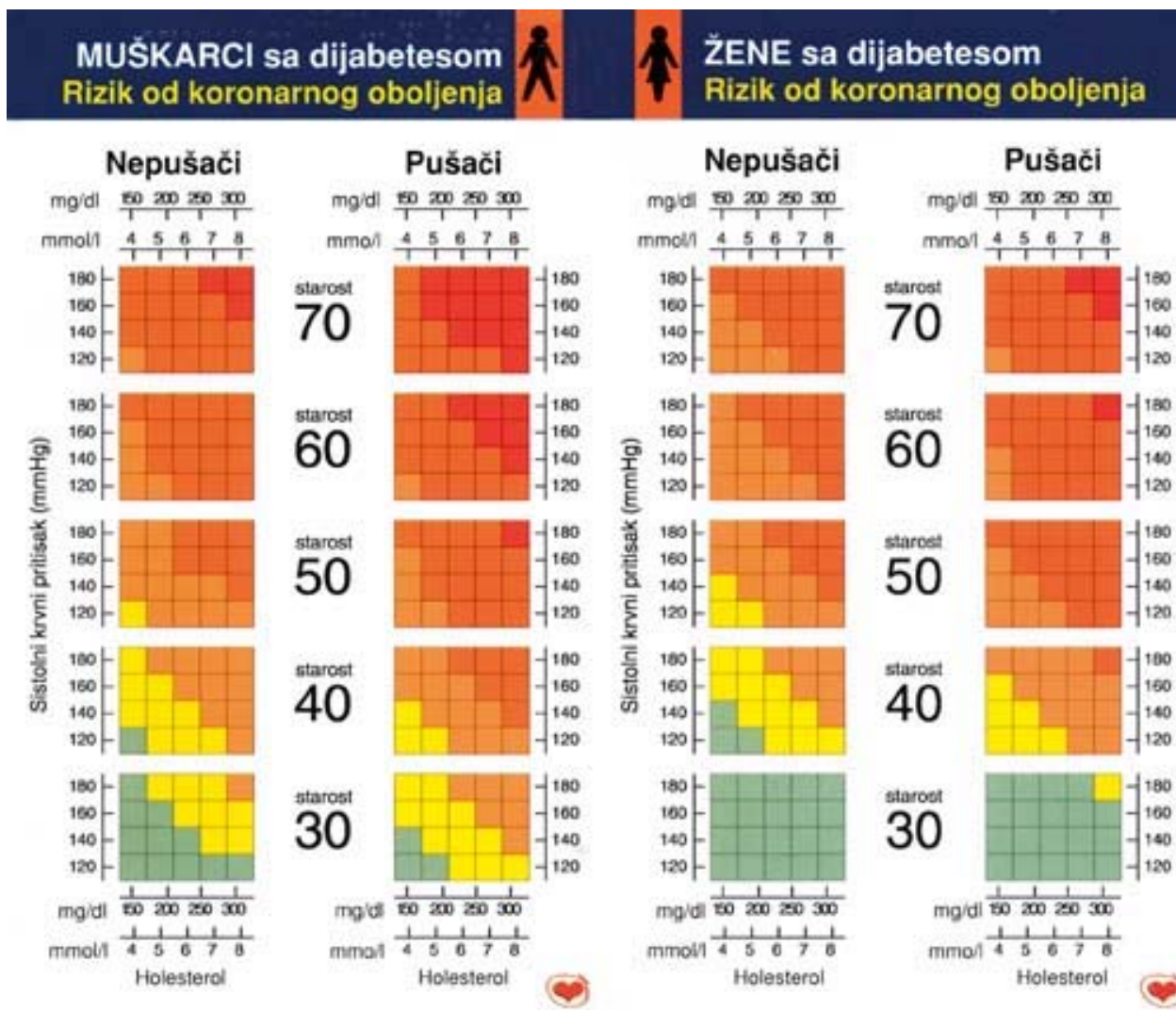
Razumljivo je da se primenom tablica, obzirom na činjenicu da na primer za starost ne koriste tačnu dob (godine starosti) već decenije, a što se tiče pušenja ne koriste broj popušanih cigareta i ukupni pušački staž već samo činjenicu da li je neko pušač ili ne, dobija približna vrednost budućeg rizika. Međutim, i to je bolje nego nikakva vrednost, a osim toga primena ovih tablica ima i izvanredno važnu ulogu u edukaciji i zdravstvenog osoblja i bolesnika, jer ukazuje na ukupan koronarni aterosklerotski milje koji postoji kod svake individue, a kao što je istaknuto pruža i relativne odnose rizika kod iste osobe kako se menjaju faktori rizika ili relativne odnose u riziku kod različitih osoba. Praktično, ovaj individualno određeni relativni rizik, kao i kretanje tog rizika za nastanak koronarne bolesti prema korekciji pojedinih faktora rizika (pušenje, hipertenzija, holesterol) je dragocena vrednost ovih Tabela.

Ne zaboravimo da i kada se donesu nove evropske tablice, one opet u pogledu apsolutnog rizika neće biti primenljive na Srbiju, ali će vrednost relativnog rizika i dalje ostati značajna.

Samo dugotrajna prospektivna studija naše populacije bi nam omogućila pravljenje tablica gde bi bilo moguće tačno odrediti i apsolutni i relativni rizik baš u našoj populaciji.

Slika 4.1.a.b. Karta koronarnog rizika za primarnu prevenciju IBS





Slika 4.1.c.d. Karta koronarnog rizika za primarnu prevenciju IBS kod bolesnika sa dijabetesom

Međutim, treba istaći da smo mi daleko od toga, jer je Jugoslavija zbog svih poznatih teškoća, na mapi Evrope koja daje geografski i državno prijavljeni mortalitet od kardiovaskularnih bolesti, predstavljena praznim prostorom – podataka nema. Ovo nepostojanje i/ili neprijavlivanje jugoslovenskih podataka za mapu Evrope vezano za kardiovaskularna oboljenja je – obzirom na tradiciju epidemiološke kulture kod nas – potpuno neočekivano. Naime, prvi svetski godišnji Desetodnevni kurs iz kardiovaskularne epidemilogije i prevencije je održan u našoj zemlji (Makarska, 1965). Osim toga, Jugoslavija je sa četiri populacije uključena i u jednu od najcitiranijih prospektivnih opservacionih epidemioloških studija - The Seven Countries' Study (Studija sedam zemalja) (3) sa populacijama u Beogradu (Univerzitetski profesori), Zrenjaninu (radnici u prehrambeno-industrijskom kombinatu "Servo Mihalj"), Velikoj Krsni (poljoprivrednici) i u Hrvatskoj (Dalmacija i Slavonija), a imala je i sopstvenu, takođe dosta citiranu studiju, sa saradnicima istraživačima iz Framinghamske studije - Jugoslovenska studija o kardiovaskularnim oboljenjima.

Tabela 4.1. Skoring sistem za globalnu procenu rizika (AHA/ACC) za oboljevanje od koronarne bolesti (4)

Faktori Rizika	Poeni		
	Muškarci	Žene	
Uzrast (god)			
<35	-1	-9	Sabiranje poena
35-39	0	-4	uzrast.....
40-44	1	0	holesterol.....
45-49	2	3	HDL-holesterol.....
50-54	3	6	krvni pritisak.....
55-59	4	7	dijabetes.....
60-64	5	8	pušenje.....
65-69	6	8	Ukupno poena.....
70-74	7	8	
Ukupni holesterol (mmol/l)			
<4.14	-3	-2	
4.37-5.14	0	0	
5.17-6.18	1	1	
6.20-7.21	2	2	
≥7.24	3	3	
HDL holesterol (mmol/l)			
<0.90	2	5	
0.90-1.13	1	2	
1.16-1.26	0	1	
1.29-1.52	0	0	
≥1.55	-2	-3	
Sistolni KP (mmHg)			
<120	0	-3	
120-129	0	0	
130-139	1	1	
140-159	2	2	
≥160	3	3	
Diabetes mellitus			
Ne	0	0	
Da	2	4	
Pušenje			
Ne	0	0	
Da	2	2	

Age (Low-risk level)*	30-34 (2%)	35-39 (3%)	40-44 (3%)	45-49 (4%)	50-54 (5%)	55-59 (7%)	60-64 (8%)	65-69 (10%)	70-74 (13%)	Absolute Risk	Absolute Risk†
Points †										Total CHD‡	Hard CHD§
0	1.0									2%	2%
1	1.5	1.0	1.0							3%	2%
2	2.0	1.3	1.3	1.0						4%	3%
3	2.5	1.7	1.7	1.3	1.0					5%	4%
4	3.5	2.3	2.3	1.8	1.4	1.0				7%	5%
5	4.0	2.6	2.6	2.0	1.6	1.1	1.0			8%	6%
6	5.0	3.3	3.3	2.5	2.0	1.4	1.3	1.0		10%	7%
7	6.5	4.3	4.3	3.3	2.6	1.9	1.6	1.3	1.0	13%	9%
8	8.0	5.3	5.3	4.0	3.2	2.3	2.0	1.6	1.2	16%	13%
9	10.0	6.7	6.7	5.0	4.0	2.9	2.5	2.0	1.5	20%	16%
10	12.5	8.3	8.3	6.3	5.0	3.6	3.1	2.5	1.9	25%	20%
11	15.5	10.3	10.3	7.8	6.1	4.4	3.9	3.1	2.3	31%	25%
12	18.5	12.3	12.3	9.3	7.4	5.2	4.6	3.7	2.8	37%	30%
13	22.5	15.0	15.0	11.3	9.0	6.4	5.6	4.5	3.5	45%	35%
>14	26.5	>17.7	>17.7	>13.3	>10.6	>7.6	>6.6	>5.3	>4.1	>53%	>45%

Slika 4.2.a ACC/AHA procena apsolutnog i relativnog rizika za oboljevanje od IBS kod muškaraca određeno po Framinghamskom skoru. Broj Framinghamskih poena određuje se kao što je pokazano na Tabeli 4.1. Brojevi pokazuju 10.godišnji apsolutni rizik za koronarne događaje. Boje označavaju: zelena- mali rizik, ljubičasta- umereni rizik, žuta- umereno povećan rizik i crvena- veliki rizik

Age (Low-risk level)*	40-44 (2%)	45-49 (3%)	50-54 (5%)	55-59 (7%)	60-64 (8%)	65-69 (8%)	70-74 (8%)	Absolute Risk	Absolute Risk
Points †								Total CHD‡	Hard CHD§
0	1.0							2%	1%
1	1.0							2%	1%
2	1.5	1.0						3%	2%
3	1.5	1.0						3%	2%
4	2.0	1.3						4%	2%
5	2.0	1.3						4%	2%
6	2.5	1.7	1.0					5%	2%
7	3.0	2.0	1.2					6%	3%
8	3.5	2.3	1.4	1.0				7%	3%
9	4.0	2.7	1.6	1.1	1.0	1.0	1.0	8%	3%
10	5.0	3.3	2.0	1.4	1.3	1.3	1.3	10%	4%
11	5.5	3.7	2.2	1.6	1.4	1.4	1.4	11%	7%
12	6.5	4.3	2.6	1.9	1.6	1.6	1.6	13%	8%
13	7.5	5.0	3.0	2.1	1.9	1.9	1.9	15%	11%
14	9.0	6.0	3.6	2.6	2.3	2.3	2.3	18%	13%
15	10.0	6.7	4.0	2.9	2.5	2.5	2.5	20%	15%
16	12.0	8.0	4.8	3.4	3.0	3.0	3.0	24%	18%
≥ 17	>13.5	>9.0	>5.4	>3.9	5.4	5.4	5.4	>27%	>20%

Slika 4.2.b. ACC/AHA procena apsolutnog i relativnog rizika za oboljevanje od IBS kod žena

4.1.2. Kompjuterski programi za individualno predviđanje verovatnoće nastajanja koronarne bolesti

Osim tablica koje na nekin način omogućavaju slikovito razumevanje i uvid u igru i međusobni uticaj i sinergizam faktora rizika u povećanju ili smanjenju verovatnoće oboljevanja od koronarne bolesti, postoje i kompjuterizovani programi koji posle završenog ubacivanja podataka prolaze kroz sve Tabele i automatski očitavaju tu verovatnoću. Takvi programi zasnovani su na Framinghamskoj studiji (SAD) ili PROCAM (Nemačka) studiji, i drugim.

U edukativne svrhe – naročito zdravstvenog osoblja u početku, i bolesnika – čini se da je uvid u verovatnoću oboljevanja od ishemijske bolesti srca u budućnosti putem tablica, iako možda duži, ipak prihvatljiviji. Mogla bi se napraviti metafora sa učenjem osnovnih računskih radnji u školi i njihovim savladavanjem, pa tek kasnije u procesu edukacije i implementacije znanja iz matematike i korišćenja računara. Primena računara dolazi u obzir kod onih koji su savladali primenu tablica.

Bitan pomak u primarnoj prevenciji koronarne bolesti predstavlja pokušaj sagledavanja ukupnog aterosklerotskog potencijala (miljea) koji izaziva tu bolest u zavisnosti od međusobne interakcije različitih faktora rizika. Sve do sredine devedesetih godina, pokušaji intervencija da promene neki od faktora rizika zasnivali su se na ocenjivanju vrednosti svakog pojedinačnog faktora i njihovog menjanja (hipertenzija, pušenje, dislipidemije itd.). Međutim, od sredine devedesetih vrsta i intezitet intervencije na promeni faktora rizika se određuje na sofisticiranijem nivou prema određivanju ukupnog aterosklerotskog potencijala za koronarnu bolest (uzimajući u obzir ne sve, već glavne faktore rizika).

ESC Evropska procena rizika

Kao što je navedeno, Evropsko udruženje kardiologa je koristeći bazu podataka iz Framinghamske studije 1994 g. izradilo tablice na osnovu kojih se u svrhu sprovođenja mera primarne prevencije na osnovu vrednosti totalnog holesterola, sistolnog krvnog pritiska kao kontinualnih obeležja i pripadnosti određenoj starosnoj grupi, polu, pušačkom statusu i prisustvu šećerne bolesti kao kategorijskih vrednosti (pripadnost kategorijama) mogao odrediti desetogodišnji rizik nastanka koronarne bolesti. Nivoi rizika u sledećih deset godina su dati po kategorijama ispod 5%, 5-10%, 10- 20%, 20-30%, 30-40% i preko 40%. Preporuka je da je neki granični rizik gde su potrebne intezivnije mere, naročito medikamentne, za regulisanje pojedinačnih faktora rizika (kao što su hipertenzija, hiperholesterolemija, pušenje), 20% i više za nastanak koronarne bolesti u sledećih 10 godina, ili ako taj rizik u datom momentu i ne prelazi tu granicu, ali će preći kada se svi drugi faktori drže konstantnim pa se projektuju na 60. godinu starosti odnosno kad se projektuje efekat starenja na proces ateroskleroze. Znači, prema evropskim preporukama određuje se i kratkoročna (desetogodišnja) i dugoročna verovatnoća oboljevanja od koronarne bolesti. Navedeno je da se npr. neko ko ima 48 godina može sagledati i u susednom polju 50 godina i više. U ovim tablicama nisu uzete u obzir vrednosti HDL holesterola jer se i 1994 g. i 1998 g. smatralo da se u mnogim evropskim zemljama on ne određuje, ali je navedeno da ako neko ima HDL ispod 1 mmol/L da će rizik biti za jedan stepen veći. Ovo se odnosi i na prisutvo hipertrigliceridemije (>2 mmol/L), kao i pozitivnu porodičnu anamnezu o koronarnoj bolesti, naročito ako se koronarna bolest javljala kod očeva pre 55., a kod majki pre 65. godine života i kod osoba sa familijarnom hiperholesterolemijom.

AHA/ACC procena rizika

Vrednost HDL je uzeta u AHA/ACC tablicama i to amerikanci ističu kao prednost (4). U engleskim tablicama je uzet i HDL i faktor prisustva ili odsustva znakova hipertofije leve srčane komore. U francuskim tablicama se boduje i porodična anamneza i to u čitavom spektru vrednosti da li je ona pozitivna kod prvih prethodnika u porodičnom stablu ili i dalje, da li se javila rano ili kasnije. Iako se čak i vizuelno na evropskim tablicama vidi, ono što je napred navedeno da se ateroskleroza neminovno javlja starenjem (Grafik 4.1.a-d) držeći čak ostale faktore rizika pod dobrom kontrolom, uticaj svih pojedinačnih faktora rizika se još bolje uočava u bodovnom sistemu predloženom od AHA/ACC. (Tabela 4.1.) Vidi se da na primer kod žena koje su mlađe od 34 g. se oduzima 9 poena, a kod muškaraca samo 1, a da muškarac star 65-69 g. dobija 6, a žena 8 poena. Znači, žene po osnovi poena dobijenih na godine starosti kasnije dostižu i prestižu muškarce. Prisutvo dijabetesa kod muškarca nosi 2, a kod žena 4 poena. Niska vrednost HDL nosi dva i po puta više poena kod žena nego kod muškaraca. Kada se po AHA/ACC bodovnom sistemu sabere svi poeni traženi u Tabeli 1 dobija se tzv. procena globalnog rizika za koronarnu bolest. Taj zbir poena se unosi u prvu kolonu u Tabelu za muškarce (Slika 4.1.2.a) odnosno žene (Slika 4.1.2.b), a apsolutni rizik za sve koronarne događaje (angina pectoris, prepoznat i neprepoznat infarkt miokarda i koronarna smrt) odnosno za "tvrde" koronarne događaje (izuzeta angina pectoris koja je činila otprilike 1/3 svih događaja kod muškaraca, a kod žena i više zavisno od dobi) u sledećih deset godina se očitava u pretposlednjoj i poslednjoj koloni.

Tabela 4.2. Definicija bolesnika sa niskim rizikom

- | | |
|----|--|
| 1. | Ukupni serumski holesterol 4,14 – 5,1 mmol/l |
| 2. | LDL-C 2,59 -3,33 mmol/l |
| 3. | HDL-C $\geq 1,16$ mmol/l u muškaraca i $\geq 1,42$ mmol/l u žena |
| 4. | Krvni pritisak < 120 mmHg sistolni i < 80 mmHg dijastolni |
| 5. | Nepušači |
| 6. | Bez diabetes mellitusa |

Procenjuje se da u SAD postoji oko 3-10% bolesnika sa gore navedenim niskim rizikom i da je njihova dobit u dužini života 6-10 godina (5).

U prvom redu tih Tabela, nalaze se kategorije starosnih grupa počevši od 30-34 g. za muškarce, i od 40-44 g. za žene, a završavajući sa 70-74 godina. U drugom redu ispod kategorija starosnih grupa nalazi se desetogodišnji rizik za oboljevanje od koronarne bolesti ispitanika u Framinghamskoj populaciji koji su definsani kao niskorizična grupa. Ta niskorizična grupa je definisana karakteristikama prikazanim na Tabeli 4.2. Kod muškaraca je to od 2% za grupu staru 30-34 godina pa do 13% za grupu staru 70-74 godina, tj. 0.2 do 1.3% godišnje za totalne koronarne događaje. Kod žena je to od 2% za grupu 40-44 g., pa do 8% za grupu staru 70-74 g., tj. 0.2% do 0.8% godišnje za totalne koronarne događaje. Kod tih niskorizičnih grupa rizik se javlja samo zbog procesa starenja. U preseku kolona, koje počinju sa određenim dobnim grupama i redovima, koji počinju sa određenim brojem poena nalazi se relativni rizik za nastanak totalnih koronarnih događaja (apsolutni rizik pročitani u predzadnjoj koloni u redu gde je očitani broj poena podeljen sa niskim rizikom očitanim u drugom redu u koloni gde je očitana dobnna grupa). Poznavanje relativnog rizika je vrlo korisno i za lekara i bolesnika, jer mu pokazuje koliko se daleko nalazi od nekoga ko se smatra relativno bezbednim. U Tabelama su označeni zelenim oni čiji je relativni rizik ispod prosečnog, ljubičastim oni sa prosečnim rizikom, žutim

oni sa umerno povećanim rizikom i crvenim oni sa visokim rizikom. Osim toga, relativni rizik može biti koristan i za procenjivanje rizika u populaciji gde apsolutni rizik nije poznat, na primer kao našoj. Ipak, tu se pojavljuje problem da je niskorizični status (Tabela 4.2.) definisan u Framinghamskoj populaciji, što ne mora biti slučaj i u drugim populacijama. Taj apsolutni rizik niskorizične populacije varira u različitim populacijama, ali relativni doprinos individualnih faktora rizika procenjenom totalnom riziku izgleda da je sličan ili istovetan i u različitim populacijama. Iz tih AHA/ACC Tabela se vidi da relativni rizik za bilo koji zbir poena opada sa porastom godina starosti (čitano po bilo kojem redu), a sa druge strane apsolutni rizik raste sa godinama (tu se vidi direktan uticaj godina čitano po drugom redu, kao i indirektan uticaj godina u pretposlednjoj i poslednjoj koloni jer u zbiru poena značajnu ulogu ima pripadnost starosnoj grupi). Obe ove promene, opadanje relativnog, a rast apsolutnog rizika sa starenjem imaju uticaja na preventivnu strategiju. Kod mlađih ljudi, potrebna je dugotrajna modifikacija faktora rizika, a kod starijih ljudi je potrebna agresivnija modifikacija faktora rizika kod onih koji po relativnom riziku spadaju u grupu sa srednje visokim i visokim rizikom da bi se za relativno kratko vreme smanjio apsolutni rizik.

Iako se u evropskim i AHA/ACC tablicama, odnosno preporukama, više insistira na apsolutnom riziku kod osoba preko 65 g. važnije je identifikovati relativni rizik, tj. one sa srednjim i visokim rizikom, jer relativni rizik eliminiše uticaj godina starosti na proces ateroskleroze i "izvodi na čistinu" štetan doprinos ostalih faktora rizika na koje se može delovati. Gledajući poslednju i pretposlednju kolonu, vidi se da je odnos apsolutnog rizika za "tvrde" koronarne događaje prema totalnom apsolutnom riziku za koronarne događaje manji kod žena, jer kod njih je veće učešće angine pectoris, od kojih mnoge mogu biti ne-aterosklerotične. Za razliku od evropskih tablica gde je moguće napraviti i kratkoročnu (desetogodišnju) predikciju, kao i dugoročnu, doživotnu, AHA/ACC tablice daju samo kratkoročnu predikciju. Ako je kratkoročna desetogodišnja projekcija na primer 15% podrazumeva se da će dvadesetogodišnja biti oko dvostruke vrednosti.

Ni evropske ni AHA/ACC tablice za određivanje budućeg apsolutnog rizika ne uključuju u proceni rizika pozitivnu porodičnu istoriju za koronarnu bolest, nepravilnu ishranu, gojaznost, nedovoljnu fizičku aktivnost, psihosocijalne faktore (tip ličnosti, uslovi života, stres), etničke karakteristike, prekomerno konzumiranje alkohola, hipertrigliceridemiju, insulinsku rezistenciju, nivo homocisteina, lipoproteina (a), fibrinogena, C-reaktivnog proteina. To, međutim, ne znači da pobrojani faktori nisu značajni i da nemaju značajnu ulogu u aterogenezi, već da je njihov nezavisan uticaj teško proceniti. Međutim, kod svakog pojedinačnog bolesnika je potrebno uzeti u obzir njihovo odsustvo ili prisutvo u procenjivanju apsolutnog rizika oboljevanja od koronarne bolesti. Jedna od slabih strana tih tablica je što je apsolutni rizik potcenjen ako je prisutan samo jedan faktor rizika koji inače dugotrajnim dejstvom može dovesti do značajnih kardiovaskularnih oboljenja (na primer hipertenzija).

Identifikacija faktora rizika i procena apsolutnog kartkoročnog (desetogodišnjeg) i dugoročnog rizika za nastanak koronarne bolesti predstavlja prvi korak u primarnoj prevenciji. Drugi korak je izvesna reevaluacija tog apsolutnog rizika uzimajući u obzir i kondicione i predisponirajuće faktore rizika koji još nisu našli svoje mesto u tablicama. Kada je jednom određen apsolutni rizik drugi korak je modifikacija svih faktora rizika na koje možemo uticati. Tu su tablice od ogromne pedagoške pomoći ne samo lekaru već i bolesniku jer se lako može uočiti koji su ciljevi menjanja na bolje profila faktora rizika.

Faktori rizika prema mogućnostima intervencija da ih menjaju pojedinačno i tako smanje rizik od kardiovaskularnih oboljenja se mogu podeliti na četiri kategorije (Tabela 4.3.):

- Njihovo modifikovanje dokazano smanjuje rizik za nastanak KVB.
- Njihovo modifikovanje verovatno smanjuje rizik za nastanak KVB.
- Njihovo modifikovanje može smanjiti rizik za nastanak KVB.
- Faktori rizika koji se ne mogu modifikovati.

Predikcija apsolutnog rizika za koronarnu bolest se ne određuje kod onih bolesnika koji su već imali neki koronarni događaj jer se smatra da je njihov rizik za ponovni događaj veći od 20% u toku sledećih 10 godina. Čak i onda kada je njihov profil faktora rizika takav da bi prema svim gore opisanim dostupnim metodama njihov predviđeni apsolutni rizik bio ispod 20%. Međutim, nije mali broj mlađih bolesnika koji se viđa u kliničkoj praksi koji praktično nema ni jedan od faktora rizika koji se koristi bilo u tablicama, bilo u daljim razmatranjima kao uzrok nastanka koronarnog događaja. Ta iskustva pokazuju da mi još ne znamo tačnu etiopatogenezu ateroskleroze i njome izazvane koronarne bolesti, već se naša shvatanja svode na koncept izloženosti različitim faktorima i teoriji verovatnoće dejstva tih faktora na proces ateroskleroze.

Kao što je već navedeno granica između primarne i sekundarne prevencije je veštačka i postoji zbog ograničenja naših dijagnostičkih sredstava da otkriju aterosklerozu u ranoj fazi. Kada bude bilo moguće otkriti proces ateroskleroze i u subkliničkim formama lako dostupnim (po ceni), a senzitivnim i specifičnim metodama, ta granica će biti izbrisana.

Smatra se da sve mere koje se primenjuju u primarnoj prevenciji treba nastaviti još rigoroznije u sekundarnoj prevenciji gde se još dodaju i farmakološka sredstva. Pošto je ateroskleroza u izvesnom smislu generalizovana bolest, smatra se da kao ekvivalent koronarnoj bolesti da bi se počelo sa sekundarnom prevećijom može uzeti periferna vaskularna bolest i/ili cerebrovaskularna bolest.

Faktori rizika koji se mogu modifikovati, njihov efekat na nastanak koronarne bolesti, kao i efekat intervencije u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti su prikazani na Tabelama 4.3,4.4,4.5, a modifikovane su iz knjige E Braunwald: "Textbook of Cardiology" (6).

Tabela 4.3. Dokazi koji podržavaju povezanost faktora rizika sa kardiovaskularnim bolestima, korist od njihovog merenja i njihov odgovor na intervenciju

Faktori rizika (FR)	Dokazi povezanosti		Kliničko merenje korisno	Odgovor na	
	Epidemiološki	Kliničke Studije		Nefarmakološku Terapiju	Farmakološku Terapiju
Kategorija I (FR za koje je dokazano da intervencija smanjuje rizik od KVB)					
pušenje	+++	++	+++	+++	++
HDL-Hol	+++	+++	+++	+++	+++
Visoko-Kal ili visoko-Hol dijeta	+++	++	++	++	–
HTN	+++	+++ (šlog)	+++	+	+++
HLK	+++	+	++	–	++
Kategorija II (FR za koje intervencije verovatno smanjuju rizik od KVB)					
DM	+++	+	+++	++	+++
Sedentarnost	+++	++	++	++	–
HDL	+++	+	+++	++	+
TG, sdLDL	++	++	+++	++	+++
Gojaznost	+++	–	+++	++	+
Postmenopauza	+++	–	+++	–	–*
Kategorija III (FR vezani za povećani rizik od KVB koji modifikovani mogu smanjiti rizik)					
Psihosocijalni faktori	++	+	+++	+	–
Lpa	+	–	+	–	+
Homocistein	++	–	+	++	++
Oksidativni stres	+	–	–	+	–*
Alkohol	+++	–	++	++	–
Kategorija IV (FR vezani za povećani rizik od KVB, ali ne mogu biti modifikovani)					
Starost	+++	–	+++	–	–
Muški pol	+++	–	+++	–	–
Težak socio-ekonomski status	+++	–	++	–	–
Hereditet	+++	–	+++	–	–
<p>+ = slab, jedva konzistentan dokaz; ++ = umereno snažan, konzistentan dokaz; +++ = snažan, konzistentan dokaz; – = ne postoji dokaz; KVB = kardiovaskularne bolesti; HDL = lipoprotein visoke gustine; LDL = lipoprotein niske gustine; sdLDL = mali, gusti LDL; Lpa = lipoprotein a; TG = trigliceridi; HTN = hipertenzija; HLK = hipertrofija leve komore; DM = Diabetes Mellitus.</p> <p>Modifikovano iz Pearson TA, McBride PE, Miller NH, Smith SC: 27th Bethesda Conference: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task force 8. Organization of preventive cardiology service. JACC 27:1039-1047, 1996</p>					

Faktori Rizika	Interventna Mera	Sekundarna Prevencija	Primarna Prevencija
Pušenje	Prestanak pušenja	Kat I	Kat I
Visok Holesterol	Smanjenje Holesterola	Kat I	Kat I
Visok KP	Lečenje KP	Kat I	Kat I
	Th Aspirinom	Kat I	Kat IIa
	Beta Blokatori	Kat I	–
	ACE Inhibitori	Kat I	–
	Oralni Antikoagulansi	Kat I/IIa	–
Diabetes Mellitus	Kontrola DM	Kat IIa	Kat IIa
Nizak HDL	Povećanje HDL	Kat I/IIa	Kat IIa
Visoki TG	Smanjenje TG	Kat IIa	Kat IIa
Fizička aktivnost	Povećanje aktivnosti	Kat IIa	Kat IIa
Gojaznost	Redukcija TT	Kat IIa	Kat IIa
Menopauza	Hormonska Th *	Kat IIb	Kat IIb
Dijetetski faktori	Umerenost u Alkoholu	Kat IIa/IIb	Kat IIa/IIb
	Poboljšanje Dijete	Kat IIb	Kat IIb

* Prema podacima iz HOPE i HPS studija, farmakološka blokada oksidativnog stresa sa vitaminom E, odnosno kombinacijom vitamina E i C, nije dala pozitivne rezultate tokom višegodišnjeg praćenja bolesnika, iako se nije pokazala ni štetnom. Sa druge strane, hormonska terapija (HERS studija, HERS 2 i Women's Health Initiative) se čak pokazala i štetnom povećavajući učestalost tromboembolijskih komplikacija ne smanjujući rizik od kardiovaskularnih oboljenja, pa se sada i ne preporučuje osim kod žena gde se valunzi ne mogu kontrolisati i teških osteoporoza.

Tabela 4.4. Faktori rizika za kardiovaskularne bolesti i mere u primarnoj i sekundarnoj prevenciji

***Kategorija I:**

- Bazična istraživanja i humane opservacione studije ukazuju na jasan uzročni odnos.
- Podaci o primenjenim merama (tipično podaci iz randomiziranih studija) pokazuju veličinu koristi i rizika.
- Interventne mere novčano isplative.

***Kategorija IIa**

- Bazična istraživanja i humane opservacione studije ukazuju na uzročni odnos.
- Podaci o primenjenim merama iz velikih studija su ograničeni.
- Nedostatak podataka o interventnim merama zahteva određivanje novčane isplativosti.

***Kategorija IIb**

- Bazična istraživanja i humane opservacione studije pokazuju povezanost, ali nezavisna priroda uzročne veze još uvek nije jasna.
- Interventne mere još uvek nisu dostupne ili nisu bile adekvatno testirane.

***Pojam kategorije dat u ovoj Tabeli ne treba pomešati sa klasom preporuke I, IIa, IIb i III.**

Tabela 4.5 Faktori rizika koji se mogu modifikovati za prevenciju kardiovaskularnih bolesti

Kategorija I: faktori rizika i intervencije u prevenciji kardiovaskularnih bolesti

FAKTOR	EFEKAT	INTERVENCIJA	KOMENTAR
Pušenje	2-3x povećan rizik	prekid pušenja sa promenom ponasanja i farmakološkom intervencijom	Prekid pušenja dovodi do smanjenja rizika za KB za 60% za 3 god; ½ tog efekta se dogodi u prvih 3-6 meseci nakon prestanka. Intervencija je isplativa u prim. i sekundarnoj prevenciji
Hiperholesterolemija	povećanje holesterola za 10% povećava rizik od KB za 20%-30%	promene u ishrani, lekovi za sniženje lipida	Smanjenje holesterola za 10% smanjuje KV smrtnost za 10% i KV događaje za 18%. Lečenje >5 god. smanjuje KV događaje za 25%.
FARMAKOLOŠKA TERAPIJA			
Aspirin u sekund. prevenciji	Smanjuje KV događaje za 25%	male dnevne doze aspirina	Smanjuje rizik kod bolesnika sa bilo kojim oblikom KVB
β blokatori nakon IM	Smanjuju KV događaje za 18%	dnevna upotreba β blokatora	Podaci ukazuju da se korisnost može povećati sa povećanjem doze
ACEI za bolesnike sa malom EF i normalnom EF nakon IM i sa drugim oblicima IBS	Smanjuju KV događaje za 22% u bolesnika sa malom EF i za 7% nakon IM	dnevna upotreba ACEI	Podaci ukazuju da se korisnost može povećati sa povećanjem doze

Kategorija IIa: faktori rizika i intervencije u prevenciji kardiovaskularnih bolesti

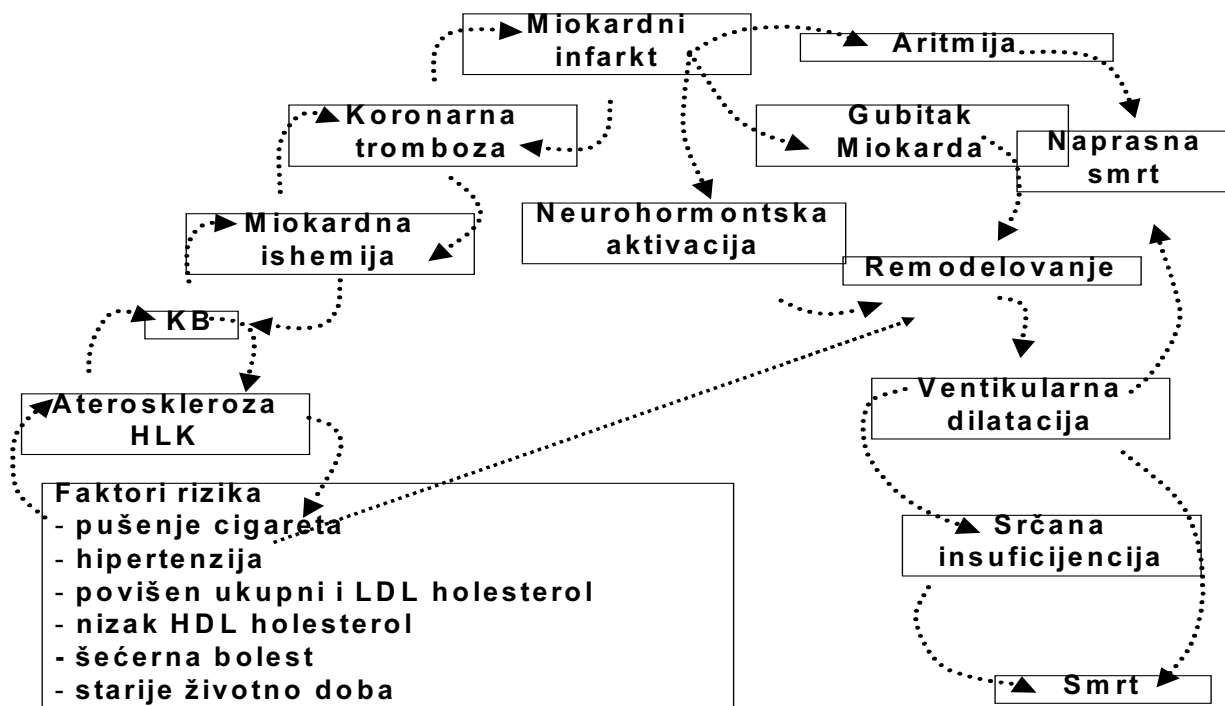
FAKTOR	EFEKAT	INTERVENCIJA	KOMENTAR
Insulin-zavisni DM	Povećava rizik 2-4x kod muskaraca i 3-7x kod žena	Održavanje normoglikemije dijetom, fizička aktivnost, korekcija težine, i insulin ako je potrebno	Podaci ukazuju da tesna kontrola sa insulinom smanjuje rizik od mikrovaskularne bolesti i KV događaja
Insulin-nezavisni DM	Povećava rizik 2-4x kod muskaraca i 3-7x kod žena	Održavanje normoglikemije dijetom, fizička aktivnost, korekcija težine, oralni agensi i insulin ako je potrebno	Tesna kontrola izgleda da smanjuje mikrovask. bolest, ali podaci o riziku za KV bolesti nisu dostupni. Druge faktore rizika treba agresivno modifikovati
Poviseni trigliceridi naste i snižen HDL	Povećanje rizika	Dijeta, fizička aktivnost i hipolipemijska terapija	Nivo HDL-a i tgl-a su korisni markeri rizika za KV bolest. Ograniceni podaci studija pokazuju da intervencija smanjuje rizik.

Gojaznost i fizička neaktivnost	Povećanje rizika	Dijeta, fizička aktivnost i programi za korekciju telesne mase	Uz poboljšanje drugih faktora rizika, održavanje idealkne težina i fizička aktivnost mogu smanjiti rizik od IM do 50%, ali su podaci studija ograničeni
Umnerena potrošnja alkohola (jedno pice dnevno)	Smanjenje rizika od IM za 30%-50%	Diskusija o unosu alkohola sa svim bolesnicima	Odnos rizik/korist za umeren unos alkohola može veoma da varira u odnosu na pol i zasniva se na pomenutom riziku za ISB. Preporuke se moraju davati individualno, vodeći računa o: hipertenziji, DM, bolestima jetre, riziku od karcinoma dojke
FARMAKOLOŠKA TERAPIJA			
Aspirin u primarnoj prevenciji	Zbirni podaci studija kod muskaraca ukazuju na 33% smanjenja rizika od prvog IM	Male doze aspirina dnevno ili na drugi dan	Profilaktična upotreba kod starijih muskaraca, posebno sa fakt. rizika, može smanjiti rizik od IM. Podaci o ženama su ograničeni, ali tek predstoje

Kategorija Iib: faktori rizika i intervencije u prevenciji kardiovaskularnih bolesti

KATEGORIJA	SPECIFICNI FAKTORI	KOMENTAR
Menopauza	Povećanje rizika	Supstitucionna hormonska terapija (SHT) u postmenopauzalnih žena ne smanjuje rizik od IBS, a može da poveća rizik od karcinoma endometrijuma i dojke.
Faktori ishrane	Unos voca i povrca, vrsta i kolicina masti, ugljenih hidrata, vlakana, <i>trans</i> -p masnih kiselina, antioksidanasa, biflavonoida, folata, riba i ribljeg ulja, belog luka itd	USDA preporučuje 5 obroka sa vocem i povrćem dnevno. Smanjenje unosa zasćenih i <i>trans</i> -masnih kiselina izgleda da je poželjno
Dodaci u ishrani	Multivitamini, antioksidantni dodaci, folati, vitamini B12, B6, riblje ulje, itd	Rahndomizovane studije antioksidantnih dodatak su bile razocaravajuće. Podaci randomizovanih studija o antioksidansima i folatima tek predstoje.
Psiholoski faktori	Deprejsa, gubitak socijalne podrške, stres, tip A licnosti, itd	Studije antidepresiva u sek. prevenciji tek predstoje
Noviji biohemijski faktori	Fibrinogen, homocistein, LP(a), t-PA, vom Willebrand-ov faktor, faktor VII, hsCRP, solubilni adhezivni molekuli (sICAM, sVCAM), antitela na infektivne agense, mere oksidativnog stresa, itd	Dodatni opservacioni podaci potrebni su da bi se rascistila uloga ovih faktora u klinickoj praksi
Genetski markeri	LDL receptori, factor V Leiden, ACE, itd	Potencijalni genetski markeri i terapije brzo izbijaju na površinu

ACE= angiotenzin konvertujući enzim; KP= krvni pritisak; IBS= ishemijska bolest srca; EF ejijska frakcija; HDL= lipoprotein velike gustine; SHT= supstitucionna terapija hormonima; LDL= lipoproteini male gustine; Lp(a)= antigen lipoproteina malo a; IM= infarkt miokarda; NIDDM= insulin nezavisni diabetes mellitus; sICAM= solubilni intercelularni adhezivni molekul; sVCAM= solubilni vaskularni celijski adhezivni molekul; t-PA= tkivni aktivator plazminogena; USDA= U.S. ministarstvo poljoprivrede.



Slika 4.3. Lanac događaja koji dovodi do kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta

Na Slici 4.3. prikazan je lanac nepovoljnih kardiovaskularnih događaja počevši sa dejstvom faktora rizika, pa sve do iznenadne srčane smrti ili srčane smrti usled progresivne srčane insuficijencije (6). Sa slike se može videti da je podela na primarnu i sekundarnu prevenciju koronarne bolesti pri sadašnjim dijagnostičkim mogućnostima veštačka. Naime, neko može imati prisutne i faktore rizika i difuznu aterosklerozu koronarnih arterija koja nije dostigla geometrijski značajnu stenozu od 50% dijametra (75% poprečnog preseka, videti Grafikon 2.3.) kada počinje da se smanjuje koronarna rezerva i javlja stabilna angina pectoris. Ta se osoba obzirom da nema simptomatsku koronarnu bolest, stavlja na režim primarne prevencije. Drugi hipotetični slučaj predstavlja osoba sa faktorima rizika i jednosudovnom koronarnom bolešću sa geometrijski značajnom stenozom, tako da postoji i angina pectoris, pa se ta osoba stavlja na režim sekundarne prevencije. Jasno je da bi i jedna i druga osoba trebalo da budu na oštrijem preventivnom režimu, kakav se preporučuje u sekundarnoj prevenciji. Razvojem novijih dijagnostičkih modaliteta otkrivanja ateroskleroze na koronarnim arterijama, kao što su spiralna kompjuterizovana tomografija i nuklearna magnetna rezonanca, biće moguće primenjivati nivo preventivnih mera koliki zaslužuje zastupljenost arterijske cirkulacije prekrivene ateromatoznim plakovima (videti Grafikon 2.6.)

Literatura:

1. Kannel WB, McLee DL: Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study, JAMA 1979; 241: 2035-2038
2. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies† on Coronary Prevention: Prevention of coronary heart disease in clinical practice, European Heart Journal (1998) 19, 1434–1503
3. Keyes A.: Coronary heart disease in seven countries, Circulation 1970; Suppl 4: 1-211
4. Scott M. Grundy, MD, PhD; Richard Pasternak, MD; Philip Greenland, MD;
5. Sidney Smith, Jr, MD; Valentin Fuster, MD, PhD: Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology, J Am Coll Cardiol 1999;34:1348 –59
6. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middleaged men and women. JAMA 1999;282:2012–8
7. Gaziano JM, Manson JE, Ridker PM: Primary and secondary prevention of coronary artery disease, In Braunwald, Zipes, Libby(Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunders Company, 2001. Philadelphia; 1040-1065

5.0 PRIMORDIJALNA PREVENCIJA: PRIMARNA PREVENCIJA FAKTORA RIZIKA ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA U DETINJSTVU

M. Pavlović

5.1. Značaj faktora rizika u detinjstvu

Epidemiološke studije su dokazale da postoji visoka korelacija između morbiditeta i mortaliteta od KVB odraslih sa ranim aterosklerotičnim lezijama kao i nivoom faktora rizika kod dece, omladine i odraslih. Još pre više od 30 godina, Holman (1), kao pionir u istraživanju ateroskleroze u detinjstvu postavio je provokativno pitanje "Atherosclerosis - a pediatric nutrition problem?" Strong (2) i Mc Gill su na osnovu sprovedenih studija odgovorili da je ateroskleroza pedijatrijski problem jer se masne naslage u aorti javljaju u detinjstvu, dok na koronarnim arterijama u adolescenciji, a fibrozni plak počinje razvoj u tinejdžerskom dobu i progredira u 20-toj godini. Autopsijske studije ukazuju da najmanje 17% dece ispod 5 godina ima lezije koronarnih arterija. Promene na koronarnim arterijama u vidu masne naslage do 20 godine su uglavnom reverzibilne i nastupaju ranije u onim populacijama gde je morbiditet i mortalitet KVB viši. PDAY-USA (Multicentric Study of Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) (3) potvrdila je da je efekat svakog faktora kumulativan, a njihova kombinacija i udruženo prisustvo dovodi do multipliciranja i povećava rizik sa porastom godina tj. dužine trajanja, što se naročito pojačava nakon 15-34 godine. Rezultati ove studije naglašavaju potrebu intervencije i prevencije ateroskleroze pre 15. godine života da bi se postigli maksimalni efekti. Većina faktora rizika KVB utvrđena u detinjstvu ima tendenciju da se zadrži na tom nivou i u odrasloj dobi, što je tzv. "tracking" tj. perzistirajući fenomen. MUSCATINE i BOGALUSA studije su longitudinalne studije koje najbolje ilustruju ovu pojavu. (1,4) Barker (5) naglašava čak značaj fetalnog života koji je u jakoj korelaciji sa mortalitetom KVB i ispoljavanjem nekih faktora rizika u odrasloj dobi. Deca koja se nalaze u grupi rizične percentilne distribucije u odnosu na telesnu masu, visok krvni pritisak, lipide, ishranu i fizičku aktivnost, zadržavaju se u tom percentilu i kasnije u odrasloj dobi što ukazuje na neophodnost ranog otkrivanja faktora rizika. Tendencija agregacije faktora rizika značajna je u identifikaciji potencijalno visoko rizične dece, jer je nivo rizika za KVB značajno viši pri istovremenom prisustvu više faktora. Većina faktora rizika, kao što su ishrana i stil života ustaljuju se u doba detinjstva. Upravo zbog toga su mnogo veći efekti za prevenciju, sprečavanje razvoja takvih navika kod dece i omladine, nego pokušaj redukcije ovih faktora rizika u odrasloj dobi. (6)

5.2. Gojaznost kod dece i omladine

Definicija

Zavisno od primenjenih kriterijuma i referentnih vrednosti tj. standarda, gojaznost kod dece se definiše kao telesna masa prema uzrastu iznad P97 ili >2 SD (7), odnosno kada su vrednosti indeksa telesne mase (BMI kg/m^2) iznad P85 tj P95 kada se radi o umerenoj gojaznosti odnosno gojaznosti. Vrednosti kožnog nabora iznad tricepsa $>P85$ i $>P95$ takođe definišu prisustvo umerene gojaznosti tj. gojaznosti. (8) Po preporuci Svetske zdravstvene organizacije prihvaćene su referentne vrednosti Indeksa telesne mase (BMI kg/m^2) za decu od 6-18 godina na osnovu kojih vrednosti BMI < 5 percentila za uzrast i pol predstavljaju pothranjenost, zatim od P5-15

umerenu pothranjenost, u intervalu BMI P15-85 normalna ishranjenost, od P85-95 umerena gojaznost, a iznad P95 gojaznost. (8)

Prevalenca gojaznosti kod dece

Učestalost gojaznosti u dečjem uzrastu je veoma varijabilna zbog različitih kriterijuma za procenu, ali i različitih faktora koji je uzrokuju (ishrana, fizička neaktivnost, genetski i dr.) Prema podacima ECOG (European Childhood Obesity Group) u većini evropskih zemalja prisutan je trend porasta gojaznosti. Analizom rezultata istraživanja u 22 zemlje u Evropi kod dece uzrasta oko 10 godina umerena gojaznost i gojaznost prema kriterijumima BMI kg/m^2 IOTF se kreće od 10% u Slovačkoj do 30% u Španiji.(9) U Jugoslovenskoj studiji prekursora ateroskleroze kod školske dece (JUSAD Studija) kod 6315 dece uzrasta 9-10 godina iz 12 centara u Jugoslaviji utvrđena je gojaznost (BMI > P85) kod 20.89% dečaka i 17.25% devojčica i to umerena gojaznost kod 10-12.5 % devojčica i dečaka, a gojaznost kod 7.16% - 8.33%. (10). Longitudinalnim praćenjem ishranjenosti dece od 1995. - 2002. godine u Severnobačkom okrugu obuhvaćeno je 20.964 dečaka i 19.860 devojčica uzrasta 6-18 godina pri čemu je umerena gojaznost otkrivena kod 9.99 - 11.77% devojčica i dečaka, a gojaznost kod 6.66 - 6.88% dece. (11,12,13)

Tabela 5.1. Referentne vrednosti indeksa telesne mase (BMI) kod dece (kg/m^2)

Percentili					
Uzrast (godine)	P5	P15	P50	P85	P95
Dečaci					
6	12.93	13.46	14.62	16.52	17.75
7	13.30	13.88	15.15	17.31	18.98
8	13.67	14.31	15.70	18.10	20.22
9	14.04	14.75	16.24	18.88	21.45
10	14.42	15.19	16.79	19.67	22.66
11	14.81	15.64	17.35	20.47	23.87
12	15.21	16.11	17.93	21.28	25.01
13	15.69	16.65	18.57	22.12	26.06
14	16.16	17.22	19.25	22.97	27.02
15	16.57	17.79	19.94	23.82	27.86
16	17.00	18.35	20.63	24.63	28.69
17	17.29	18.72	21.13	25.44	29.50
18	17.50	18.95	21.46	26.08	29.89
19	17.77	19.25	21.88	26.53	29.98
Devojčice					
6	12.81	13.37	14.33	16.14	17.59
7	13.18	13.82	15.00	17.16	18.99
8	13.57	14.27	15.68	18.19	20.39
9	13.96	14.72	16.35	19.21	21.78
10	14.36	15.18	17.02	20.23	23.15

11	14.76	15.64	17.69	21.24	24.48
12	15.17	16.11	18.36	22.25	25.53
13	15.59	16.55	18.91	23.13	26.46
14	15.89	16.89	19.29	23.87	27.31
15	16.21	17.23	19.69	24.28	27.89
16	16.55	17.59	20.11	24.68	28.45
17	16.76	17.84	20.39	25.07	28.95
18	16.87	18.01	20.58	25.34	29.23
19	17.00	18.20	20.80	25.58	29.37

Povezanost gojaznosti dece sa aterosklerozom i KVB

Gojaznost u detinjstvu se smatra jednim od dominantnih faktora rizika za aterogenezu i KVB zbog povezanosti sa hipertenzijom, hiperlipoproteinemijama, dijabetom i fizičkom neaktivnošću. Smatra se da oko 20-40% gojazne dece školskog uzrasta ostaje gojazno i u adolescenciji, a oko 80% njih i u adultnom dobu.

U BOGALUSA studiji (14) takođe je utvrđena visoka korelacija između telesne mase i odnosa telesna masa/visina kao i kožnih nabora sa nivoom krvnog pritiska i lipidnih parametara, a autori u Finskoj nalaze pozitivnu korelaciju sa metaboličkim parametrima. Autori u BOGALUSA studiji nalaze signifikantnu pozitivnu korelacionu povezanost između triceps kožnog nabora, ukupnog serumskog holesterola, triglicerida, VLDL, LDL-holesterola, dok obrnutu sa HDL-holesterolom. Rezultati ove studije govore o značaju gojaznosti kao faktora rizika u dečijem uzrastu koja povećava aterogene lipoproteine (deca od 5-12 godina) i može imati bitnu inicijalnu ulogu u nastanku ateroskleroze. Poznato je da kod dece i omladine ukupni holesterol i LDL-holesterol visoko koreliraju sa masnim naslagama u aorti, a VLDL-holesterol sa istim promenama u koronarnim arterijama. (14) Navodi se značaj indeksa telesne mase kao indikatora u proceni gojaznosti, ukazuje na pojavu perzistirajućeg fenomena kod BMI dece i gojaznosti u odraslom dobu. Kod dece od 18 godina sa BMI iznad 60 percentila, verovatnoća pojave gojaznosti u 35 godini je 34% za muškarce i 37% za žene. (15)

Većina faktora rizika u JUSAD studiji kao što su hiperholesterolemija i hipertrigliceridemija, povišene vrednosti LDL - holesterola i snižene vrednosti HDL-holesterola su u višem procentu zastupljeni kod gojazne i umereno gojazne dece nego normalno ishranjenih što ukazuje na značaj praćenja, ranog otkrivanja i preduzimanja preventivnih i interventnih mera. (10,15)

Interventne mere i nivoi intervencije

Ovi podaci ukazuju na relativno veliku učestalost gojaznosti, kao i veću zastupljenosti pojedinih faktora rizika KVB kod gojaznih, što govori o njenom socijano medicinskom značaju u dečijem uzrastu i upućuje na potrebu sistematskog praćenja, ranog otkrivanja i preduzimanja preventivnih mera u smislu redukcije i prevencije gojaznosti, pa na taj način i KVB.

Primarna prevencija bi trebalo da se odvija na populacionom i individualnom nivou

Populacioni nivo prevencije gojaznosti dece bi obuhvatio celokupnu populaciju zdrave dece iznad 2 godine starosti što bi podrazumevalo usvajanje navika pravilne ishrane i adekvatne fizičke aktivnosti od detinjstva u cilju kontrole i održavanja idealne telesne mase. Programi

edukacije i promocije zdravlja, pravilne ishrane i fizičke aktivnosti u predškolskim ustanovama, školama i zajednici koji bi obuhvatili i porodicu uz učešće zdravstvenih institucija, prehrambene industrije, ministarstva, javnih medija i kompletnog društva pored obezbeđenja optimalne društvene i porodične ishrane bi doprineli prevenciji i redukciji gojaznosti dece.

Individualni nivo podrazumeva identifikaciju gojazne dece i adolescenata u sklopu sistematskih pregleda dece u predškolskim i školskim dispanzerima u Domovima zdravlja. Na osnovu antropometrijskih merenja telesne visine, telesne mase i/ili kožnih nabora i procene ishranjenosti u odnosu na aktuelne referentne vrednosti BMI, telesne mase prema visini, relativne telesne mase i kožnih nabora prema uzrastu i polu identifikuju se umereno gojazna i gojazna deca i adolescenti. Kod dece sa BMI iznad P95 preporučuje se uzimanje porodične anamneze, analiza lipidnog statusa i glukoze i merenje arterijske tenzije. Kod gojazne dece se preporučuje svakodnevna fizička aktivnost u dogovoru sa lekarom i redukcija energetskog unosa u skladu sa zdravstvenim stanjem, stepenom gojaznosti, bazalnog metabolizma i fizičke aktivnosti uz obezbeđenje potreba u nutrientima (RDA) i populacionih ciljeva pravilne ishrane koji su navedeni u poglavlju o ishrani. Dijetoterapija gojazne dece iznad 2 godine starosti preporučljivo je da se sprovodi u savetovalištim za ishranu uz učešće roditelja i kompletne porodice.

5.3. Arterijska hipertenzija kod dece

Definicija

Prema definiciji ekspertske grupe - Task Force on Blood Pressure Control in Children (16), normalni sistolni i dijastolni krvni pritisak je onaj koji je ispod devedesetog percentila prema polu i uzrastu, visoki normalni je kada je prosečni sistolni i/ili dijastolni između 90-tog i 95-tog percentila za uzrast i pol. Ukoliko je prosečni sistolni i/ili dijastolni krvni pritisak iznad 95 percentile za uzrast i pol u najmanje 3 ponovljena merenja reč je o hipertenziji koja je Klasifikovana na signifikantnu od 95 do 99 percentila i ozbiljnu iznad 99-og percentila prema polu i uzrastu u odnosu na referentne vrednosti za sistolni i/ili dijastolni pritisak izrađene na osnovu podatka više od 70000 dece.

Tabela 5.2. Klasifikacija hipertenzije prema uzrastu

Uzrast (godine)	Signifikantna hipertenzija		Ozbiljna hipertenzija		
	≥95 percentile mm Hg kPa		≥99 percentile mm Hg kPa		
Odojčad < 2 god.	Sistolni KP	112	14.9	118	15.7
	Dijastolni KP	74	9.9	82	10.9
Deca 3 – 5	Sistolni KP	116	15.5	124	16.5
	Dijastolni KP	76	10.1	84	11.2
Deca 6 -9	Sistolni KP	122	16.3	130	17.3
	Dijastolni KP	78	10.4	86	11.5

Deca	Sistolni KP	126	16.8	134	17.9
10 - 12	Dijastolni KP	82	10.9	90	12.0
Adolescenti	Sistolni KP	136	18.1	144	19.2
13 - 15	Dijastolni KP	86	11.5	92	12.3
Adolescenti	Sistolni KP	142	18.9	150	20.0
16 - 18	Dijastolni KP	92	12.9	98	13.1

Prevalenca hipertenzije kod dece

Arterijska hipertenzija kao jedan od dominantnih faktora rizika za razvoj ateroskleroze i KVB počinje u detinjstvu, obično bez kliničkih manifestacija. Smatra se da 2-3% dece ima esencijalnu hipertenziju, a oko 10-30% odraslog stanovništva u svetu. (17) Osobe koje u 40-toj godini maju ustaljenu hipertenziju, u 20% slučajeva imale su umerenu hipertenziju u 20-toj godini života. Kod reprezentativnog uzorka školske dece uzrasta 10-18 godina koji čini 863 dece i to 445 dečaka i 418 devojčica otkriveno je 4.8% dečaka i 4.2% devojčica sa značajnom sistolnom hipertenzijom, dok je sa ozbiljnom hipertenzijom evidentirano 2.7% dečaka i 1.9% devojčica. Veći je procenat dečaka nego devojčica sa povišenim vrednostima sistolnog krvnog pritiska. (11) Pri sistematskim pregledima dece školskog uzrasta od 3-18 godina u Severnobačkom okrugu (n=7476 dečaka i 7136 devojčica) je evidentirano 7.0% dečaka i 7.37% devojčica sa vrednostima sistolne tenzije iznad P95 u odnosu na preporučene referentne vrednosti. (11)

Povezanost hipertenzije dece sa aterosklerozom i koronarnom bolešću

Epidemiološke longitudinalne studije su potvrdile da prosečni krvni pritisak raste sa godinama života. Porast krvnog pritiska sa godinama u detinjstvu i razvoj hipertenzije rezultat je interakcije između naslednih faktora pozitivne porodične anamneze i faktora životne sredine. (16) Smatra se da 20% dece ima šansu da postanu hipertoničari, a više od 50% te dece kada odraste umire od KVB. Osim genetskih faktora i pozitivne porodične anamneze faktori životne sredine u velikoj meri determinišu vrednosti krvnog pritiska. Među najvažnijim su: uzrast, telesna masa, endokrini i renalni faktori (noradrenalin), pušenje, ishrana, oralna kontraceptivna sredstva, alkohol, fizička aktivnost, kafa, psihosocijalni faktori i dr. Telesna masa visoko korelira sa krvnim pritiskom što je utvrđeno u mnogobrojnim studijama kod odraslih, ali takođe i kod dece (16,17). Novija istraživanja čak ukazuju na povezanost između telesne mase na rođenju i nivoa krvnog pritiska. U BOGALUSA studiji kod 3524 dece uzrasta 5-14 godina utvrđena je visoka korelacija između telesne mase i odnosa telesna masa/visina sa krvnim pritiskom. Smatra se da postoji već izražena pozitivna korelacija u 2-oj godini života koja dostiže maksimum u drugoj i trećoj dekadi (16).

Interventne mere i nivoi intervencije

Zbog velikog značaja hipertenzije kao faktora rizika još u detinjstvu, preporučuje se obavezna kontrola jedanput godišnje pri sistematskim pregledima dece iznad 3 godine starosti u pretškolskim i školskim dispanzerima. Pri tome se u sklopu individualnog nivoa identifikuju sva deca sa "visokim rizikom" tj. svi slučajevi sa prosečnim sistolnim i dijastolnim pritiskom iznad

95-og percentila u odnosu na pol i uzrast(16). Zatim se uzima porodična anamneza i preduzimaju dalje preventivne i korektivne mere u savetovalištu za ishranu u smislu dijetoterapije i preporuka fizičke aktivnosti, a u slučaju prisustva i gojaznosti redukcija telesne mase i unosa soli .Na populacionom nivou se preporučuje kod celokupne populacije dece promocija pravilne ishrane i fizičke aktivnosti.

5 4. Dislipidemije kod dece

Definicija

AHA je prihvatila referentne vrednosti za lipidne parametre po preporuci National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Blood Cholesterol in Children and Adolescents za decu uzrasta od 2-19 godina. Poželjne vrednosti ukupnog holesterola su ispod 4.4 mmol/L,a LDL-holesterola su ispod 2.85 mmol/L, graniče vrednosti holesterola od 4.4-5.15 mmol/L, a LDL-holesterola su 2.85-3.34 mmol/L, dok su rizične vrednosti ako je holesterol \geq 5.17 mmol/L,a LDL-holesterol \geq 3.34 mmol/L. Vrednosti HDL-holesterola ispod 0.91 mmol/L predstavljaju rizične vrednosti, a trigliceridi iznad 2.26 mmol/L.(1,18)

Prevalenca dislipidemija kod dece

U SAD se sreće 5-15% dece sa holesterolom iznad 5,17 mmol/L u proseku, mada je u okviru MUSKATINE studije utvrđeno čak 24% dece sa hiperholesterolemijom i 15% dece i omladine od 6-18 godina sa trigliceridima iznad 1,59 mmol/L. (1) U okviru Internacionalne studije, navodi se komparativni prikaz učestalosti povišenih vrednosti holesterola iznad 4,65 mmol/L u 15 različitih zemalja kod dečaka i devojčica od 13 godina. Najveća učestalost povišenih vrednosti je utvrđena kod dece u Finskoj (70%), zatim u Norveškoj (52%), a najmanje u Japanu (13- 18%), Grčkoj (10%) i Nigeriji (3-9%). (19)

U okviru Jugoslovenske studije prekursora ateroskleroze školske dece (JUSAD) koja je sprovedena u 13 centara kod učenika trećih razreda osnovne škole uzrasta 9-10 godina (n=2958 dečaka i 2812 devojčica) povišene vrednosti holesterola (>5.2 mmol/L) su otkrivene kod 11.94 % dečaka i 13.53% devojčica, snižene vrednosti HDL-holesterola (<1.2 mmol/L) su evidentirane kod 23.59% dečaka i 27.45% devojčica, zatim povišene vrednosti LDL-holesterola (>3.01 mmol/L) kod 27.87% - 31.11% dece, povišene vrednosti triglicerida (>0.92 mmol/L) kod 21.95 - 27.45% dečaka i devojčica. (10,20)

Povezanost dislipidemija dece sa aterosklerozom i koronarnom bolešću

Dosadašnje studije su utvrdile da je hiperholesterolemija u dečijem uzrastu najznačajniji prekursor ateroskleroze i KVB u odraslom dobu, pri čemu povišeni holesterol, LDL-holesterol i VLDL-holesterol, a sniženi HDL-holesterol snažno koreliraju sa razvojem rane ateroskleroze u adolescenciji i odraslom dobu. Takođe je utvrđeno da se holesterol estri počinju akumulirati u koronarnim arterijama pre 10. godine, kao i da postoji signifikantna pozitivna korelacija između aortne masne naslage i LDL-holesterola i ukupnog holesterola, a negativna korelacija sa nivoom odnosa HDL-holesterol/LDL-holesterol što je utvrđeno pri autopsiji. Nivo LDL-holesterola je u pozitivnoj korelaciji sa aortnim i fibroznim plakom. (1,17) Osim toga postoji jaka korelacija između ukupnog holesterola kod dece i incidence KVB u populaciji odraslih. (1) Pomenute

relacije kao i postojeći tzv. "tracking" fenomen ukazuju na značaj lipidnih parametara u detinjstvu i rano otkrivanje povišenih vrednosti na ovom uzrastu.

Interventne mere i nivoi intervencije

Prema preporukama AHA i NCEP ekspertne grupe neophodno je paralelno sprovođenje dva vida primarne prevencije kod svih stanovnika iznad 2 godine starosti.(1,18) Ne predlaže se univerzalni skrining holesterola i LDL-holesterola kod sve dece.

Preporučuje se u okviru *populacione strategije ("Health Promotion Strategy")* promena načina ishrane (populacioni nivo - Step One Diet) i stila života u celoj populaciji sa naglaskom na promociji zdravlja od najmlađeg uzrasta. (Preporuke za ishranu se nalaze u poglavlju o ishrani)

Na *individualnom nivou ("High Risk Approach Strategy")* se predlaže identifikacija i tretman dece i adolescenata sa faktorima rizika za KVB (gojaznost, hipertenzija, neadekvatna ishrana i fizička neaktivnost) ili sa pozitivnom porodičnom anamnezom, tzv. selektivni skrining u sklopu sistematskih pregleda dece u predškolskim i školskim dispanzerima.(21,22) Kod ove dece se predlaže analiza lipidnog statusa i u slučaju graničnih i/ili rizičnih vrednosti lipidnih parametara preduzimanje odgovarajuće dijetoterapije zavisno od prisustva i drugih faktora rizika(Step -Two diet) .(Preporuke za ishranu se nalaze u poglavlju o ishrani)

Tabela br. 5.3 Koliko porcija je potrebno svakog dana?

Grupe namirnica	E n e r g e t s k i n i v o *		
	Žene & deca i stariji ljudi oko 1.600 kcal	Deca, devojke, aktivne žene i muškarci oko 2.200 kcal	Dečaci & aktivni muškarci oko 2.800 kcal
p o r c i j e			
Hleb i žitarice	6	9	11
Povrće i proizvodi	3	4	5
Voće i proizvodi	2	3	4
Mleko i proizvodi	**2-3	**2-3	**2-3
Meso i proizvodi	2, za ukupno 150 gr	2, za ukupno 180 gr	3, za ukupno 210 gr

* Ovo su kalorije pri izboru namirnica sa manje masti iz svih grupa i ako se masti, ulja i slatkiši koriste retko

** Žene koje su trudne ili dojilje, tinejdžeri i mladi do 24 g. treba da dobiju 3 porcije

KAKO SLEDITI PRAVILA ISHRANE PIRAMIDE U TOKU DANA ŠTA ČINI JEDNU PORCIJU?

ŽITARICE, HLEB, PRIRINAČ I TESTENINE

- 1 parče hleba
- 30 gr cerealija (žitarica)
- 1/2 šolje kuvanih žitarica
- 1/2 šolje kuvanog pirinča ili testenine
-

POVRĆE

- 1/2 šolje seckanog sirovog ili kuvanog povrća
- 1 šolja lisnatog sirovog povrća

VOĆE

- 1 komad voća ili kriška dinje
- 3/4 šolje soka
- 1/2 šolje konzervisanog voća
- 1/4 šolje sušenog voća

MLEKO, JOGURT I SIREVI

- 1 šolja mleka ili jogurta
- do 60 g sira

MESO, ŽIVINA, RIBA, SUVI PASULJ I GRAŠAK, JAJA, JEZGRA

- 60- 90 gr kuvanog nemasnog mesa, živinskog mesa ili ribe
- 1/2 šolje kuvanog pasulja, ili 1 jaje ili 2 kašike kikiriki butera kao 30 gr nemasnog mesa (oko 1/3 porcije)

MASTI, ULJA I SLATKIŠI

- kalorije iz ove grupe su ograničene naročito ako postoji potreba gubitka težine

Količina koju uobičajeno jedete može biti više od 1 porcije. Na primer, porcija špageta za večeru može biti smanjena kao 2 ili 3 porcije testenina.

5.5. Nepravilna ishrana kod dece

Karakteristike ishrane dece i omladine u našoj zemlji

Ispitivanjem kvaliteta porodične ishrane (n=1318 porodica) u okviru Jugoslovenske studije faktora rizika ateroskleroze školske dece u 12 centara nutritivni faktori rizika se sreću kod 67%

porodica u vidu povećanog unosa masti iznad 30% energetske vrednosti (EV), zatim šećera iznad 10% EV kod 53.3%, zasićene masne kiseline >10% EV kod 53%, nepovoljan odnos P/Z < 0.4 kod 74%, unos holesterola iznad 300 mg/dan kod 20%, dok je kod svih porodica utvrđena potrošnja soli iznad 6 g/dan i deficit dijetnih biljnih vlakna (< 20 g/dan) uz nedovoljan unos većine vitamina i minerala. Neadekvatna zastupljenost pojedinih grupa namirnica u odnosu na preporuke je takođe prisutna. Tako je učešće voća svega 7,85% EV a povrća 4,5% EV što je izuzetno malo u odnosu na preporuke od 10-15% tj. 15-25%EV, dok je učešće mesa (20%) kao i masti (21%) iznad preporuka koje su 10% tj. 5%. (23)

Povezanost nepravilne ishrane dece sa aterosklerozom

Ishrana kao faktor rizika u dečjem uzrastu proučavana je već u fetalnom i dojenačkom dobu. Odojčad koja se hrane kravljim mlekom ili ih majka doji, imaju viši nivo ukupnog i LDL - holesterola u odnosu na one koji su hranjeni sa "infant formulom" niskog sadržaja holesterola i većeg odnosa P/Z. Ishrana ima bitnu ulogu na nivo lipida već u uzrastu od 6 meseci do 4 godine kada je primećeno da promene unosa holesterola pozitivno koreliraju sa LDL-holesterolom nezavisno od unosa energije i telesne mase. U celini posmatrano deca sa visokim nivoom ukupnog holesterola imaju i veći unos masti, a niži unos ugljenih hidrata u odnosu na one s nižim nivoom holesterola u serumu. Takođe je značajan nivo znanja roditelja o pravilnoj ishrani, te je stoga bitna ei edukacija roditelja a ne samo dece u preventivnim programima.(24)

Osim adekvatnog unosa energije i nutritivnih elemenata, bitan je pravilan ritam obroka. Utvrđeno je da postoji povezanost između nivoa holesterola u serumu i konzumiranja doručka kod školske dece. Deca koja izbegavaju doručak, imaju obično viši nivo holesterola u odnosu na one koje doručkuju, a u grupi onih koji konzumiraju doručak najniže vrednosti serumskog holesterola su kod onih koji doručkuju cerealije .

Drugi autori naglašavaju postojanje "tracking" fenomena i u ishrani koji počinje pre 2. godine života. Tako 69% dece sa povećanim unosom holesterola i 63% sa povećanim unosom zasićenih masti u 2. godini života i nakon dve godine ostaju u rizičnom nivou potrošnje ovih nutrienata. Slični rezultati su nađeni i kod energetskog unosa kao i kod nekih drugih komponenti ishrane

Mediterranski tip dijete se smatra najboljim načinom ishrane u sklopu primarne i sekundarne prevencije faktora rizika i KVB.

Povećana potrošnja ukupnih masti, holesterola, zasićenih masnih kiselina i kuhinjske soli uz nedovoljnu zastupljenost polinezasićenih masnih kiselina, biljnih vlakna, kompleksnih ugljenih hidrata, većine mineralnih materija i vitamina predstavlja potencijalni nutritivni faktor rizika u ishrani kod dece.u našoj sredini. Evidentirani potencijalni nutritivni faktori rizika kod školske dece i odrasle populacije, kao i visoka učestalost rizičnih vrednosti lipidnih parametara, gojaznosti i hipertenzije uz prisustvo ostalih udruženih aterogenih faktora rizika i visokog mortaliteta i morbiditeta od KVB ukazuju na potrebu preduzimanja preventivnih mera već u dečijem dobu, uz paralelno sprovođenje populacione strategije i strategije visokog rizika. (25,26)

Interventne mere i nivoi intervencije

Imajući u vidu činjenicu udruženog prisustva više faktora rizika kod dece i odraslih uz potencijalne nutritivne faktore rizika što povećava mogućnost razvoja i raniju pojavu ateroskleroze u sve mlađim uzrasnim kategorijama SZO je proklamovala 21 cilj za 21 vek, a u našoj zemlji su definisani ciljevi i mere zdravstvene politike do 2010 godine koji se odnose i na promociju pravilne ishrane i prevenciju faktora rizika. (27)

U cilju prevencije bolesti ishrane, kao i hroničnih masovnih nezaraznih oboljenja, treba težiti korekcijama individualne, porodične i društvene ishrane, uz angažovanje društva u celini. Svetska Zdravstvena Organizacija (SZO) je predstavila program promocije zdravlja i pravilne ishrane uz prevenciju bolesti sa 21 ciljem, pod nazivom "Zdravlje za sve u Evropskom Regionu u 21 veku. SZO je pokrenula inicijativu za sve evropske zemlje "Food and Nutrition Action Plan for Europe 2000-2005" gde bi svaka zemlja na nacionalnom nivou trebala sačiniti akcioni plan u cilju unapređenja ishrane stanovništva i prevencije bolesti neadekvatne ishrane. (28) Svetska zdravstvena organizacije je definisala dijetetske preporuke u odnosu na nezarazne bolesti .

DIJETETSKE PREPORUKE SZO u odnosu na nezarazne bolesti i faktore rizika Food and Nutrition Action plan for Europe 2000-2005

- Do 2005. godine sve zemlje evropskog regiona bi trebalo da izrade Nacionalne dijetetske preporuke za decu i odrasle, posebno za vulnerabilne kategorije stanovništva.
- Do 2005. godine sve zemlje evropskog regiona bi trebalo da sprovedu edukaciju zdravstvenih radnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti o pravilnoj ishrani i značaju fizičke aktivnosti, sa mogućnošću praćenja postignutih efekata.
- Do 2005. godine bi trebalo promovisati pravilnu ishranu i fizičku aktivnost stanovništva svih zemalja evropskog regiona, sa posebnim naglaskom na edukaciju u školama.

AHA i National Cholesterol Education Program (NCEP) preporučuju u sklopu primarne prevencije KVB na populacionom nivou ("*Health promotion strategy*") kod sve zdrave dece iznad 2 godine starosti kao i kod adolescenata i odraslih, I stepen dijetetske sa umerenom redukcijom ukupnih masti, zasićenih masti i holesterola uz veću zastupljenost kompleksnih ugljenih hidrata. Kod dece sa faktorima rizika ili pozitivnom porodičnom anamnezom ("*High risk strategy*") koja su otkrivena u toku sistematskih pregleda, preporučuje se II Stepen dijetetskih preporuka, koji podrazumeva osim populacionih i veću redukciju zasićenih masti, i holesterola. (1,18,24)

AHA i NCEP DIJETETSKE PREPORUKE KOD DECE

Na nivou populacije

- Adekvatna ishrana treba da se obezbedi konzumiranjem različitih namirnica sa niskim sadržajem zasićenih masnih kiselina i holesterola
- Ukupni energetske unos treba da obezbedi pravilan rast i razvoj i održavanje idealne telesne mase (15)
- Zasićene masne kiseline treba da obezbede < 10% ukupne dnevne energetske vrednosti

- Ukupne masti treba da obezbede prosečno ne više od 30%, a ne manje od 20% ukupne dnevne energetske vrednosti (DEV)
 - Polinezasićene masne kiseline treba da budu zastupljene do 10% DEV
 - Holesterol < 300 mg/dan (100 mg/1000 kcal)
 - Deca treba da konzumiraju 5 ili više porcija dnevno voća i povrća
 - Deca treba da konzumiraju 6-11 dnevno porcija integralnih žitarica i drugih namirnica iz grupe žitarica
 - Deca treba da unose adekvatnu količinu dijetnih biljnih vlakana (uzrast +5g/dan)
-

Na individualnom nivou sa visokim rizikom

- Obezbeđenje populacionih preporuka
- Zasićene masne kiseline <7%DEV
- Holesterol <200 mg/dan

Na taj način bi se od ranog detinjstva stekle pravilne navike u ishrani, što bi rezultiralo sniženjem prosečnog nivoa holesterola u populaciji. Predviđa se da se na ovaj način može sniziti nivo holesterola u populaciji u proseku za oko 10-15%. Primarni cilj opštih populacionih preporuka je redukcija zasićenih masnih kiselina kao izvora energije, zatim holesterola i ukupnih masti, uz ishranu koja će omogućiti pravilan rast i razvoj dece, bez deficita esencijalnih elemenata, postizanje i održavanje idealne telesne mase, tj. izbegavanje gojaznosti.

U poslednje vreme se preporučuje pravilna ishrana koja sledi PIRAMIDU ISHRANE. Preporučuje se da se u toku dana konzumiraju namirnice iz različitih grupa, pri čemu u odnosu na ukupni dnevni energetske unos namirnice iz grupe žitarice i hleb treba da čine 30-45% sa 6-11 porcija u toku dana, zatim namirnice iz grupe povrća i proizvodi 15-25% energetske vrednosti sa 3-5 porcija dnevno, voće i proizvodi 10-15% sa 2-4 porcije, mleko i proizvodi sa 10%, tj. 2-3 porcije dnevno, namirnice iz grupe meso i riba sa 10%, tj. 2-3 porcije u toku dana i najzad masti, ulja, slatkiša sa 5% energetske vrednosti da se koriste retko. Sledeći te preporuke, postiže se raznovrsnost i zastupljenost svih grupa namirnica u cilju unosa svih nutrienata i energije koje su neophodne za pravilan rast dece i odvijanje svih vitalnih funkcija dece i odraslih. Na ovaj način se osim toga postiže i manji unos zasićenih masnih kiselina, a više vlakana, ali i optimalni unos svih nutrienata da bi se dostigle preporuke dnevnog unosa (RDA). (29,30)

Strategija implementiranja dijetetskih preporuka za celu populaciju podrazumeva aktiviranje zdravstvenih radnika, predškolskih ustanova, škola, uvođenjem optimalnih obroka društvene ishrane uz kontinuiranu edukaciju vaspitača, nastavnika, dece i njihovih roditelja, omladine i odrasle populacije, zatim učešće industrije hrane, vlade oko deklaracije i propisa za namirnice i sredstava javnog informisanja u programima promocije pravilne ishrane. Samo na taj način uz multidisciplinarnu aktivnost može doći do usvajanja navika pravilne ishrane i redukcije faktora rizika već kod dece. (31, 32)

5.6. Fizička neaktivnost kod dece

Prevalenca

U okviru Internacionalne studije Svetske zdravstvene organizacije "Health Behaviour in School - aged Children" (HBSC) koja je sprovedena 1997/98 g. kod više od 123.000 školske dece uzrasta 11, 13 i 15 godina iz 28 zemalja Evrope, zatim Amerike i Kanade ispitivanjem je obuhvaćena i fizička aktivnost. Više od dva puta tokom nedelje je fizička aktivnost zastupljena češće kod dečaka nego devojčica u većini zemalja i svih uzrasta i to najviše kod školske dece iz Severne Irske (89%), Austrije (83%) i Škotske (82%), a najmanje na Grenlandu (46%), Latviji (54%) i Litvaniji (72%), dok slobodno vreme uglavnom provode gledajući TV i pored kompjutera (32). U Studiji Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite školske dece utvrđeno je da se svakodnevno fizičkom aktivnošću bavi samo 25.7% dečaka i 13.3% devojčica školskog uzrasta 10-18 godina (33).

Povezanost sa aterosklerozom

Dokazano je da fizička aktivnost ima protektivno dejstvo u nastanku ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti (KVB). Trajna fizička aktivnost prouzrokuje metaboličke i morfološke promene, te je primećeno da je ređa incidenca koronarne bolesti kod onih populacija i kategorija stanovništva koje su fizički aktivne.

Mnogobrojne studije su do sada ukazale na inverznu korelaciju između HDL-holesterola i incidence KVB, kao i činjenicu da osobe koje sistematski sprovode fizičku aktivnost, imaju viši nivo HDL-holesterola, manji % masnog tkiva i težinu, što je naravno povezano i sa načinom ishrane i početnim nivoom navedenih parametara. Sistematska, umerena fizička aktivnost je jedan od najlakših načina da se unapredi i održi zdravlje, kao i da se preveniraju i kontrolišu ozbiljne bolesti kao što su kardiovaskularna obolenja, diabetes, gojaznost i osteoporoza. Fizička aktivnost utiče na porast energetske rashoda tj. sagorevanje kalorija što je značajno u održavanju idealne telesne mase, prevenciji i lečenju gojaznosti, zatim pomaže u smanjenju stresa i smanjuje rizične nivoe holesterola i krvnog pritiska, povećava perfuziju miokarda, povećava fibrinolitičku aktivnost (povećava se sinteza aktivatora plazminogena), smanjuje adherentnost trombocita zbog povećane sinteze prostaglandina (PGI₂), utiče na porast antiaterogenih lipida HDL₂ - holesterola, povećava glukoznu toleranciju i insulinsku osetljivost. Smatra se da sistematska fizička aktivnost može čak za 50% redukovati nastanak srčanih obolenja ili raka debelog creva, i dijabetesa tip II, a takođe i osteoporoze.(34)

Sistematska aktivna igra i fizička aktivnost promoviše pravilan rast i razvoj dece i omladine, pomaže u prevenciji ili kontroli rizičnih ponašanja kao što su pušenje, konzumiranje alkohola ili upotreba droge, zatim redukuje pojavu nasilja naročito kod omladine. Takođe utiče na sticanje i usvajanje navika pravilne ishrane pa na taj način doprinosi prevenciji nutritivnih faktora rizika kod stanovništva. Utiče na sticanje samopuzdanja, samopoštovanja i osećaj uspešnosti zbog pozitivnog efekta bilo usled dugotrajne fizičke aktivnosti bilo zbog novostečene navike bavljenja fizičkim aktivnostima. Značajna je za dobro raspoloženje i unapređenje i održavanje kvaliteta života i samostalnosti.

Dokazano je da samo aerobne fizičke vežbe kao što je trčanje, plivanje, vožnja bicikla i dr. imaju pozitivni efekat na lipidni status. Intenzitet treninga srednjeg (65% VO₂) opterećenja ima veći efekat nego slab ili veoma intenzivni. Tek nakon 15 nedelja može doći do porasta HDL-holesterola i to pri takvom treningu gde dolazi do energetske rashoda 1000 kcal (4 MJ) nedeljno, a veći porast HDL-holesterola se očekuje tek pri rashodu od 4500 kcal/nedeljno. (34)

Studije sprovedene kod dece, a zatim kod istih osoba u odraslom dobu, pokazale su da sistematsko fizičko vežbanje u detinjstvu u značajnoj meri doprinosi višem nivou fizičke sposobnosti u adultnom dobu (zbog postojećeg tzv. "tracking" fenomena), pa na taj način i prevenciji KVB. Rizik od fizičke neaktivnosti u detinjstvu se značajno povećava kod onih osoba koje su kao deca imala slabu fizičku sposobnost. To znači da otkrivanjem dece slabih fizičkih sposobnosti ili fizički neaktivnih kao faktora rizika može biti od velikog značaja u cilju preduzimanja preventivnih mera u ovom uzrastu jer se tada stiču navike bavljenja sportom koje se nastavljaju i u adultnom dobu.(35) Testiranjem opšte motoričke sposobnosti školske dece uzrasta 7-14 g. evidentirano je čak 36% dečaka i 40% devojčica sa slabom motoričkom sposobnošću koja može predstavljati potencijalni faktor rizika KVB već u ovom uzrastu jer je većina faktora rizika (gojaznost, hipertenzija i dislipidemije) u većoj učestalosti prisutna kod dece slabih motoričkih sposobnosti koja je odraz fizičke neaktivnosti u odnosu na one sa dobrom i odličnom sposobnošću. (25)

Rezultati BOGALUSA studije u poslednjih 20 godina ukazuju na porast prosečne telesne mase dece za više od 10% tj. 5 kg, kao i sledstveni porast broja gojaznih, te je više od 1/3 dece u riziku. Zaključci koji su izvedeni u toku "National Children and Youth Fitness Study" a zasnovani su na rezultatima Bogalusa Studije i odnose se na porast gojazne dece su vezani za obrazloženje ove pojave. Više od 50% dece nema 3 časa fizičkog vaspitanja nedeljno u školi, pri tome su deca starijeg uzrasta manje aktivna, prisutna je nedovoljna zainteresovanost dece, nastavnika ali i roditelja, zatim gledanje TV/video igre/ uz konzumiranje "brze hrane". Dvadesetogodišnji rezultati BOGALUSA studije ukazuju na sedentarni način života dece kao značajan faktor rizika jer dovodi do pojave udruživanja ostalih faktora kao što su hipertenzija, gojaznost, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, snižene vrednosti HDL-holesterola, glukozna intolerancija uz pušenje i konzumiranje alkohola. (35) "Superkids/superfit" interventni program u okviru Heart Smart programa za školsku decu koji se zasniva na sistematskoj promociji zdravlja i fizičke aktivnosti kod dece najbolji je primer mogućnosti postizanja ciljeva vezanih za fizičku aktivnost kao stil života dece.

Smatra se da nedovoljna fizička aktivnost predstavlja nezavisni veoma značajan faktor rizika, ali se uz pušenje povećava rizik od koronarne bolesti kod rizičnog deteta 15 puta.

Svakodnevna aerobna fizička aktivnost dece i odraslih kao prihvaćena navika i stil života može imati bitnu ulogu, kako u kontroli gojaznosti i hipertenzije, nivoa lipida, tako i prevenciji KVB.

Interventne mere i nivoi intervencije

Fizička aktivnost je bilo koje kretanje tela koje rezultira energetske potrošnjom. Svetska zdravstvena organizacija definiše fizičku aktivnost kao kretanje u svakodnevnom životu, uključujući rad, rekreaciju, vežbanje i sportske aktivnosti. To podrazumeva aktivnosti različitih intenziteta od penjanja uz stepenice, plesa, šetnji, brzog hodanja do trčanja, vožnje bicikla i sportskih aktivnosti. Najmanja količina fizičke aktivnosti koja dovodi do pozitivnih efekata i

poželjna je za prevenciju oboljenja je oko 30 minuta umerene fizičke aktivnosti, svakog dana, naravno prilagođeno individualnom zdravstvenom stanju i kondiciji. Minimalna nedeljna energetska potrošnja iznad 2000 kcal dovodi do pozitivnih zdravstvenih efekata, a preporučuje se svakodnevno 30 minuta vežbi sa pulsom oko 40 - 85% od maksimalnog. Preporučuje se "Piramida fizičke aktivnosti" za decu kao pravilan stil života gde bi svakodnevno trebalo da budu zastupljene aktivnosti kao što su šetnja, brzo hodanje, penjanje uz stepenice, zatim 3-5x nedeljno trčanje, plivanje, vožnja bicikla ili aerobik vežbe. Intenzivni treninzi kao dizanje tegova i body bilding 2-3x nedeljno, a rekreativne aktivnosti u slobodno vreme kao golf, košarka, ples ili rad u bašti 2-3x nedeljno. Na vrhu piramide, vrlo retko bi trebalo da je zastupljeno gledanje TV ili kompjuterske igre.

SZO je u sklopu 21 cilja za 21 vek definisala ciljeve koji se odnose na fizičku aktivnost koji bi trebalo da se ostvare do 2020. godine i nalaze se u okviru cilja 3 - "Health of young people", cilj 8 "Reducing noncommunicable diseases", cilj 11 "Healthier living", cilj 21 "Policies and strategies for health for all". (27)

Naša zemlja bi na nacionalnom nivou takođe trebalo da definiše plan i strategiju ostvarenja optimalne fizičke aktivnosti populacije u cilju unapređenja zdravlja stanovništva.

Međutim, bitno je naglasiti da fizička aktivnost ne doprinosi samo unapređenju zdravlja pojedinca i stanovništva, već isto tako utiče i na socijalnu i ekonomsku dobit jer smanjuje troškove zdravstvene zaštite, utiče na bolji uspeh dece u školi, smanjuje odsustvovanje sa posla, povećava produktivnost na radu i utiče na veće učešće u sportu i rekreativnim aktivnostima.

Da bi se stanovništvo, sistematski, u što većem broju bavilo fizičkim aktivnostima nije samo dovoljna odluka pojedinca, već su neophodni i drugi uslovi u smislu obezbeđenja adekvatnih sportskih terena, objekata i parkova, otvorenih prostora i bezbednih ulica, ali isto tako i promocija i edukacija stanovništva o značaju fizičke aktivnosti za zdravlje. Ovo zahteva intenzivnu saradnju ministarstva, vlade, zdravstvenog sektora, kao i ostalih resora kao što su transport, obrazovanje, životna sredina, urbano planiranje, lokalna vlast, javni mediji i kompletna društvena zajednica. (36)

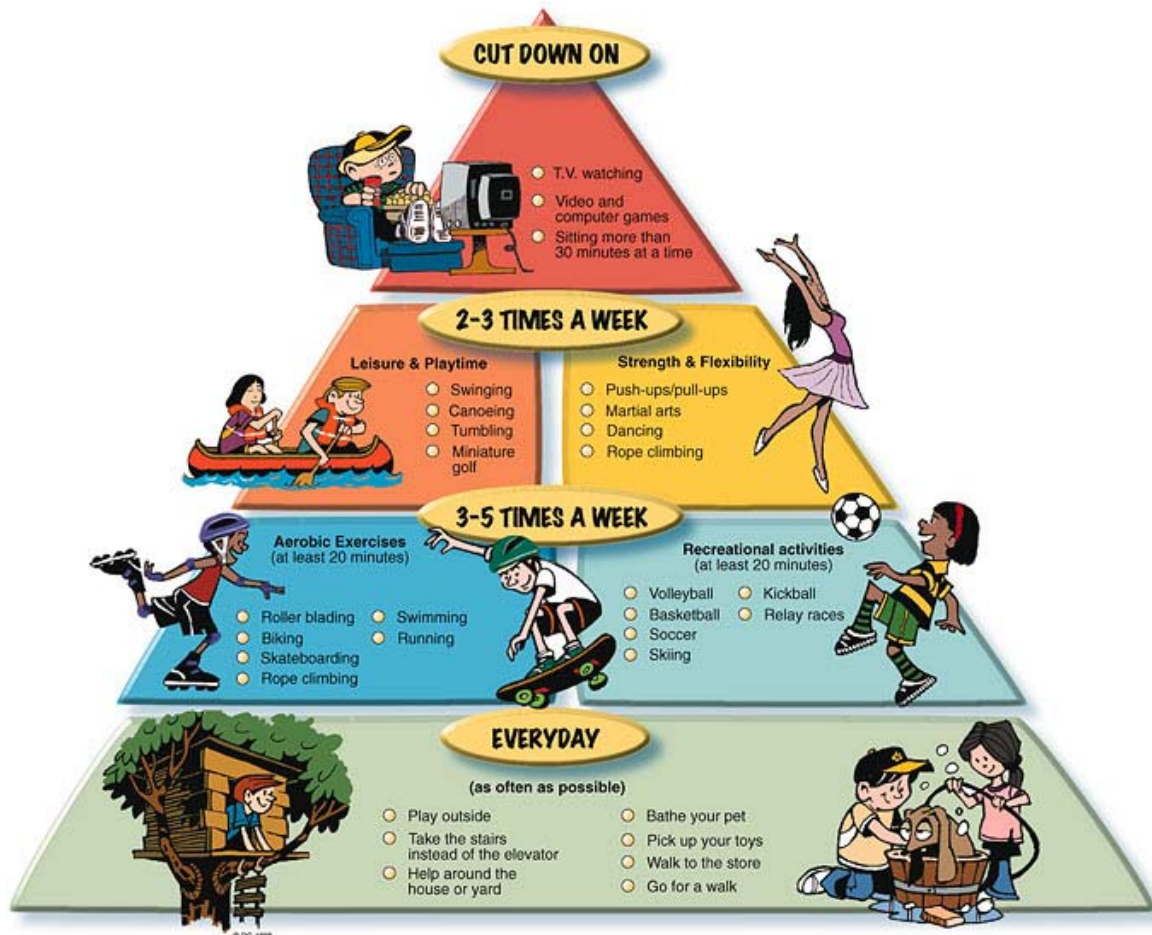
Pored toga je neophodna izmena programa školske nastave uvođenjem svakodnevne obavezne fizičke aktivnosti u školi uz testiranje fizičkih sposobnosti, organizovanje takmičenja i edukacija dece i roditelj o zdravstvenom značaju ovih aktivnosti za pravilan rast i razvoj.

Fizička aktivnost može predstavljati praktično sredstvo za postizanje mnogih zdravstvenih ciljeva, bilo direktno ili indirektno. I pored činjenice da je prevencija najviše doprinela unapređenju zdravlja u poslednjem veku, većina studija o zdravstvenim troškovima navode podatak da se manje od 5 % sredstava usmerava na prevenciju.

Obeležavanje Svetskog Dana Zdravlja i Svetskog Dana Srca sa naglaskom na fizičku aktivnost predstavlja jednu takvu platformu, koja zagovara promenu politike na najvišem nivou. Kampanje bi trebalo da ukažu na specifične i vidljive načine putem kojih pojedinci i društvo mogu uticati na sopstveno zdravlje i vlastitu dobrobit. Takođe će, onima koji donose zdravstvenu politiku i lekarima u praksi, ukazati na potrebu investiranja, ne samo u lečenje, već i u prevenciju, koja predstavlja budućnost zdravlja stanovništva. Na nivou svih evropskih zemalja,

pokrenuta je inicijativa promocije zdravlja putem pravilne ishrane i fizičke aktivnosti. Od detinjstva do odraslog doba fizička aktivnost predstavlja osnov pravilnog stila života i investiciju za zdravlje u budućnosti. Svako od nas može preuzeti kontrolu nad sopstvenim zdravljem i fizičkom aktivnošću, jer je to najjeftiniji način: da se krećemo do zdravlja usvajanjem navika bavljenja fizičkim aktivnostima.

Slika 1. Piramida fizičke aktivnosti za decu



Literatura:

1. National Cholesterol Education Program. Report of the ExpertPanel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents, Pediatrics. 1992;89:No 3, Supplement, 525-577
2. Strong J. P., The Natural History of Atherosclerosis in Childhood, Hyperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis, Annals of the New York Academy of Sciences, 1991;623:9-15
3. Wissler R. W., USA Multicenter Study of the Pathobiology of Atherosclerosis in Youth, Hyperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis, Annals of the New York Academy of Sciences, 1991;623:26-39
4. Mahoney L.T., Lauer R.M., Lee J. et al, Factors Affecting Tracking of Coronary Heart Disease Risk Factors in Children, The Muscatine Study, Hyperlipidemia in childhood and the development of atherosclerosis, Annals of the New York Academy of Sciences, 1991;623:120-132
5. Baker D.J.P., The maternal and fetal origins of cardiovascular disease, Cardiovascular risk factors, 1992;2 No 1:4-11
6. Berenson G.S., Wattignen, W.A., et al., Rationale to Study the Early Natural History of Heart Disease: The Bogalusa Heart Study, The Bogalusa heart study, 20th anniversary symposium, the American Journal of the Medical Sciences, vol 310, decembar 1995., supplement 1., S22-S28
7. WHO, Measuring Change in Nutritional Status. Guidelines for Assessing the Nutritional Impact of Supplementary Feeding Programmes for Vulnerable Groups, World Health Organization 1983
8. Must A., Dallal G.E., Dietz W.H., Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (w/ht²), Am J Clin Nutr. 1991; 54:773

9. B. Livingstone, Epidemiology of childhood obesity in Europe, Proceedings of ILSI Europe Mini-workshop on Overweight and Obesity in European Children and Adolescents: Causes and Consequences - Prevention and Treatment 1 December 1998, Brussels, Belgium, Eur J Pediatr. (2000) 159: Suppl S14-S34
10. Pavlovic M., Vukotic M., Majkic N.S., Simeunovic S., Bolits Z., Rapic D., Berenji K. Nutritional status and lipid parameters in children from Yugoslav study of atherosclerosis precursors in schoolchildren (PASCs) 12th Workshop European childhood obesity group Insulin resistance in obese children, Book of abstract Prague, Czech Republic May 23-25.2002. p 22
11. Pavlović Mirjana, Nutritional status of children in North Backa Region, Public Health Institute, Subotica, Yugoslavia, 1999.
12. Pavlovic M., Nutritional status of children in the North Backa Region based on body mass index, Med Pregl 2000; LIII (9-10): 493-501
13. Pavlović M. Body mass index of children in North Backa region in Yugoslavia, European Childhood Obesity Group 10th Workshop, Pécs, Hungary 10-11 November, 2000
14. Webber L.S., Wattignen W., Srinivasan S., Obesity Studies in Bogalusa, The Bogalusa Heart Study, 20th anniversary symposium, The American Journal of the Medical Sciences, vol 310, december 1995., supplement 1., S53-S61
15. Guo S.S., Chumlea S. W., Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood, Am J Clin Nutr 1999, 70 (suppl): 145S-148S
16. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987, Pediatrics. 1987;79:1-25
17. Prevention childhood and youth of adult cardiovascular diseases: time for action, Report of a WHO Expert Committee, Technical Report Series 792 WHO, Geneva, 1990
18. C.L.Williams, L.L. Hayman, S.R. Daniels, T.N. Robinson, J. Steinberger, AHA Scientific Statement, Cardiovascular health in Childhood, A Statement for Health Professionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association, Circulation, 2002; 106: 143-160
19. Martin I. G., Cardiovascular risk factors among children in Europe. An international Comparison, Cardiovascular risk factors, 1992; 2 No 1:56-69
20. Mirjana Pavlovic, S. Simeunovic, Z.Bolits, D. Rapic, A.Kadvan, K.Berenji, Time for action in prevention by nutrition and health promotion interventions in schoolchildren, 9th World Congress on Clinical Nutrition Book of abstracts, 24 - 26 June 2002, London, UK, p169
21. Pavlović M., Primena softvera u praćenju rasta, ishranjenosti i prevenciji faktora rizika kardiovaskularnih bolesti u dečjem uzrastu, Zavod za zaštitu zdravlja Subotica, 1997.,
22. Pavlović, A.Kadvan, Model programa i strategije u prevenciji ateroskleroze, Zbornik radova I Jugoslovenskog Kongresa ateroskleroze, Beograd, SANU, 2001. (u štampi)
23. Pavlović M., Majkić S.N., Bolić Z., Bjeloglav D., Kadvan A., Ishrana kao potencijalni nutritivni faktor rizika ateroskleroze., Jugoslov. Med. Biohem., 2001, 20:107-115,
24. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases, Report of the JOINT WHO/FAO expert consultation, Geneva, Switzerland 28 January - 1 February 2002, 26. April 2002,
25. Pavlović M., Faktori rizika kardiovaskularnih bolesti dece školskog uzrasta, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski Fakultet Novi Sad, 1994, doktorska disertacija, p.183
26. M. Pavlovic, Intervention programme for the early prevention of cardiovascular diseases in childhood in: L.I. Bouwman, G.M.M. Boonekamp, M.A. Koelen (eds), Proceedings of the International Conference on Health Promotion and Nutrition, Wageningen, the Netherlands, January 25-26, 1996: p 303-319
27. Health 21, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 1999,
28. WHO, Food and Nutrition Action plan for Europe 2000 - 2005, Copenhagen WHO Europe
29. CINDI (Countrywide Integrated Non-communicable Diseases Intervention) Dietary Guide, WHO, Europe Copenhagen 2000,
30. Food and Nutrition Board, National Research Council, Recommended Dietary Allowances, 10th edition, National Academy Press, Washington D.C. 1989
31. Pavlović M., Ishrana dece predškolskog uzrasta, Zavod za zaštitu zdravlja Subotica, ISBN 86-7318-002-3,1997,
32. Health and Health Behaviour among Young People, Health Behaviour in School-aged Children: a WHO Cross-National Study (HBSC), International Report WHO, Copenhagen, 2000 p 73-82
33. Mirjana Pavlović et all. Guidelines and reality in nutrition and lifestyle in schoolchildren, Book of abstracts, Annals of Nutrition & Metabolism 45 (Suppl 1) 2001, 17th International Congress of nutrition 27 - 31 August 2001, Vienna, Austria, 492
34. Mirjana Pavlović, Fizička aktivnost i zdravlje u: N. Grujić (eds) Sport i zdravlje, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Monografija 49, Novi Sad 1999, p 24-42
35. Harsha D., The Benefits of Physical activity in childhood, The Bogalusa heart Study, 20th anniversary symposium, The Medical Journal of the Medical sciences, vol 310, december 1995., supplement 1, S109-S113.
36. World Health Organisation, World Health Day 2002 "Move for Health" <http://www.who.int/world-health-day>

6.0 PRIMARNA PREVENCIJA ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

6.1 Kontrolisanje faktora rizika zasnovano na individualnom predviđanju nastajanja ishemijske bolesti srca

6.1.1. Pušenje

Lj. Denić

Definicija. Pod aktivnim pušenjem se podrazumeva konzumiranje duvana u bilo kojoj formi, uključujući pušenje cigareta, cigara, lule i žvakanje duvana. Još pedesetih godina Doll i Hil (1) su definisali pušača kao osobu koja puši bar cigaretu dnevno bar godinu dana. Nepušač je osoba koje nikada nije pušila, ili je povremeno pušila po jednu cigaretu. Bivši pušač je osoba koja je pušila, ali je prestala da puši pre više od mesec dana. Pasivno pušenje je izloženost duvanskom dimu u porodici, na radnom ili nekom drugom mestu. Pušenje predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak koronarnog oboljenja srca i drugih oboljenja uzrokovanih aterosklerozom. Oko 50% svih smrtnih ishoda koji su mogli biti izbegnuti posledica su pušenja, od toga jedna polovina nastala je usled KVB (2). Povezanost pušenja i nastanka KVB zavisi od doze tj. dnevne količine popušanih cigareta, uvlačenja dima i dužine pušačkog staža. Rizik za nastanak KVB je veći ako se sa pušenjem počne pre 15-te godine života. Definitivnu potvrdu da pušači imaju dva do tri puta veći rizik za nastanak KVB od nepušača dala je analiza više anamnestičkih i kohortnih studija (3). Mada u nekim studijama pasivno pušenje nije dovedeno u vezu sa nastankom ovog oboljenja, meta analiza 19 epidemioloških studija (4) je pokazala da je rizik od nastanka KVB veći kod osoba koje nisu nikada pušile, ali su živeli u zajedničkom domaćinstvu sa pušačem, u odnosu na osobe koje nisu bile izložene duvanskom dimu.

Prevalenca. U Sjedinjenim Državama, 1945. godine 65% muškaraca bili su pušači. Zahvaljujući mnogobrojnim preventivnim akcijama taj procenat se u 1997. godini smanjio na 27% (5). U našoj zemlji se ne zna tačna količina prodatih cigareta u toku godine. Podaci Saveznog zavoda za zaštitu i unapređenje zdravlja govore da se po broju pušača nalazimo na trećem mestu u Evropi (6). Studija "Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovnika Srbije" je pokazala da oko 40% odraslog stanovništva Srbije čine pušači. U domaćinstvu je oko 65% osoba izloženo pasivnom pušenju, a na radnom mestu oko 27% (7)

Povezanost sa koronarnom bolešću. Mada nije tačno razjašnjen mehanizam kojim pušenje povećava rizik za nastanak KVB, ipak postoji nekoliko objašnjenja. Nikotin, glavni sastojak duvanskog dima, odgovoran je za nastajanje kardiovaskularnog efekta: povećanog vaskularnog tonusa i arterijskog spazma kao i povećanog nivoa kateholamina. Istovremeno, on usporava metabolizam lipida i snižava nivo korisnog HDL holesterola. Jedna cigareta sadrži oko 20 mg nikotina, a kardiovaskularni efekat je u direktnoj korelaciji sa dozom inhaliranog nikotina. U duvanskom dimu se nalazi i ugljen monoksid i to čak 30 hiljada puta više nego u spoljašnjem vazduhu. On remeti metabolizam vaskularnih ćelija i povećava nivo karboksihemoglobina u krvi. Kiseonični slobodni radikali oštećuju endotel, smanjuju antioksidantno dejstvo vitamina i redukuju nivo antioksidanata u plazmi. Oštećen endotel može u slučaju hiperholesterolemije da ubrza nastajanje ateromatoznih promena. Pored uticaja na nastanak ateroskleroze, pušenje ima značaja i za pojavu dodatnog trombotskog fenomena. Ovo drugo dejstvo može biti čak značajnije, jer prestanak pušenja vodi bržem smanjenju rizika od ponovne pojave koronarne

bolesti kod osoba koje već imaju ovu dijagnozu, nego kod osoba bez simptoma. Kod osoba koje imaju koronarnu bolest rizik se smanjuje nakon 2-3 godine na nivo rizika osoba sa koronarnom bolesti koje nikada nisu pušile.

Prestanak pušenja menja odnos lipida u krvi (povećava HDL holesterol), smanjuje sklonost ka trombozi, smanjuje oštećenja vaskularnog endotela i poboljšava insulinsku senzitivnost. Kod osoba koje nemaju simptome koronarne bolesti, prestanak pušenja dovodi do smanjenja rizika od obolevanja za 50% u prve dve godine nakon prestanka pušenja. Za potpuno izjednačavanje bivših pušača sa nepušačima u pogledu rizika za nastanak KVB potrebno je od 5-15 godina (5). Mortalitet od KVB je znatno niži kod bivših pušača u odnosu na one koji su nastavili sa pušenjem. To bi govorilo u prilog činjenici da je dejstvo pušenja reverzibilno i bilo podsticaj pušačima da prekinu sa ovom lošom navikom.

Intervencija. Kod procene rizika od pušenja pacijenta treba pitati da li puši. Ako je pušač, koliko cigareta dnevno popuši, koliko godina je pušač, da li je ikada pokušavao da prestane sa pušenjem. Ako je pacijent bivši pušač, pre koliko godina je prestao sa pušenjem.

Tablice za procenu koronarnog rizika date su posebno za sadašnje pušače i za nepušače. Od velikog je značaja odlučan savet lekara da pacijent sa KV ili drugim aterosklerotičnim oboljenjem mora da prestane sa pušenjem. On treba da pomogne i zdravoj osobi sa visokim rizikom da pokuša sa prestankom pušenja.

Odvikavanje od pušenja je težak i kompleksan proces, pa ipak mnoge osobe to učine bez specijalnih programa ili lečenja. Prvi i odlučujući korak su lekarov eksplicitni savet da prestane sa pušenjem i želja pacijenta da to učini. Kratko ponavljanje o KV rizicima i štetnosti pušenja uz popularnu literaturu je od posebnog značaja. Potrebno je da lekari i sestre daju primer pacijentima time što i sami ne puše. Podrška bračnog druga i porodice je veoma važna kod prestanka pušenja, pa je zato uključivanje porodice u proces odvikavanja od pušenja od velike pomoći. Na značaj socijalnog okruženja pri započinjanju ili prestanku pušenja ukazuje i Danska studija o pušačkim navikama studenata. Pokazano da 76% osoba postaju pušači ako je njihov najbolji prijatelj pušač, ili ako u porodici ima više od jedne osobe koja puši. Nasuprot tome, samo 4% studenata je pušilo, a ni najbolji prijatelj i niko u porodici nije pušio (8).

Analiza efikasnosti programa odvikavanja od pušenja je pokazala da 6% osoba prestane i ne počne ponovo sa pušenjem tokom naredne godine nakon saveta lekara, 18% nakon programa odvikavanja od pušenja, a do 40% uz korišćenje i farmakoloških supstanci za odvikavanje (9,10).

Nivoi intervencije. U skladu sa preporukama SZO, 1988. je formiran Jugoslovenski koordinacioni odbor za suzbijanje pušenja, pod čijiim su rukovodstvom sprovedene različite aktivnosti: zdravstveno vaspitne (predavanja, seminari, rad u maloj grupi), propagandne (štampanje agitki, letaka), snimanje filmova (19 filmova na temu pušenja i zdravlja) kao i učestvovanje u kampanjama kao što je internacionalna kampanja »Quit and Win«. U 2000. godini naša zemlja je bila jedna od 71 zemlje učesnice kada je 420 000 pušača širom sveta pokušalo da ostavi pušenje.

Kampanja »Tvoj život u tvojim rukama« koju pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja sprovodi Institut za zaštitu zdravlja Srbije tokom 2002. godine, ima za cilj da, pored smanjenja ostalih rizika za nastanak hroničnih nezaraznih bolesti, utiče i na smanjenje broja pušača.

Pored toga, 1988. godine u Srbiji je donet i Zakon o zabrani pušenja u zatvorenim prostorijama (Sl. Gl. RS br. 20/88). Izmene zakona donete su 1991. i 1995., u kojima se preciziraju i novčane kazne za prekršioce. Takođe, 1991. godine donet je i zakon o zabrani reklamiranja duvana. Nažalost, ovi zakonski propisi se ne sprovode dosledno.

Savetova lišta za odvikavanje od pušenja postoje pri Savezu Srbije za odvikavanje od pušenja, u Institutu za zaštitu zdravlja Srbije i u nekim domovima zdravlja (u Novom Sadu, a u Beogradu u domu zdravlja Palilula, Zvezdara, Voždovac i Stari grad).

Literatura:

1. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. *Br Med J* 1956;2:1071-81.
2. Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use. *N Engl J Med* 1994, 330:957-80.
3. A Report of the Surgeon General. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Center for Disease Control, Office on smoking and Health, DHNS Publication No (CDC)1989, 89-8411.
4. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J*, 1997, 315:973-80.
5. Cigarette smoking among adults-United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 1999, 48:993-6.
6. Savezni zavod za zaštitu zdravlja. Pušenje ili zdravlje. Beograd, 1996.
7. Grujić V. i sar. Analiza vulnerabilnosti odraslog stanovništva. U: Institut za zaštitu zdravlja Srbije- Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva Srbije. 2002, (u štampi)
8. Holstein B, Ito H, Due P. Rygevaner blandt 11-15 arige i 1988. (Smoking habits among 11-15 year olds in 1988). *Ugeskr Laeger* 1990, 152:2651-4.
9. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999, 340:685-91.
10. A Report of the Surgeon General. The health benefits of smoking cessation: a report of the surgeon general. Washington, DC, US Department Health and Human Services. Public Health Service, Center for Disease Control, Office on smoking and Health, 1990.

6.1.2. Hipertenzija

Z. Vasiljević

Definicija Povišen arterijski pritisak ili arterijska hipertenzija (HTA) se definiše kao oboljenje kada je sistolni pritisak viši od 140 mm Hg i dijastolni pritisak viši od 90 mm Hg. HTA je često hronično kardiovaskularno oboljenje u industrijski razvijenim zemljama, kao i u zemljama u tranziciji; učestalost se kreće između 20 i 40% (1). Kako je HTA oboljenje od koga obolevaju i osobe u radnom periodu života, HTA ima i socijalni a ne samo medicinski značaj. Postoji diskrepanca između blage simptomatologije sa oskudnim i nespecifičnim tegobama i teških posledica i ozbiljnih oboljenja do kojih dovodi dugotrajna nelečena HTA. Kako su tegobe bolesnika blage ili izostaju, HTA dugo ostaje neotkrivena ili se otkrije slučajno, pri sistematskom pregledu, obično tek kada dođe do komplikacija. Smatra se da jedna polovina obolelih ne zna da ima HTA (1,2). Iako je lečenje jasno definisano u vidu preporuka, a mogućnosti sniženja pritiska načinom života i farmakološkom terapijom višestruke, procenat adekvatno lečenih bolesnika se

kreće do jedne trećine a često je mnogo manji (1). Ne postoji podatak o procentu uspešno lečenih bolesnika na prostoru Jugoslavije.

HTA dovodi do ateroskleroze krvnih sudova, njihovog suženja i smanjenja protoka usled čega stradaju najviše oni organi čija dobra funkcija podrazumeva dobro stanje cirkulacije, a to su mozak, srce, bubreg i oko. Kao jedan od najuticajnijih faktora rizika za nastanak ateromatoze krvnih sudova HTA dovodi do razvoja ishemijske bolesti srca, moždanog udara, nefroangioskleroze kao i arterioskleroze perifernih krvnih sudova, teških i veoma ozbiljnih oboljenja, čime se povećava morbiditet i mortalitet bolesnika obolelih od HTA.

Klasifikacija arterijskog pritiska

Od 1972 god Udruženje Američkog Nacionalnog komiteta o prevenciji, otkrivanju i lečenju arterijske hipertenzije (Joint National Committee JNC), daje svakih 3-5 godina izveštaj kao i preporuke o prevenciji, dijagnozi i lečenju ovog oboljenja (2).

Prema JNC VI arterijski pritisak se klasifikuje na sledeći način:

- optimalan krvni pritisak: <120/<80 mm Hg;
- normalan krvni pritisak <130/<85 mm Hg;
- povišen normalan krvni pritisak 130-139/85-89 mm Hg

i tri kategorije arterijske hipertenzije:

- stepen 1: 140-159/90-99 mm Hg
- stepen 2: 160-179/100-109 mm Hg
- stepen 3: $\geq 180 / \geq 110$ mm Hg

Ukoliko je sistolni arterijski pritisak viši od 210 mm Hg i/ili dijastolni 120 mm Hg tada se leči kao urgentno stanje (2).

JNC VI, prema najnovijim svetskim iskustvima daje uputstvo ili preporuke za lekara koji se susreće sa bolesnikom koji ima predispoziciju ili već ima HTA, o tome kako da prevenira, kako da otkrije, kada i kako da leči HTA.

Prevalenca Rasprostranjenost HTA varira u zavisnosti od demografskih karakteristika i socioekonomskog stanja stanovništva. Kod muškaraca je incidenca HTA veća u prvoj, a kod žena u drugoj polovini života. U drugoj i trećoj deceniji života incidenca je 1-2%, a u VI i VII deceniji života 4-8%. Procenjuje se da danas u svetu od HTA boluje oko 700 miliona ljudi. Prema JNC VI, oko 30% odraslog stanovništva SAD-a ima HTA, a godišnja prevalenca je 19.7% (3).

U Jugoslaviji, prevalencija HTA je bila za 1996 god 31.95, niža nego u 1982 god. kada je zabeležena 37.05 (4,5). U studiji "Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovnika Srbije" pri jednokratnom merenju povišen arterijski pritisak je izmeren kod 41% odraslog stanovništva (6). Ove podatke treba prihvatiti sa rezervom jer jednokratno merenje arterijskog pritiska nije dovoljno za postavljanje dijagnoze HTA. Regionalni Odbor Lige za hipertenziju Smedereva beleži poslednjih godina učestalost HTA u opštoj populaciji stanovništva do 44% u zavisnosti od stepena HTA i populacije koja se ispituje, a u Vojvodini između 22.5% za I stepen hipertenzije, a do 30% za II i III stepen hipertenzije.(7). U Vojvodini se prevalenca veoma razlikuje između seoskog stanovništva gde je 45.2% i

gradskog stanovništva gde je 26.5% (7). U Centru za lečenje hipertenzije koji je osnovan 1985. g. u bolnici "Dr Dragiša Mišović", broj bolesnika se povećavao od 1985. god. sa 9098 na 11440 bolesnika 1995. god (8).

Broj bolesnika koji su se zbog HTA obratili lekarima primarne zdravstvene zaštite u Beogradu u toku 1986. god. bio 145411, što je iznosilo 8.3% od svih uzroka i 51.6% od svih kardiovaskularnih uzroka. U 1996 god. ovaj broj je veći i iznosi 150449 bolesnika; što je bilo 9.7% svih uzroka i 59.8% od svih kardiovaskularnih uzroka (9). Pri tome je stopa HTA na 1000 bolesnika bila 94.7 1986. god., a 90.2 1996. god. (podaci Zdravstvene statistike grada Beograda). Učestalost HTA kao uzroka hospitalnog lečenja bolesnika na području grada Beograda se postepeno povećavala, sa 25220 dana ležanja 1989 god na 31072 dana ležanja 1996 god (9).

Na osnovu podataka zdravstvene statistike Jugoslavije mortalitet od HTA je sledeći: u toku 12 godišnjeg praćenja od 1986 do 1998 dolazi do laganog pada mortaliteta sa stopom 27 na 100 000 bolesnika 1986. na 19.7 na 100 000 bolesnika 1989. god.. U daljem toku stope variraju: 28 - 1992 god. i 1993 god., 27.7 - 1995 god., 22.2 - 1997 god. Najveći broj umrlih zbog posledica HTA u Jugoslaviji su osobe sa i preko 65 god : 83.7% 1988 god. do 87.3% 1996 god. (10).

Svi navedeni podaci su samo delimičan pokazatelj učestalosti HTA u Jugoslaviji, jer prospektivno sistematsko praćenje HTA za sada ne postoji.

Povezanost sa koronarnom bolešću:

HTA je podjednako važan faktor rizika za oba pola, a njena učestalost kao i njen uticaj se povećavaju sa godinama. Brojna istraživanja su pokazala direktan uticaj povišenog krvnog pritiska na incidenciju koronarnog srčanog oboljenja i šloga. (11). U metaanalizi 9 prospektivnih studija, sa 420 000 posmatranih osoba, bez prethodnog infarkta ili šloga, u toku 10 godina, relativni rizik za ishemijsko oboljenje je 5 – 6 puta veći nego kod osoba sa nižim pritiskom (12). Lečenjem HTA se značajno smanjuje učestalost ishemijske bolesti i njenih komplikacija u svim starosnim strukturama. HTA često koegzistira sa drugim faktorima rizika za ishemijsku bolest srca, najčešće sa povišenim lipidima i trombogenim faktorima, sa pušenjem, gojaznošću i dijabetesom. Gojaznost povećava učestalost HTA za 2-6 puta, alkoholizam, povećan unos soli, fizička neaktivnost takođe utiču na pojavu veće učestalosti HTA .

Stepen težine HTA, odnosno visina arterijskog pritiska su u direktnom odnosu sa nastankom komplikacija. Nivo povišenja arterijskog pritiska i dužina trajanja HTA određuju obim i učestalost komplikacija. Utvrđeno je da 35-godišnji muškarac sa dijastolnim pritiskom većim od 100 mm Hg može da očekuje skraćenje životnog veka za 16 godina. Oko 20% osoba sa vrednostima dijastolnog pritiska višim od 110 mm Hg umire u toku 5 godina.

Osobe sa HTA će imati tri do četiri puta češći infarkt miokarda, do šest puta češću ishemičnu bolest srca i do osam puta češći moždani insult. Koronarna bolest predstavlja osnovni uzrok smrti kod hipertoničara. Lečenjem HTA se smanjuje morbiditet i mortalitet od cerebrovaskularnog insulta za 40%, ishemijskog oboljenja srca za 16 %, oboljenje bubrega, oka i perifernih arterija.

Interventne mere. Zbog velikih fizioloških varijacija, postavljanje dijagnoze hipertenzije zahteva ponovljena merenja krvnog pritiska u više nezavisnih okolnosti. Ako su sistolni i dijastolni krvni pritisak samo neznatno povišeni treba ponavljati merenja tokom nekoliko meseci da bi se odredila njihova najčešća visina i donela odluka o započinjanju terapije. Ako je krvni pritisak značajnije povišen, treba ga češće meriti u kraćem vremenskom periodu pre započinjanja terapije.

Krvni pritisak se meri u sedećem položaju na desnoj ili levoj ruci pošto se pacijent odmorio 5 minuta i merenje ponoviti posle 5 minuta. Kod starijih osoba sa hipertenzijom kao i kod dijabetičara potrebno je meriti krvni pritisak i u stojećem položaju da bi se otkrila ortostatska hipotenzija. Pri prvom merenju izmeriti pritisak na obe ruke.

Kod pacijenata sa infarktom miokarda koji su lečeni od hipertenzije pre infarkta, krvni pritisak može da ostane na nižem nivou ili čak da ima normalne vrednosti više meseci ili godina bez lekova za HTA. Razlog može biti smanjena funkcija srca, smanjene aktivnosti bolesnika, kao i terapija koju bolesnik prima. U tim slučajevima nivo krvnog pritiska se mora uredno beležiti da bi se odredio trenutak kada je on opet počeo da raste i kada treba ponovo početi sa terapijom.

Posle postavljanja dijagnoze HTA, neophodno je voditi računa o svim podacima koji mogu biti relevantni za primenu odgovarajućeg lečenja. To su podaci o polu, godinama, podaci o drugim oboljenjima posebno onim koja su faktori rizika za nastanak ishemijske bolesti srca: o hiperlipidemiji, pušenju, šećernoj bolesti, porodičnoj predispoziciji (podatak o koronarnoj bolesti kod žena ispod 65 god. i kod muškaraca ispod 55 god.), zatim podaci o navikama, fizičkoj aktivnosti, načinu života, ishrane, socijalnom okruženju, profesiji, porodici i porodičnim navikama. Zatim, objektivno stanje bolesnika, postojanje gojaznosti i drugih oboljenja, zatim laboratorijske analize (analiza serumskog kreatinina, pregled urina), elektrokardiogram, teleradiografija srca i dodatni pregledi (npr. očnog dna) ehokardiografski pregled, koji mogu ukazati na oštećenje pojedinih organa u hipertenziji. Posebno je važan podatak o postojanju oštećenja određenih organa: srca (hipertrofija leve komore, angina, infarkt miokarda, prethodna revaskularizacija srca, srčana insuficijencija), šlog ili tranzitorni ishemični atak, nefropatija (smanjena glomerularna filtracija, proteinurija i hematurija), periferna arterijska bolest, retinopatija (eksudacija sa ili bez edema papila).

Bolesnici sa ehokardiografski potvrđenom hipertrofijom leve komore imaju veći stepen kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Nalaz mikroalbuminurije kod bolesnika sa hipertenzijom, posebno kod dijabetičara je udružen sa lošijom prognozom.

Treba uzeti u razmatranje i moguće prisustvo sekundarne hipertenzije (renovaskularna hipertenzija, bolest bubrega, primarni aldosteronizam, feohromocitom) i konsultovati se sa stručnjakom za lečenje hipertenzije.

Kada i kako lečiti hipertenziju?

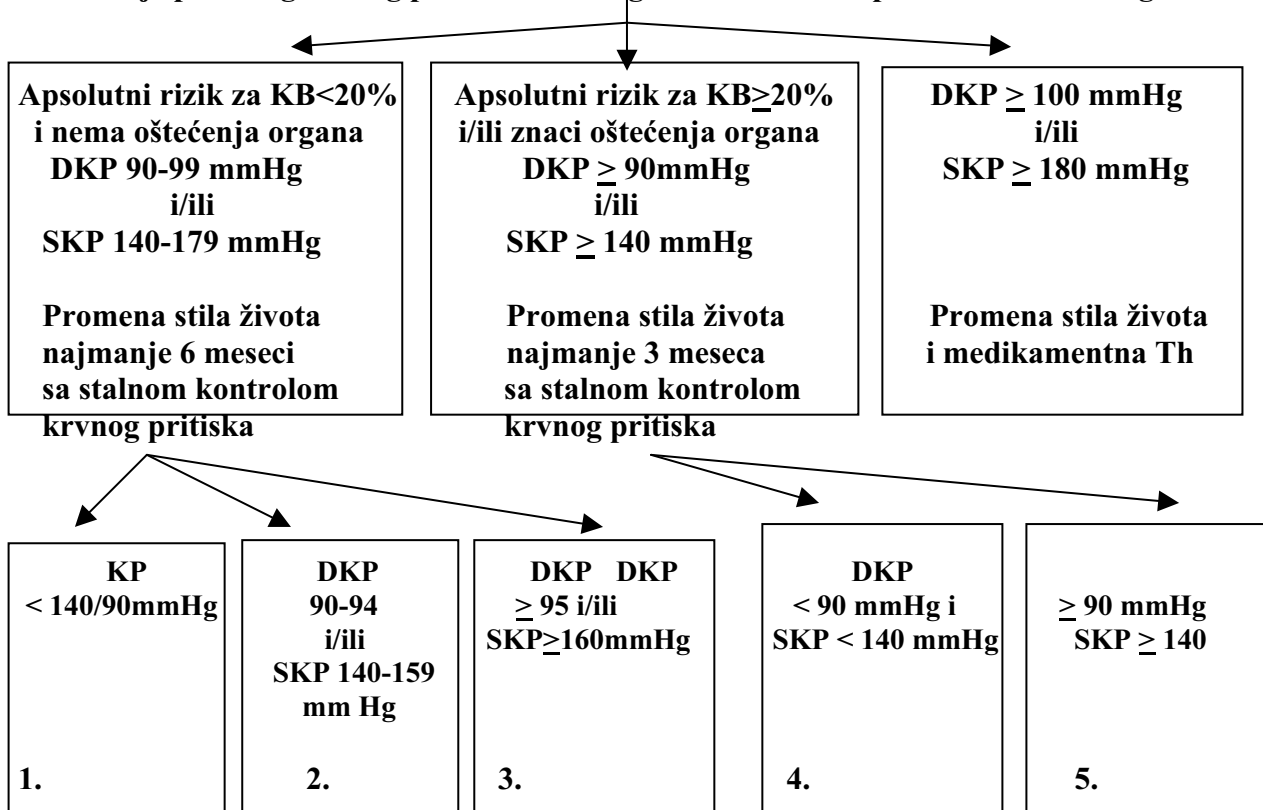
Na Slici 6.1. date su preporuke za kontrolu i postupke lečenja krvnog pritiska.. Kod bolesnika kod kojih je ukupan rizik za koronarnu bolest < 20%, način lečenja hipertenzije zavisi od vrednosti krvnog pritiska, kao i od opšteg stanja bolesnika (moguće oštećenje pojedinih organa). Kod osoba kod kojih je ukupan rizik za koronarnu bolest \geq 20%, potrebno je krvni pritisak održavati u vrednostima < 140/90 mmHg promenom načina života ili, ako je potrebno,

uvođenjem medikamentne terapije. Ako je sistolni krvni pritisak ≥ 180 mmHg i/ili dijastolni krvni pritisak ≥ 100 mmHg, promena načina života i medikamentna terapija su neophodni.

Slika 6.1. Preporuke za kontrolu krvnog pritiska u primarnoj prevenciji

Procena apsolutnog rizika za pojavu koronarne bolesti (KB)* korišćenjem sheme za procenu koronarnog rizika

Korišćenje početnog krvnog pritiska merenog u ambulanti[#] za procenu koronarnog rizika



Način kontrole i lečenja:

- održavanje promenjenog načina života i praćenje u intervalima ne većim od 2 godine
- dodatna promena načina života, kontrola za 3 meseca, ukoliko je pritisak isti medikamentna terapija
- medikamentna terapija
- održavanje promenjenog načina života i kontrola pritiska u intervalima ne većim od 1 godine
- medikamentna terapija

Osobe sa dijastolnim krvnim pritiskom između 85-89 mmHg imaju povećan rizik od kardiovaskularnih oboljenja u odnosu na osobe sa nižim vrednostima dijastolnog krvnog pritiska, pa se dijastolni pritisak u ovom opsegu naziva "povišeni normalan" krvni pritisak. Optimalna vrednost krvnog pritiska bila bi < 85 mmHg za dijastolni i < 120 mmHg za sistolni krvni pritisak. Kod bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom i bolesnika sa parenhimskim oboljenjem bubrega, medikamentno lečenje hipertenzije mora se početi već pri vrednostima dijastolnog krvnog pritiska od 90 mmHg, jer se kod ovih bolesnika zaštita bubrega postiže sa nižim vrednostima dijastolnog pritiska od 85, pa čak i manjim od 80 mmHg. Ovaj princip se primenjuje i kada je bolest bubrega uzrokovana primarnom hipertenzijom.

Kod starijih osoba sa izolovanom sistolnom hipertenzijom potrebno je primeniti kako promenu načina života, tako i medikamentnu terapiju. Medikamentnu terapiju je potrebno započeti odmah po registrovanju sistolnog krvnog pritiska u vrednostima ≥ 160 mmHg, bez obzira na vrednosti dijastolnog krvnog pritiska.

Kako lečiti hipertenziju?

Promena načina života

Promenom načina života se kod osoba sa blagom hipertenzijom mogu regulisati vrednosti krvnog pritiska, dok se kod bolesnika sa umerenom i teskom hipertenzijom može postići smanjenje potrebne medikamentne terapije.

Promene načina života su: smanjenje telesne težine kod gojaznih osoba, smanjenje unosa soli manje od 5 gr/dan, restrikcija unosa alkohola na vrednosti ne veće od 10-30 gr/dan etanola kod muškaraca (1-3 standarne mere pića, 1-3 čaše vina ili 1-3 flaše piva) i ne više od 10-20 gr/dan etanola kod žena (1-2 ovih pića/dan), kao i redovna fizička aktivnost, prestanak pušenja, regulisanje dislipidemije. Primena steroidnih kontraceptiva može prouzrokovati povišenje krvnog pritiska. Takođe primena postmenopauzalne hormonske supstitucione terapije može privremeno prouzrokovati povišenje krvnog pritiska, pa je kod ovih osoba potrebna stalna kontrola krvnog pritiska.

Antihipertenzivni lekovi

Nekoliko grupa lekova mogu se koristiti kao lekovi prvog izbora u lečenju blage hipertenzije: diuretici, beta blokatori, antagonisti kalcijuma, ACE inhibitori i alfa blokatori. Kada izabrani lek (lek prvog izbora) nije dovoljno efikasan u lečenju hipertenzije, uvodi se lek iz druge grupe lekova. Do sada uspešne kombinacije lekova su:

- diuretici i beta blokatori ili ACE inhibitor ili alfa blokator
- beta blokator i antagonisti kalcijuma
- ACE inhibitori i antagonisti kalcijuma.

Kada se hipertenzija leči kod bolesnika koji imaju i srčanu insuficijenciju tada se preporučuju diuretici i ACE inhibitori; beta blokatori i antagonisti kalcijuma kod bolesnika sa anginom pectoris; beta blokatori kod bolesnika sa prethodno preležanim akutnim infarktom miokarda i ACE inhibitori kod bolesnika sa prethodno preležanim akutnim infarktom miokarda i disfunkcijom leve komore; ACE inhibitori, Ca-antagonisti ili alfa blokatori kod bolesnika sa povećanim kardiovaskularnim rizikom usled prisutne hiperlipidemije i/ili insulinske rezistencije; kod bolesnika sa dijabetom i proteinurijom ACE inhibitori, a kod bolesnika sa izolovanom sistolnom hipertenzijom diuretici i dugodelujućih dihidropiridini.

Za sve grupe navedenih lekova dokazano je velikim kliničkim studijama da osim što snižavaju arterijski pritisak, smanjuju morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti, kao i cerebrovaskularnih bolesti što je i osnovni cilj primene ove terapije. Izbor lekova za lečenje hipertenzije se stalno povećava. U toku su ispitivanja antagonista angiotenzin II receptora, tačnije njihov uticaj na smanjenje morbiditeta i mortaliteta i/ili prevencija oštećenja organa kod bolesnika sa povišenim krvnim pritiskom. TOMHS studija (Treatment of Mild Hypertension Study) je pokazala da celokupni spektar antihipertenzivne terapije (beta blokator acebutolo, kalcijumski antagonist Amlodipin, diuretik chlorthalidone, i alfa antagonist doxazosine) efikasno i skoro

podjednako snižava vrednosti krvnog pritiska. Međutim, njihova efikasnost u primarnoj prevenciji koronarne bolesti može se značajno razlikovati. Tako je npr. ALLHAT studija u kojoj je korišćen doxazosine, prekinuta po preporuci etičkog komiteta.

Trajanje lečenja

Najčešće je primena antihipertenzivne terapije doživotna. Kod dobro kontrolisane i lečene hipertenzije, vrlo brzo se može postići smanjenje broja i/ili doza lekova koji se koriste u lečenju, posebno kod bolesnika koji se pridržavaju i promena načina života. Potrebna je stalna i pažljiva kontrola bolesnika koji se leče od povišenog krvnog pritiska.

Nivoi intervencije:

Jugoslovenska Liga za hipertenziju je veoma aktivna. U Regionalnim Odborima postoje višestruke aktivnosti: organizovanje sistematskih pregleda po školama, radnim organizacijama, mesnim zajednicama. U timu lekara su kardiolozi, endokrinolozi, psihijatri, dijetetičari. Časopis Lige za hipertenziju je osnovan 1998 god. pri Bolnicama i Institutima postoje Centri za hipertenziju, u Kliničkom Centru pri Institutu za kardiovaskularne bolesti i u bolnici "dr Dragiša Mišović".

Literatura:

1. The World Health Report 1998 WHO Geneva 1999
2. The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high Blood pressure. Arch Intern Med 1997; 24: 2413-2446
3. Nanette K., Wenger MD, Robert C et al. Prevention of coronary atherosclerosis In: The Heart, seventh edition. Wilis Hurst. Ed. Mc Grow Hill. Information services Company. 1990;893-894
4. Konstantinovic D. Multicentrična studija prevalence faktora rizika i hroničnih oboljenja (MCS studija) opšta medicina. 1996;2(3):83-127
5. Vukotić M, Nedeljkovic S, Ninković-Vukotić M. Prevalencija i incidencija infarkta miokarda u prospektivnoj epidemiološkoj-kliničkoj studiji kardiovaskularnih oboljenja (RASCO). Univerzitet u Beogradu, Beograd 1991;399-415.
6. Grujić V. I sar. Analiza vulnerabilnosti odraslog stanovništva. U: Institut za zaštitu zdravlja Srbije- Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva Srbije. 2002, (u štampi).
7. Bogdanov S, Berber M, Markoš S. Prevalenca arterijske hipertenzije u gradskom i seoskom stanovništvu somborske opštine. Prvi kongres Jugoslovenske Lige za hipertenziju, zbornik radova, Beograd 1998, 94
8. Putnik D, Kocijančić M, Simić D, Čebašek R: Potreba za osnivanjem specijalizovanih institucija za dijagnostiku i lečenje hipertenzije. Jugoslovenski žurnal za hipertenziju. 1997;1:49-56).
9. Vojvodić N., Tasić M, Ševo G. Razbolevanje i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti u SR Jugoslaviji – trendovi u periodu 1988-1998. Prvi internacionalni simpozijum lekara iz dijaspore i otadžbine: posledice poremećaja ekološke ravnoteže na zdravlje stanovništva Balkana, Zbornik sažetaka, Beograd 2000
10. Vojvodić N, Raspopović Božidar, Božinović S, Ilić D, Bojović D, Tasić M. Epidemiologija i prevencija arterijske hipertenzije. Kardiologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd 2000; 2030-2047.
11. Nedeljković S. Studija sedam zemalja sveta. Kardiologija Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, Beograd 1994
12. Mac Mahon S, Peto R, Cutter J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure. Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990.335:765.

HIPERTENZIJA

Smernice za praktičan rad lekara

Lečenjem hipertenzije se smanjuje ne samo pritisak nego produžava život bolesnika, i poboljšava njegov kvalitet jer se smanjuje ukupno oboljevanje, nezavisno od pola i životne dobi. Kod starijih je efekat veći jer je i rizik veći. Prilikom lečenja sprečava se smrtni ishod jedne osobe na 167 lečenih bolesnika ispod 60 god.starosti i 72 osobe iznad 60 godina starosti.

X Svakoj osobi treba meriti pritisak jedanput godišnje.

A Vrednost pritiska koja se smatra normalnom je $\leq 140/90$ mm Hg.

Kod bolesnika sa hipertenzijom vrednost kojoj treba težiti je $\leq 140/90$ mm Hg.

SISTOLNI PRITISAK ≥ 160 mmHg

ili

DIJASTOLNI PRITISAK ≥ 100 mm Hg

u tri nezavisna merenja

UMERENA/TEŠKA HIPERTENZIJA

PROMENITI NAVIKE

POČETI PRIMENU LEKOVA

ne

proceniti rizik od koronarne bolesti

oštećenja organa*

pridružena oboljenja**

10-togod. rizik od koronarne bol.

manji od 15%, bez oštećenja organa

kontrola svake godine

PROMENA NAVIKA:

SMANJITI TELESNU TEŽINU AKO POSTOJI GOJAZNOST (nivo dokaza: A)

REDOVNO VEŽBATI (nivo dokaza: A)

SISTOLNI PRITISAK **140-159** mmHg

ili

DIJASTOLNI PRITISAK **90-99** mm Hg

u tri nezavisna merenja

BLAGA HIPERTENZIJA

PROMENITI NAVIKE

da li postoji oboljenje krvnih sudova ?

da

proceniti druge faktore rizika

**10-godišnji rizik od kor-bol. $\geq 15\%$
rizik od kor.bol. visok**

ili postoji oštećenje organa $> 30\%$ za 10 god

POČETI PRIMENU LEKOVA

UNOSITI VIŠE VOĆA I POVRĆA, MANJE ZASIĆENIH MASTI I SOLI

unošenje soli ispod 3 gr/dan (nivo dokaza: A)

SMANJITI UNOS ALKOHOLA ako je >10gr/dan etanola ZA MUŠKARCE I>5gr/dan ZA ŽENE (nivo dokaza: B)

PRESTATI SA PUŠENJEM (nivo dokaza: B)

SNIZITI POVEĆANE VREDNOSTI LIPIDA (nivo dokaza: A)

*oštećenje organa:hipertrofija leve komore (na EKG ili ultrazvuku);proteinurija i/ili kreatinin >150μmol/L, aterosklerotički plak (vidljiv na RTG ili ultrazvuku na karotidnoj, ilijačnoj arteriji ili aorti)

**pridružena oboljenja:cerebrovaskularna bolest, infarkt srca, angina pektoris, srčana insuficijencija, bolest bubrega, retinopatija, aneurizma aorte, periferna vaskularna bolest

PRIMENA ANTIHIPERTENZIVNE TERAPIJE:

a: POČETI TERAPIJU JEDNIM OD LEKOVA IZ SLEDEĆIH GRUPA:

1. DIURETICIMA
2. BETA BLOKATORIMA
3. ACE INHIBITORIMA
4. KALCIJUM ANTAGONISTIMA SA DUGIM DELOVANJEM
5. ALFA BLOKATORIMA
6. ALFA I BETA-BLOKATORIMA
7. ANTAGONISTIMA ANGIOTENZINA II

(prvih 5 grupa se nalazi u svim preporukama, a za sve navedene grupe lekova dokaza:na je korist u smislu sniženja pritiska i smanjenja mortaliteta i morbiditeta u većem broju kliničkih studija

UKOLIKO JE DOŠLO DO SMANJENJA PRITISKA, NASTAVITI ISTI LEK;

UKOLIKO SE PRITISAK NE NORMALIZUJE POVEĆATI DOZU LEKA;

ako se ne postigne normalizacija dodati lek iz druge grupe.

Ako lek prvog izbora daje neželjena dejstva, promeniti ga lekom iz druge grupe.

UKOLIKO BOLESNIK IMA I DODATNA OBOLJENJA TREBA PRIMENITI SLEDEĆE LEKOVE KAO POČETNU TERAPIJU ZA LEČENJE HIPERTENZIJE:

kod HTA SA SRČANOM INSUFICIJENCIJOM

DIURETICI I/ILI (nivo dokaza: C)

ACE INHIBITORI (nivo dokaza: A)

kod bolesnika sa anginom pektoris

DIHIDROPIRIDINI SA DUGIM DELOVANJEM (nivo dokaza: C)

BETA BLOKATORI (nivo dokaza: C)

kod bolesnika sa preležanim infarktom

BETA-BLOKATORI (nivo dokaza: A)

kod bolesnika sa preležanim infarktom i srčanom insuficijom

ACE INHIBITORI (nivo dokaza: A)

BETA BLOKATORI (nivo dokaza: A)

kod bolesnika sa izolovanom sistolnom hipertenzijom, kod starijih osoba

DIURETICI ili KALCIJUM ANTAGONOSTI SA DUGIM DELOVANJEM (nivo dokaza: B)

kod bolesnika sa povećanim kardiovaskularnim rizikom usled prisutne hiperlipidemije

ACE INHIBITORI (nivo dokaza: C)

kod bolesnika sa dijabetesom i proteinurijom

ACE INHIBITORI (nivo dokaza: A)

6.1.3 Dislipidemije

I. Gajić

Definicija

Značajan faktor rizika za aterosklerozu i ishemijsku bolest srca su dislipidemije. To su stanja kod kojih je narušen normalan sadržaj i odnos pojedinih lipida u plazmi (1, 2, 3, 4). Povišene, odnosno snižene koncentracije pojedinih lipidnih frakcija deluju udruženo sa drugim faktorima rizika za aterosklerozu (gojaznošću, nedovoljnom fizičkom aktivnošću, dijabetesom i drugim) (5, 6, 7).

Pošto su lipidi, holesterol i trigliceridi, nerastvorljivi u vodi i nepostojani u plazmi, vezani su za proteine sa kojima čine stabilne komplekse – lipoproteine. U plazmi postoji više vrsta lipoproteina. To su hilomikroni, lipoproteini vrlo male gustine (VLDL), lipoproteini male gustine (LDL), lipoproteini srednje gustine (IDL), lipoproteini velike gustine (HDL) i lipoproteini vrlo velike gustine (VHDL). Lipoproteini male gustine čine 50-60%, lipoproteini velike gustine čine 20-40%, a lipoproteini vrlo male gustine svega 5-10% celokupnih lipoproteina plazme. VLDL holesterol prenosi najveći deo triglicerida, a LDL čestice najviše holesterola.

Termin hiperlipidemija obično se koristi za sva stanja u kojima je nivo lipida u plazmi povećan, bez obzira da li se radi o holesterolu, trigliceridima ili drugim vrstama ovih jedinjenja. Pod hiperlipoproteinemijama podrazumeva se povećanje koncentracije određene vrste lipoproteina LDL holesterola, VLDL holesterola, hilomikrona, Lp(a). Dislipidemija je termin koji se koristi u slučajevima kada postoji hiperlipidemija, odnosno hiperlipoproteinemija. Pri tom i sadržaj HDL holesterola u plazmi može biti smanjen.

Do sada je napravljeno više podela hiperlipoproteinemija. Po prirodi nastanka mogu biti primarne, kao rezultat primarnog poremećaja u sintezi, transportu i razgradnji lipoproteinskih čestica i uslovljene su genetskim abnormalnostima. Sekundarne hiperlipoproteinemije nastaju zbog poremećaja metabolizma u drugim sistemima, kao što su deficit insulina ili hormona štitaste žlezde, nefrotski sindrom, primena oralnih sredstava za kontracepciju, nepravilna ishrana, nedovoljna fizička aktivnost i drugi. Gotovo po pravilu vrlo visoke vrednosti ukupnog holesterola i triglicerida su karakteristika primarnih hiperlipoproteinemija, dok manje ili osrednje povećanje ovih lipida pre ukazuje na sekundarnu formu ovih poremećaja.

Uzimajući u obzir nasleđivanje hiperlipidemija, kao i njihovo učestalije pojavljivanje u nekim porodicama, klinički je definisana grupa familijarnih hiperlipoproteinemija. To su:

Tip I familijarna hiperhilomikronemija. Ona se karakteriše visokim vrednostima hilomikrona, odnosno triglicerida. Nasleđuje se autozomno recesivno, a u osnovi poremećaja je deficit lipoproteinske lipaze. Nije česta kod dece.

Tip II a familijarna hiperholesterolemija. Karakteriše se povišenim vrednostima LDL holesterola i nasleđuje se autozomno dominantno. U osnovi oboljenja poremećaj se nalazi u genu LDL-receptor, što se manifestuje potpunim nedostatkom LDL receptora, njihovom smanjenom aktivnošću ili kompromitovanim transportom kompleksa receptor-lipoprotein. Kod osoba sa ovim tipom poremećaja postoji jako povećana sklonost ka aterosklerozi. Oboljenje se javlja u proseku jednom kod 500 živorođene dece.

Tip II b familijarna kombinovana hiperlipoproteinemija. Karakteriše se povišenim vrednostima holesterola i triglicerida (povišeni su LDL i VLDL holesterol). Nasleđuje se autozomno dominantno i posledica je mutacije gena. Kod osoba sa ovim tipom oboljenja postoji veoma izražena sklonost ka aterosklerozi. U opštoj populaciji javlja se u 1-2% slučajeva.

Tip III familijarna hiperlipidemija pri kojoj su povećani takođe holesterol i trigliceridi (povišen je IDL holesterol). Nasleđuje se autozomno dominantno, a u osnovi oboljenja je poremećaj u konverziji VLDL holesterola u LDL holesterol.

Tip IV familijarna hipertrigliceridemija. Karakteriše se povišenim vrednostima triglicerida (povišen VLDL holesterol), dok je ukupni holesterol normalan ili čak smanjen. Nasleđuje se autozomno dominantno.

Tip V familijarna hiperlipidemija. Karakteriše se veoma povišenim vrednostima triglicerida i holesterola, odnosno povišenim hilomikronima i VLDL holesterolom. Nasleđuje se autozomno dominantno.

Na osnovu dosadašnjih saznanja može se zaključiti da neke hiperlipidemije imaju čisto genetsko poreklo, da neke imaju uzroke u okolini u kojoj čovek živi, dok ipak većina nastaje kao posledica kombinovanog uticaja nasleđa i spoljašnjih faktora. Zbog toga; sve podela hiperlipidemija načinjene do sada imaju uglavnom orijentacionu vrednost. Neke hiperlipoproteinemije rezultat su nekoliko genetskih poremećaja, ista genetska abnormalnost može dovesti do ispoljavanja različitih hiperlipoproteinemija, a bolesnici mogu da pređu iz jedne u drugu grupu hiperlipidemija što se često dešava u toku lečenja.

Sekundarne hiperlipoproteinemije mnogo su češće u našoj populaciji od primarnih i imaju veliki epidemiološki značaj.

Primarne hiperlipoproteinemije se kalsifikuju prema etiopatogenetskim karakteristikama kao što je dato na Tabeli broj. 6.1

Prevalencija dislipidemija u našoj zemlji

Multicentrična studija prevalencije faktora rizika na teritoriji Srbije, sprovedena 1996. godine, koja je obuhvatila 14.801 ispitanika pokazala je da oko jedne trećine ispitanika ima dislipidemije (8). Povišene vrednosti ukupnog holesterola imalo je u proseku 33,7% ispitanika. Najveći procenat ovih ispitanika pripadao je grupi muškaraca od 25-34, i žena od 55-64 godina života. Hipertrigliceridemija je registrovana kod 19.9 % muškaraca i 14.8% žena u životnoj dobi od 35 do 44 godina života.

Projekat, sproveden 1999.g. u Severnobačkom okrugu na 156.732 ispitanika pokazao je da 41% muškaraca i 48% žena ima povišene vrednosti ukupnog holesterola (9). Povišene vrednosti LDL holesterola registrovane su kod 69% ispitanika, a povišene vrednosti triglicerida kod 48% ispitanika (kod 51% muškaraca i 46% žena). Najveći procenat ispitanika sa dislipidemijama pripadao je u ovoj studiji starosnoj grupi od 50 do 64 godina (oko 60%).

U istoj studiji ispitivane su i dislipidemije kod dece. Na 863 ispitanika je utvrđeno da povišene vrednosti ukupnog holesterola ima 10.7% dečaka i 13.2% devojčica. Veći procenat ove dece registrovan je u uzrastu od 10 do 14 godina (14.5%) nego u uzrastu od 15 do 18 godina (7.9%). U istoj studiji je utvrđeno da povišene vrednosti LDL holesterola ima oko 25% devojčica i oko 19% dečaka. Snižene vrednosti HDL holesterola imalo je oko 18% dečaka i oko 14% devojčica. Povišene vrednosti triglicerida zabeležene su kod 33% devojčica i kod 28% dečaka.

Istraživanje sprovedeno na 510 dece uzrasta od 7 do 15 godina u periodu od 1989. do 1993. godine u Beogradu pokazalo je da 7.5% dece ima povišene vrednosti ukupnog holesterola, a da je 6.5% do 11.4% dece imalo povišene vrednosti LDL holesterola. Snižene vrednosti HDL holesterola imalo je od 2.5% do 6.7% dečaka i devojčica, a povišene vrednosti triglicerida imalo je 6.3% ispitanice dece (10).

Tabela 6.1. Klasifikacija hiperlipoproteinemija prema etiopatogenim karakteristikama

Tip hipertipoproteinemije	Način nasleđivanja	Primarni poremećaj	Najvažniji povećani lipoprotein	Lipoproteinski tip (fenotip)	Učestalost	Aterogeni rizik i druge kliničke reperkusije
Porodični nedostatak lipoproteinske lipaze	autosomno recesivno	nedostatak lipoproteinske lipaze	hilonikroni	tip I	vrlo retka	često pankreatitisi, ne postoji sklonost ka ranoj aterosklerozi
Porodični nedostatak apolipoproteina CII	autosomno recesivno	nedostatak apolipoproteina CII, usled čega je smanjena aktivacija lipoproteinske lipaze	hilonikroni i VLDL	tip V ili, ređe, I	vrlo retka	česti pankreatitisi u homozigota, ne postoji sklonost ka ranoj aterosklerozi
Porodična disbetalipoproteinemija («broad-beta disease»)	autosomno recesivno	nenormalan apolipoprotein E (E2/E2)	IDL i hilonikronski lipoprotein «remnant»	tip III	1:10.000	rana i vrlo izražena ateroskleroza, najčešće donjih ekstremiteta i koronarnih krvnih sudova
Porodična hipertrigliceridemija	autosomno dominantno	nepoznat	VLDL	tip IV, retko V	vrlo često	česta gojaznost i dijabetes, izražena sklonost aterosklerozi koronarnih, perifernih i moždanih krvnih sudova
Porodična hiperholesterolemija (monogenska)	autosomno dominantno	potpuni (homozigoti) ili delimični (heterozigoti) nedostatak apob, E ćeljskih receptora	LDL	tip IIa, retko IIb	homozigoti 1:1.000.000 heterozigoti 1-2:1.000	rana i vrlo izražena ateroskleroza, naročito koronarnih krvnih sudova i aorte; fatalni infarkti miokarda u homozigota već u drugoj deceniji života, u heterozigota obično oko 40-te godine
Porodična hiperholesterolemija (poligeneska)	nepoznat	LDL	LDL	tip IIa ili IIb	vrlo česta	rana i vrlo izražena ateroskleroza naročito koronarnih krvnih sudova
Porodična kombinovana hiperlipoproteinemija	autosomno dominantno	nepoznat	LDL i VLDL	tip IIa, IIb ili IV	3-5:1.000	rana i vrlo izražena ateroskleroza, naročito koronarnih krvnih sudova
Porodična hiperalfalipoproteinemija	autosomno dominantno	nepoznat	HDL		prisutna u blizu 1% opšte populacije	sindrom «dugog života», evidentna zaštita od ateroskleroze i infarkta miokarda

Studija "Sedam zemalja" u kojoj je učestvovala i naša zemlja i u kojoj su u desetogodišnjem periodu ispitivani brojni faktori rizika za aterosklerozu i oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti, pokazala je da je u svim grupama ispitanika u desetogodišnjem periodu došlo do značajnog povećanja holesterola. To povećanje kod seljaka, koji su inače imali najniže vrednosti holesterola, kretalo se od 159.9 mg/dl koliko je iznosilo na početku studije, preko 171.7 mg/dl nakon pet godina, do 190.2 mg/dl nakon deset godina. U populaciji radnika vrednosti holesterola su se sa 168.7 mg/dl na početku studije, povećale posle deset godina na 230.4 mg/dl. Najviše vrednosti holesterola imali su i na početku i na kraju studije profesori, odnosno intelektualci. Kod njih su početne vrednosti od 210,2 mg/dl porasle posle deset godina na 246.2 mg/dl. Uprkos najvišim vrednostima holesterola ovi ispitanici su u najmanjem procentu u posmatranom desetogodišnjem periodu oboljevali od kardiovaskularnih oboljenja (11, 12).

Povezanost dislipidemija sa aterosklerozom i KVB

Brojna istraživanja su pokazala da povišene koncentracije određenih lipida u plazmi utiču na razvoj ateroskleroze i njenih komplikacija, odnosno da dovode do promena na krvnim sudovima, stvaranja ateroma i posledičnog suženja lumena arterijskih krvnih sudova. Mehanizam nastanka ateroma i razvoja ateroskleroze je veoma složen i uključuje, osim hiperlipidemija, i veliki broj drugih činilaca.

Stvaranje ateroma u zidu krvnog suda i razvoj ateroskleroze zavise od toga kolika je veličina lipoproteinskih čestica. Najmanji lipoproteini (HDL) ulaze u arterijski zid vrlo lako, ali ga isto tako lako i napuštaju i oni ne izazivaju aterosklerozu. Nasuprot tome LDL holesterol (lipoproteini male gustine), IDL holesterol (lipoproteini srednje gustine) i male vrste VLDL holesterola (lipoproteini vrlo male gustine) su dovoljno mali da uđu u arterijski zid, i ukoliko se hemijski promene oksidacijom, oni lako ostaju u zidu krvnog suda izazivajući aterosklerozu. Najveći lipoproteini, hilomikroni i veliki VLDL, su previše veliki da bi mogli da uđu u arterijski zid i oni zbog toga nisu aterogeni.

Rizikom za koronarno oboljenje smatra se koncentracija ukupnog holesterola iznad 5 mmol/l (190 mg/dl) i koncentracija LDL holesterola iznad 3 mmol/l (115 mg/dl). Povećanje koncentracije lipoproteina male gustine za 10% povećava rizik za koronarno oboljenje za oko 20%.

Čestice LDL-holesterola su male i mogu lako da uđu u arterijski zid. Ukoliko se ove čestice oksidacijom hemijski promene izazivaju stvaranje ateroma u arterijskom zidu, odnosno aterosklerozu.

Koncentracija ukupnog i LDL holesterola u plazmi su u jakoj pozitivnoj korelaciji. Sa porastom koncentracije ukupnog i LDL holesterola raste i rizik od koronarnog oboljenja i infarkta miokarda. Pozitivna korelacija postoji i kod muškaraca i kod žena, iako je rizik od kardiovaskularnih oboljenja, u celini posmatrano, manji kod žena. Aterogene efekte LDL holesterola pojačavaju niske vrednosti HDL holesterola, pušenje, hipertenzija i dijabetes. Kod pacijenata sa familijarnim hiperholesterolemijama (heterozigotnim formama) LDL holesterol može biti veoma povećan od 7 do 10 mmol/l (270-390 mg/d), a kod retkih homozigotnih formi on je izuzetno povećan i to od 12 do 20 mmol/l (465-775 mg/dl). Pri ovim koncentracijama LDL holesterol dovodi do rane koronarne bolesti čak iako ne postoje drugi faktori rizika.

Povišena koncentracija triglicerida takođe je povezana sa koronarnom bolešću, ali ta povezanost nije tako jaka kao što je kod povišenog LDL holesterola. Rizikom za koronarnu bolest smatra se koncentracija triglicerida iznad 2 mmol/l (180 mg/dl). Povišene vrednosti triglicerida povećavaju rizik od koronarnog oboljenja nešto više kod žena i kod mlađih osoba, ali posebno onda kada postoje i drugi (lipidni i nelipidni) faktori rizika. Bez prisustva drugih faktora rizika hipertrigliceridemija ima veoma slab ili gotovo nikakav efekat na nastanak ateroskleroze (4).

Trigliceride sadrže svi lipoproteini, a naročito hilomikroni, sintetisani od strane mukoze u tankom crevu i VLDL holesterol sintetisan u jetri. Oni međutim nisu aterogeni, jer su suviše veliki da bi moglo da uđu u arterijski zid. Zato čak i vrlo ozbiljna hipertrigliceridemija ne mora da predstavlja značajan faktor rizika za aterosklerozu. Nasuprot tome, trigliceridi koji se nalaze u malim formama VLDL holesterola, lipoproteinima srednje i male gustine su aterogeni. Hipertrigliceridemija koja je posledica visoke koncentracije malih formi VLDL i IDL holesterola u plazmi ukazuje na individualni rizik od koronarne bolesti (familijarna kombinovana hiperlipidemija kod genetski opterećenih porodica). Rizik od koronarne bolesti kod ovih pacijenata je značajno povećan (7, 13).

Između koncentracije HDL holesterola u plazmi i rizika od koronarne bolesti postoji jaka obrnuta korelacija (8, 14, 15). Pri nižim koncentracijama HDL holesterola postoji veći rizik za manifestno koronarno oboljenje. Rizikom za koronarno oboljenje smatra se koncentracija HDL holesterola ispod 1 mmol/l (40 mg/dl). Niska koncentracija HDL holesterola u plazmi postoji kod osoba koje puše, kod gojaznih i fizički neaktivnih osoba. Posebno visok rizik za koronarno oboljenje postoji kod osoba sa niskom koncentracijom HDL holesterola i koncentracijom triglicerida iznad 2 mmol/l (180 mg/dl), a posebno ako je odnos ukupnog i HDL holesterola veći od 5 (7, 10 16).

Apolipoprotein B je glavna proteinska komponenta svih lipoproteina. Skoro sav apolipoprotein B se nalazi u aterogenim lipoproteinima. Na svaku partikulu lipoproteina dolazi po jedan molekul apolipoproteina B. Apolipoprotein B je zbog toga mera za broj aterogenih lipoproteinskih partikula u plazmi i kao takav dobar je pokazatelj rizika za aterosklerozu.

Lipoprotein (a) - Lp(a) je posebna vrsta lipoproteina, čiji je lipidski deo po sastavu identičan sa LDL česticom. Visoka koncentracija Lp (a) ukazuje na to da kod osobe postoji povećan rizik za koronarnu bolest. Takve osobe zbog toga zahtevaju posebnu pažnju i treba da smanje druge faktore rizika, naročito visoku koncentraciju LDL holesterola (3).

Nivoi rizika za koronarno oboljenje zavise od koncentracija lipida u plazmi, ali i od prisustva i drugih faktora rizika. Za praktičnu primenu u proceni rizika mogu se koristiti sledeće preporuke:

Malo uvećan rizik (prisustvo jednog faktora rizika):

- ako je ukupan holesterol 5.2-7.8 mmol/l (200-300 mg/dl) ili
- ako je odnos ukupnog holesterola prema HDL holesterolu 4-5

Umereno povećan rizik (prisustvo dva faktora rizika u umerenom stepenu):

- ako je ukupan holesterol 5.2-7.8 mmol/l (200-300 mg/dl) i ako je HDL holesterol veći od 1 mmol/l (40 mg/dl) ili
- ako je ukupan holesterol 5.2-7.8 mmol/l (200-300 mg/dl) i ako je osoba gojazna

Visok rizik:

- ako je ukupan holesterol 5.2-7.8 mmol/l (200-300 mg/dl), ako osoba ima umerenu hipertenziju i ako puši oko 10 cigareta dnevno ili
- ako je ukupan holesterol veći od 7.8 mmol/l (300 mg/dl) i ako osoba puši oko 20 cigareta dnevno ili
- ako postoji familijarna hiperholesterolemija

Interventne mere i nivoi intervencije

Primarna prevencija dislipidemija

Ciljevi primarne prevencije dislipidemija su sledeći:

- Održavati ukupni holesterol nižim od 5 mmol/l (190 mg/dl)
- Održavati LDL holesterol nižim od 3 mmol/l (115 mg/dl)
- Održavati HDL holesterol višim od 1 mmol/l (40 mg/dl)
- Održavati trigliceride nižim od 2 mmol/l (180 mg/dl)

Dostizanja ovih ciljeva obezbediće se:

1. Pravilnom ishranom (Apendiks 2)
2. Održavanjem telesne težine u normalnim granicama tako da BMI bude 20-25 kg/m²
3. Zadovoljavajućom fizičkom aktivnošću, odnosno takvom fizičkom aktivnošću u toku dana pri kojoj se osoba najmanje 30 minuta bavi nekim poslovima pro kojima se oznoji ili zaduva.

Primarna prevencija dislipidemija, odnosno sprečavanje njihovog nastanka treba da se obavlja na nivou primarne zdravstvene zaštite. U sadašnjem sistemu organizacije zdravstvene službe to znači da ovu prevenciju treba da sprovedu lekari u domovima zdravlja (lekari opšte prakse i specijalisti opšte medicine, internisti, pedijatri i dr.) koji ostvaruju prvi kontakt sa pacijentom. S obzirom na to da je u našoj zemlji u toku reforma u zdravstvu i da će se u vezi sa tim kod nas sve više promovisati posebna uloga porodičnog lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, u budućnosti bi primarnu prevenciju dislipidemija trebalo da obavljaju upravo lekari porodične medicine.

Sprovođenje primarne prevencije dislipidemija podrazumeva da lekari na nivou primarne zdravstvene zaštite treba da daju savete svim korisnicima zdravstvenih usluga, a posebno

pacijentima sa genetskom prediospozicijom, kao i onima koji imaju druge faktore rizika za koronarno oboljenje, o tome kako treba da se ponašaju da bi se sprečio nastanak dislipidemija.

Posebnu ulogu u primarnoj prevenciji dislipidemija, kao i drugih faktora rizika za koronarna oboljenja imaju instituti i zavodi za zaštitu zdravlja. Aktivnost ovih zdravstvenih ustanova treba da se sprovodi preko programa promocije zdravlja u predškolskim ustanovama i školama, sprovođenjem kampanja i akcija na lokalnim nivoima, kao i na nacionalnom nivou. Pri tome je uloga mass-medija od posebnog značaja (u Srbiji je u toku jednogodišnja nacionalna kampanja "Tvoj život u tvojim rukama" čiji je osnovni cilj prevencija najznačajnijih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih i malignih oboljenja).

Značajnu ulogu u primarnoj prevenciji dislipidemija imaju i posebna savetovaništa za ishranu, dijabetes, trudnice i sl. koja postoje pri institutima i zavodima za zaštitu zdravlja, pri univerzitetskim institutima i klinikama, ili kao privatne zdravstvene ustanove (Apendiks 3).

S obzirom na to da faktori rizika za kardiovaskularna oboljenja počinju da deluju u detinjstvu, da se takozvani "zdravi" stilovi života (način ishrane, fizička aktivnost, pušenje, i dr.) formiraju takođe u detinjstvu, sa primarnom prevencijom treba početi još od najranijeg uzrasta. U tom smislu pravilna ishrana u vrtićima i školama, kao i povećanje fizičke aktivnosti predškolske dece i đaka u ovim ustanovama su od posebno velikog su značaja. Deci u predškolskim ustanovama, trebalo bi obezbediti svakodnevno fizičko vežbanje, a deci u osnovnim i srednjim školama svakodnevne časove fizičkog vaspitanja. Zbog toga je od posebnog interesa da se uspostavi saradnja zdravstvenih ustanova sa ustanovama za vaspitanje i obrazovanje dece i omladine.

Poznavanje hemijskog sastava namirnica na našem tržištu vrlo je važno, jer omogućava potrošaču da se pri kupovini opredeli za onu namirnicu koja je za njegovo zdravstveno stanje najprihvatljivija. Zbog toga je i kod nas neophodno donošenje zakona koji će obavezati sve proizvođače hrane da na proizvodu istaknu energetske vrednosti namirnice, sadržaj masti, holesterola, pojedinih vrsta masnih kiselina, kao i drugih nutrienasa koji su od važnosti za odabir prehrambenog proizvoda.

Sekundarna prevencija - lečenje dislipidemija

Lečenje dislipidemija podrazumeva :

1. Dijetoterapiju (Apendiks 5)
2. Povećanje fizičke aktivnosti pacijenta
3. Medikamentoznu terapiju

Lečenje

Svi bolesnici sa koronarnom bolešću (sekundarna prevencija) ili povećanim rizikom za pojavu koronarne bolesti (primarna prevencija) moraju biti obavesteni o značaju dijeta, a bez prethodne dijeta ne treba počinjati terapiju lekovima.

Danas se najčešće preporučuju antilipidni lekovi iz grupe inhibitora HMG CoA reduktaze (statini), zatim fibrati, inhibitora žučnih kiselina (rezini) i nikotinske kiseline i njenih derivata. Svi navedeni lekovi analizirani su u angiografski kontrolisanim studijama, kao i u studijama u kojima je posmatran njihov uticaj na pojavu koronarnog morbiditeta i mortaliteta. Za sve navedene grupe su dobijeni povoljni podaci. Najbolji rezultati su dobijeni u kliničkim studijama sa statinima, koji nemaju česta neželjena dejstva, mogu da se primenjuju dugo, a dodatno smanjuju rizik od nastanka šloga kod koronarnih bolesnika. Lekovi iz grupe nikotinske kiseline i rezina, prema urađenim studijama, takođe imaju povoljan efekat na lipide i koronarne događaje ali zbog neželjenih efekata koji se brzo javljaju (kožni eritem kod nikotinske kiseline i zatvor kod rezina) njihova upotreba je ograničena. Fibrati su jednostavni za upotrebu, smanjuju progresiju koronarne bolesti i preveniraju pojavu akutnog infarkta miokarda.

Osnovni cilj lečenja hiperlipemije nije sniženje lipida već produženje života bolesnika i poboljšanje kvaliteta života. Najveći broj kliničkih studija u kojima je posmatran efekat sniženja lipida na pojavu reinfarkta, nagle smrti i potrebu za koronarnim intervencijama je rađen sa primenom statina. Kako u studijama sa primarnom, tako i u studijama sa sekundarnom prevencijom dobijen je podatak da su rezultati studije bolji što je postignuto sniženje holesterola veće. Statini imaju i dodatni antitrombotski i antiproliferativni efekat, zbog kojih se raniji stav, da statine treba početi 3 meseca posle preležanog infarkta, danas menja u stav da ih treba dati već prvih dana infarkta miokarda zbog stabilizacije aterosklerotične pločice.

Statini, rezini i nikotinska kiselina efektivno snižavaju vrednosti LDL holesterola, dok je uticaj fibrata umeren. HDL holesterol se povećava delovanjem statina i rezina umereno, kao i nikotinske kiseline. Efekat fibrata na povećavanje nivoa HDL-holesterola je više izražen. Rezini mogu dati povišavanje koncentracije triglicerida. Statini prouzrokuju diskretno sniženje koncentracije triglicerida, dok su nikotinska kiselina i fibrati malo efikasniji u tom pogledu.

Pri primeni lekova važno je voditi računa i o vrednostima triglicerida. Vrednosti triglicerida > 10 mmol/L su uzrok prisustva velike količine hilomikrona sekretovanih iz tankog creva, a najčešći uzroci hilomikronemije su diabetes mellitus i upotreba alkohola. Kontrola unosa alkohola i dijeta, kao i terapija dijabetesa insulinom (ako je to potrebno) su često efikasnije metode lečenja trigliceridemije, nego direktno snižavanje koncentracije triglicerida lekovima. Lekovi za snižavanje vrednosti triglicerida najefikasniji su u vrednostima triglicerida između 2 i 10 mmol/l (180 – 900 mg/dl). Pri povišenim vrednostima triglicerida teško je odrediti efikasnost primenjenog leka.

Pri izboru leka za lečenje hiperholesterolemije mora se paziti i na vrednosti triglicerida u krvni bolesnika. Rezini se mogu koristiti u terapiji samo pri vrednostima triglicerida manjim od 2 mmol/l (180 mg/dl) ili u kombinaciji sa lekovima koji snižavaju vrednosti triglicerida u plazmi. Statini su lekovi prvog izbora u lečenju hiperholesterolemije kod bolesnika sa hipertrigliceridemijom do vrednosti triglicerida od 5 mmol/l (450 mg/dl). Kada su vrednosti triglicerida između 5 i 10 mmol/l (450 – 900 mg/dl) tada se preporučuju fibrati ili statini koji mogu da služe za lečenje hiperholesterolemije, kao i niacin. Kada vrednosti triglicerida prelaze 10 mmol/l (900 mg/dl), lekovi za terapiju hipertrigliceridemije ne mogu biti od koristi u daljem lečenju. Trigliceridemija se mora regulisati smanjenjem unosa alkohola, terapijom dijabetesa insulinom, kao i strogom korekcijom ishrane (dijeta).

Lekovi se mogu koristiti i u kombinacijama. Kod bolesnika sa familijarnom predispozicijom za hiperholesterolemiju, kombinacija rezina i statina, pa čak i trećeg leka (nikotinske kiseline) može biti veoma korisna u regulisanju vrednosti LDL holesterola.

Isplativost interventnih mera

U našoj zemlji do sada nisu rađena ispitivanja o tome kolika je isplativost interventnih mera u primarnoj i sekundarnoj prevenciji dislipidemija

Literatura:

1. Davies M.J., Woolf N. (1990) Atheroma: Atherosclerosis in Ischaemic Heart Disease, the Mechanism. London Sc.Press. pp 11-33
2. Illingworth D.R., Schmidt E.B. (1993) The Influence of Dietary n-3 Fatty Acids on Plasma Lipids and Lipoproteins in "Nutrition in Cardio-Cerebrovascular Diseases. The Third International Conference. Eds Lee K.T., Oike Y., Kanazawa T., Ann N.Y. Acad. Sci. 676: 60-69
3. Lepšanović Lj. (1991): Struktura, Klasifikacija i fiziologija lipoproteina, u Gec M. i sar. "Poremećaj metabolizma lipida", Ed.Inex Hemofarm, Vršac 1991
4. Mc Gill H.C. (1988) The pathogenesis of Atherosclerosis. Clin.Chem 34: 33-39 Nestel P.J. (1993) Dietary Cholesterol and Plasma Lipoproteins in "Nutrition in Cardio-Cerebrovascular Diseases. The Third International Conference. Eds. Lee K.T., Oike Y., Kanazawa T., Ann N.Y. Acad.Sci 676: 1-10
5. Austin M.A. (1991) Plasma Triglycerides and Coronary Heart Disease. Arteriosclerosis Thromb 11:2-14
6. Naito C., Kawamura M., Yamamoto Y. (1993) Lipid Peroxides as the Initiating Factor of Atherosclerosis in "Nutrition in Cardio-Cerebrovascular Diseases. The Third International Conference. Eds Lee K.T., Oike Y., Kanazawa T., Ann N.Y. Acad.Sci. 676: 27-45
7. WHO (1990) Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Diseases, Report of WHO Study Group, WHO Technical Report Series, 797.
8. Konstantinović D., Žigić D. i sar. (1996) Multicentrična studija prevalence faktora rizika i hroničnih oboljenja (MCS studija) u Opšta medicina, vol 2(3): 83-127
9. Jakovljević Đ., Đokić D., Pavlović M., Zelen B., Sente R. (1999) Zdravstveno stanje stanovništva, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite, Institut za zaštitu zdravlja "Dr Milan Jovanović Batut", Beograd, Zavod za zaštitu zdravlja Subotica
10. Gajić I. (1993) Mogućnost prevencije ateroskleroze, sprečavanje i ublažavanje delovanja nekih faktora rizika modifikacijom ishrane u dečjem uzrastu, doktorska disertacija
11. Nedeljković S., Ostojić M., Vukotić M., Grujić M. Recent Trends in Cardiovascular Disease and Risk Factors: Yugoslavia. Lessons for Science from the Seven Countries Study A 35-year Collaborative Experience in Cardiovascular Disease Epidemiology H. Foshima, Y. Koga, H. Blackburn (Editors) A. Keys (Honorary Editor)
12. Nedeljković S. (1997), Srbija u Studiji sedam zemalja, Masne kiseline i dijetni holesterol, VS serum holesterolemija i 25-godišnji koronarni mortalitet, Metabolizam lipoproteina i njegovi poremećaji/2, Lepšanović L. ur. Novi Sad, SLD-DLV.
13. Winter E.W., Bertholf L.R., Riley J.W. et al. (1991) Hypercholesterolemia in "Hyperlipidemia in Childhood and the Development of Atherosclerosis. Eds. Williams C.L., Wznder E.L., Ann N.Z.Acad.Sci 632: 472-475.
14. Abbey M., Belling B., Clifton P., Nestel P. (1991) Apolipoprotein B gene Polymorphism Associates with Plasma Cholesterol Changes Induced by Dietary Fat and Cholesterol. Nutr.Metabl.Cardiovasc.Dis 1:10-12
15. Breslow J.L., Eisenberg S., Brinton E.A. (1993) Metabolic Determinants of Low HDL-c Levels in "Nutrition in Cardio-Cerebrovascular Diseases. The Third International Conference. Eds Lee K.T., Oike Y., Kanazawa T., Ann N.Y. Acad.Sci 676: 157-162
16. Anderson H.C., Mc Gregor D.H., Tanimura A. (1990): Mechanisms of Calcification in Atherosclerosis in "Pathobiologz of the Human Atherosclerotic Plaque", ed Glagov S., Newman W.P., Schaffer S.A., N.Z. Springer pp 32-38

6.1.4. Diabetes mellitus

Z.Vasiljević, D.Miljuš

Definicija

Diabetes mellitus (DM) ili šećerna bolest je sindrom koji se karakteriše hroničnom hiperglikemijom i poremećajima metabolizma ugljenih hidrata, masti i belančevina. Nastaje kada postoji relativan ili apsolutan nedostatak sekrecije i/ili delovanja insulina. DM dovodi do mikroangiopatije i makroangiopatije i predstavlja važan faktor rizika za nastanak ateroskleroze i ishemijske bolesti srca (1).

Prevalenca

U Jugoslaviji u opštoj populaciji DM se nalazi kod 3% osoba. Kod osoba sa koronarnom bolešću nalazi se kod 15 do 30% bolesnika (2). Ovi bolesnici imaju težu prognozu i veći morbiditet i mortalitet nego bolesnici sa ishemijskom bolešću a bez DM.

Povezanost sa koronarnom bolešću

Prema kliničkim studijama održavanje vrednosti glukoze u krvi u referentnim vrednostima kod bolesnika sa DM tip I (inzulin zavisni) i tip II (inzulin nezavisni) bi moglo da odloži pojavu dijabetesnih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, čime se smanjuje rizik od koronarne bolesti i drugih bolesti izazvanih procesom ateroskleroze. Kod bolesnika sa tipom I DM bez nefropatije, dobra regulacija glukoze u krvi pomaže i održavanju vrednosti lipida u krvi u referentnim vrednostima. Dijabetesna nefropatija je često udružena sa poremećajima lipida. Kod bolesnika sa tipom II dijabetesa tipična hiperlipidemija se karakteriše povećanjem nivoa triglicerida i smanjenjem HDL frakcije holesterola, što se delimično može sprečiti regulacijom glukoze u krvi (3).

Način lečenja

Dijeta, smanjenje telesne težine i povećana fizička aktivnost su prve potrebne mere lečenja u kontrolisanju nivoa glukoze u krvi kod oba tipa dijabetesa. Kod bolesnika sa DM tip I neophodna je terapija insulinom, a kod DM tip II ako promena načina života ne daje odgovarajuće smanjenje šećera, primenjuje se terapija oralnim hipoglikemicima, ako je potrebno i terapija insulinom.

Samostalna kontrola, tj. samostalno merenje nivoa glukoze u krvi je neophodna mera za uspešnu terapiju kod bolesnika sa tipom I DM. Samostalno merenje nivoa glukoze u krvi je potrebno i kod bolesnika sa tipom II DM na terapiji oralnim antiglikemicima ili insulinom.

Granične vrednosti kod bolesnika sa tipom I DM date su u Tabeli 6.2. Neophodno je izbegavati pojavu ozbiljnije hipoglikemije. Kod većine bolesnika sa tipom II DM čak i najniže granične vrednosti (prikazane u Tabeli 6.3) mogu se postići bez komplikacija. Ponekad je veoma teško, održavati vrednosti glukoze u krvi u terapijskim vrednostima kod određenih grupa bolesnika, npr. kod starijih osoba, pa se može zadovoljiti i višim terapijskim vrednostima glukoze u krvi (4,5). Terapijske vrednosti glukoze u krvi se moraju definisati individualno, u odnosu na karakteristike svakog pojedinačnog bolesnika.

Tabela 6.2. Vrednosti glukoze i HbA1c kod bolesnika sa tipom I DM

	Vrednosti kod nedijabetičara	Zadovoljavajuće vrednosti	Nezadovoljavajuće vrednost
HbA _{1c} (DCCT standardizovano) %Hb	< 6.1	6.2 – 7.5	> 7.5
Samokontrola nivoa glukoze Pre obroka: mmol/l (mg/dl)	4.0 – 5.0 (70 - 90)	6.1 – 6.5 (91 – 120)	> 6.5 > 120
Posle obroka (pik) mmol/l (mg/dl)	4.0 – 7.5 (70 – 135)	7.6 – 9.0 (136 – 160)	> 9.0 > 160
Pre spavanja mmol/l (mg/dl)	4.0 – 5.0 (70 – 90)	6.0 – 7.5 (110 – 135)	> 7.5 > 135

Kod dijabetičara na insulinu ili oralnim antiglikemicima vrednosti glukoze u krvi ne smeju biti <3.5 mmol/l (65 mg/dl) i vrednosti glukoze u plazmi <4.0 mmol/l (70 mg/dl) u bilo kom trenutku terapije usled moguće pojave ozbiljne hipoglikemije

Pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija imaju isti uticaj na pojavu koronarne bolesti kod bolesnika sa DM, kao i kod bolesnika bez DM. Pa ipak, svaki pojedinačni faktor rizika ili njihova kombinacija izazivaju češće i u većem obimu promene na kardiovaskularnom sistemu kod dijabetičara nego kod bolesnika koji ne boluju od dijabetesa. Zbog toga se u toku lečenja ovih oboljenja, koja predstavljaju dodatne faktore rizika za koronarnu bolest kod dijabetičara, teži ka strožim kriterijumima (vrednostima) (4,5). Tako se u lečenju hipertenzije teži ka postizanju vrednosti krvnog pritiska < 130/85 mmHg, dok se kod bolesnika sa DM sa nefropatijom ide i ka nižim vrednostima.

Tabela 6.3. Vrednosti glukoze kod bolesnika sa tipom II dijabetesa

	Zadovoljavajuće vrednosti	Granične vrednosti	Nezadovoljavajuće vrednost
Glukoza u krvi			
Pre obroka: mmol/l (mg/dl)	3.5 – 5.5 (65 – 100)	5.6 – 6.5 (101 – 120)	> 6.5 > 120
Posle obroka (pik): mmol/l (mg/dl)	5.5 – 7.0 (100 – 125)	7.1 – 9.0 (126 – 160)	> 9.0 > 160
Glukoza u plazmi			
Pre obroka: mmol/l (mg/dl)	4.0 – 6.0 (70 – 110)	6.1 – 7.5 (111 – 135)	> 7.5 > 135
Posle obroka (pik) mmol/l (mg/dl)	6.0 – 8.0 (110 – 145)	8.1 – 10.0 (146 – 180)	> 10.0 > 180
HbA _{1c} (DCCT standardizovano)	< 6.5	6.6 – 7.5	> 7.5

Visoke vrednosti triglicerida u krvi i niske vrednosti HDL holesterola su kod bolesnika sa tipom II dijabetesa značajni faktori rizika za koronarnu bolest, ali do sada još uvek nema detaljnijih studija koje govore o uticaju korekcije ovih parametara na rizik od pojave koronarne bolesti. Kada se posmatraju vrednosti LDL holesterola, maksimalne dozvoljene vrednosti ove frakcije holesterola moraju biti < 3.0 mmol/l (115 mg/dl). Preporuka Američkog udruženja dijabetologa je da se vrednosti LDL holesterola održavaju na vrednostima < 2.6 mmol/l (100 mg/dl) kod bolesnika sa koronarnom ili nekom drugom bolešću izazvanom aterosklerotskim promenama. Kod dijabetičara bez izražene koronarne bolesti ili drugih oboljenja izazvanih aterosklerozom, potreban nivo LDL holesterola je <3.0 mmol/l (115 mg/dl). Ako se ove željene vrednosti holesterola ne mogu postići dijetom, mora se uvesti medikamentna terapija za lečenje hiperlipidemije.

Kod osoba sa smanjenom tolerancijom na glukozu, kod kojih je prisutan anamnestički podatak o prisutnosti tipa II dijabetesa u porodici, potrebno je početi lečenje dijetom, povećanom fizičkom aktivnošću, sa ciljem poboljšanja tolerancije na glukozu. Korekcija prisutnih faktora rizika je veoma značajna kod svih bolesnika kao i kod bolesnika sa tipom II dijabetesa.

Tablice za procenu koronarnog rizika date su posebno za osobe sa DM.

Neotkriven dijabetes tipa 2 može biti značajan faktor rizika za nastanak KVB i iz tog razloga određivanje glukoze u krvi treba da bude uključeno u redovna laboratorijska ispitivanja. Kod zdravih osoba koje imaju porodičnu istoriju dijabetesa neophodno je pored određivanja glikemije vršiti i oralni test tolerancije sa određivanjem glukoze u krvi 0 i 2 sata posle oralnog opterećenja sa 75g. glukoze. Prema nedavno revidiranim kriterijumima vrednost glikemije > 6,1mmol/l smatra se dijabetesom (4,5).

Literatura:

1. Diabetes mellitus. Report of the WHO study group. Tech Rep Ser. 1985;727:1-113
2. Warram JH, Rich SS, Krolewski AS: Epidemiology and genetics of Diabetes Mellitus, eds. Kahn CR and Weir GS: Joslins Diabetes mellitus, Lea and Febiger chap 12;1994 p. 201-215
3. Foster DW Diabetes mellitus. Late complications of diabetes. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, eds Isselbacher KJ et al. MCGraw-Hill Thirteenth edition, Vol.2, 1994, p. 1979-1999.
4. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide Type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetic Med. 1999;16:253-266
5. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetic Med 1999;16:716-730

6.1.5. Nepravilna ishrana

I.Gajić

Definicija

Nepravilna ishrana je važan faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja. Uticaj ishrane na razvoj ateroskleroze i KVB odvija se posredno preko uticaja nepravilne ishrane na biološke faktore rizika, odnosno na lipide u plazmi, na krvni pritisak i gojaznost.

Pod nepravilnom ishranom podrazumeva se ishrana koja ima veću energetska vrednost od preporučene za određenu energetska potrošnju (što zavisi od fizičke aktivnosti osobe), ishrana koja je bogata ukupnim mastima, zasićenim masnim kiselinama, holesterolom, prostim ugljenim hidratima, šećerima i solju, i koja ne sadrži dovoljno polinezasićenih i mononezasićenih masnih kiselina, dijetnih vlakana, složenih ugljenih hidrata i nekih minerala i vitamina.

Ishrana stanovništva u našoj zemlji

Rezultati brojnih istraživanja kod nas pokazuju da je ishrana našeg stanovništva nezadovoljavajuća i da ima sve karakteristike ishrane koja pogoduje nastanku i razvoju kardiovaskularnih oboljenja. Ishranu u proseku karakteriše prevelik energetska unos (ali nedovoljan u pojedinim populacionim grupama), prevelik unos masti, zasićenih masnih kiselina, holesterola, prostih ugljenih hidrata i soli, i nedovoljan unos dijetnih vlakana i složenih ugljenih hidrata, nekih minerala i vitamina. Isti nepovoljni trendovi u ishrani našeg stanovništva postoje već decenijama.

Obimno istraživanje sprovedeno u našoj zemlji u toku 2000. godine na preko 17 hiljada ispitanika i u preko 6.5 hiljada porodica potvrdilo je ove dugogodišnje zaključke. Nedovoljno voća i povrća konzumira od 55% do 65% ispitanika, a za pripremanje hrane polovina, a kao namaz trećina ispitanika koristi uglavnom masti životinjskog porekla. Jedna četvrtina ispitanih osoba svaki ili svaki drugi dan jede svinjsko meso ili prerađevine od mesa, dok ribu nikada ne jede preko 60% anketiranih stanovnika Srbije. Oko 45% odraslih ispitanika i oko 60% dece i omladine u ishrani konzumira isključivo beli hleb. Osim nedovoljnih znanja o pravilnoj ishrani, loših navika i stavova u vezi sa ishranom, jedan od razloga za ovakvo nepovoljne rezultate dobijene u studiji je i loš socioekonomski status našeg stanovništva. Tri redovna obroka u Srbiji ima 70% dece i omladine i samo 50% odraslih osoba, a rashodi mesečnih prihoda domaćinstava za ishranu su enormno veliki. Preko 70% ispitanika troši za hranu više od 50%, a čak 44% ispitanika više od 70% mesečnih prihoda.

Povezanost nepravilne ishrane sa aterosklerozom i KVB

Holesterol iz hrane dovodi do povećanja koncentracije LDL holesterola u plazmi i na taj način deluje kao faktor rizika za aterosklerozu i koronarnu bolest. Međutim, smatra se da holesterol i direktno utiče na aterosklerozu na taj način što indukuje aktivaciju monocita koji započinju aterogeni proces adhezije monocita i nakupljanje makrofaga. Pojačana osetljivost na holesterol koja postoji kod oko jedne trećine ljudi rezultira varijabilnošću u odgovoru na unos holesterola hranom. Povećan unos zasićenih masnih kiselina može da poveća osetljivost na unos holesterola hranom (1, 2).

Sve zasićene masne kiseline, naročito one sa 12 ugljenikovih atoma, povećavaju nivoe ukupnog i LDL holesterola. Trans masne kiseline, koje nastaju hidrogenacijom polinezasićenih masnih kiselina pri proizvodnji nekih margarina, povećavaju LDL holesterol i snižavaju HDL holesterol, odnosno deluju kao i zasićene masne kiseline. Međutim, postoje individualne razlike na unos zasićenih masnih kiselina, koje su posledica genetski kontrolisanih razlika u metabolizmu lipida (1).

Nedovoljan unos polinezasićenih masnih kiselina, koji je ispod 4% ukupnog energetskeg unosa, povezan je sa povećanim rizikom od KVB. Ova povezanost najveća je sa polinezasićenim masnim kiselinama iz grupe N-6 (linolna kiselina sa 18 ugljenikovih atoma i dve dvogube veze), kojima su bogata biljna ulja i margarini obogaćenim polinezasićenim masnim kiselinama. U populacijama u kojima prosečan unos linolne kiseline iznosi 6% ukupnog unosa energije ne postoji povezanost sa rizikom od KVB.

Alfa-linolenska kiselina je predstavnik grupe N-3 polinezasićenih masnih kiselina. Ona ima 18 ugljenikovih atoma i tri dvogube veze. Ova masna kiselina je prisutna u nekim biljnim uljima (od soje i semene repice), ali takođe i u hlebu od integralnog brašna, u voću i povrću. Eikosapentanoična masna kiselina, koja takođe pripada N-3 grupi masnih kiselina, i koja ima 20 ugljenikovih atoma i 5 dvogubih veza, nalazi se u najvećim količinama u masnim ribama. Epidemiološka i klinička istraživanja su pokazala da ova kiselina ima, ne samo preventivno dejstvo za KVB, već je i vrlo efikasna u smanjenju smrtnosti od KVB (do 33%), ali i od svih uzroka smrti (do 29%).

Dislipidemije, odnosno hiperlipoproteinemije koje su faktor rizika za aterosklerozu i KVB povezane su i sa nedovoljnim unosom dijetnih vlakana hranom, naročito rastvorljivim dijetnim vlaknima, i prevelikom konzumacijom alkohola (3).

Epidemiološka i klinička istraživanja pokazala su da prevelik unos ukupnih masti i zasićenih masnih kiselina hranom, mali odnos između unosa polinezasićenih i zasićenih masnih kiselina, nedovoljan unos dijetnih, naročito rastvorljivih vlakana, kao i prevelika konzumacija soli i alkohola, osim toga što dovode do hiperlipoproteinemija, utiču i na povećanje krvnog pritiska.

Novija istraživanja ukazuju na to da oksidativna modifikacija lipoproteina u zidovima arterijskih krvnih sudova igra ulogu u stvaranju aterosklerotičnih lezija, a da antioksidativne supstance (vitamini A, E, C, flavonoidi, karotenoidi i dr.), kojima je bogato voće i povrće, crvena vina i čaj imaju u tim procesima zaštitnu ulogu. Populaciona istraživanja sugerišu da visok unos antioksidativnih supstancija može biti povezan sa smanjenim rizikom od KVB, što nije potvrđeno u velikim randomiziranim studijama (HOPE, HPS).

Ishrana je nepravilna i smatra se rizikom za koronarno oboljenje ako je:

- energija koja potiče od ukupnih masti veća od 30% ukupnog energetskeg unosa
- energija iz zasićenih i trans masnih kiselina veća od 10% ukupnog energetskeg unosa
- unos holesterola veći od 300 miligrama na dan
- dnevni unos dijetnih vlakana ispod 30-40 grama
- unos soli iznad 8 grama dnevno
- konzumacija alkohola veća od 30 mililitara na dan
- ukupan unos ugljenih hidrata ispod 55% ukupnog energetskeg unosa
- unos šećera veći od 10% ukupnog energetskeg unosa
- unos alfa-linolenske kiseline ispod 2 grama na dan
- unos polinezasićenih masnih kiselina dugih lanaca iz grupe N-3 (iz riba) ispod 200 miligrama na dan.

U ovakvoj ishrani, bogatoj mastima, zasićenim masnim kiselinama, holesterolom i solju, i siromašnoj dijetnim vlaknima, prevelik je unos masnih vrsta mesa, prerađevina od mesa, punomasnih mleka i mlečnih proizvoda, kao i slatkiša i vidljivih masti koji se koriste za pripremanje hrane ili kao namazi i prelive, a nedovoljan je unos povrća, voća, integralnih žita i proizvoda od ovakvih žita, kvalitetnih vrsta mesa i ribe.

Zaštitni efekti pravilne ishrane, koja je siromašna zasićenim mastima, a koja sadrži puno voća i povrća, pokazani su u više kliničkih istraživanju na bolesnicima sa koronarnom bolešću, i u epidemiološkim istraživanjima na zdravim osobama (Finska, Holandija, Indija, Italija, Norveška i dr.). I kod bolesnika i kod zdravih osoba konstatuje se, ne samo smanjenje mortaliteta od srca, već i smanjenje ukupnog mortaliteta, tj. smrtnosti i od drugih uzroka.

Interventne mere i nivoi intervencije

Ishranu zdravih osoba u cilju primarne prevencije ateroskleroze i kardiovaskularnih oboljenja, kao i ishranu osoba sa izraženom aterosklerozom i kardiovaskularnim oboljenjima treba planirati tako da se dostignu sledeći ciljevi:

- energija koja potiče od masti treba da bude manja od 30% ukupnog unosa energije
- zasićene masti treba da čine najviše jednu trećinu ukupnog unosa masti, odnosno ne više od 10% ukupnog energetskeg unosa
- unos holesterola treba da bude manji od 300 mg na dan
- zasićene masti treba zameniti delom mononezasićenim, a delom polinezasićenim mastima
- potrebno je povećati unos složenih ugljenih hidrata, tako da u ukupnoj energetskejoj vrednosti dnevnog obroka ugljeni hidrati učestvuju sa najmanje 55%
- potrebno je smanjiti ukupan energetskegi unos ako postoji gojaznost
- potrebno je smanjiti unos soli na najviše 5 g na dan i alkohola ukoliko je povećan krvni pritisak

Primarnu prevenciju treba da sprovode lekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, druge zdravstvene ustanove i institucije van sistema zdravstva, kao i kod prevencije dislipidemija.

Osobe sa visokim rizikom, kao i pacijenti sa KVB ili drugim aterosklerotskim oboljenjima treba da dobijaju profesionalne savete o namirnicama i izboru hrane, što će omogućiti ishranu koja će predstavljati najmanji rizik za aterosklerotska oboljenja. Lekari treba da potenciraju značaj ishrane u smanjenju telesne težine, sniženju krvnog pritiska, sniženju lipida u krvi, u kontroli glukoze u krvi kod dijabetičara i u smanjenju sklonosti ka trombozi.

Uloga porodice je posebno značajna u procesu usvajanja principa pravilne ishrane i njenog trajnog sprovođenja, s obzirom na to da je ona vrlo odgovorna za izbor i pripremu namirnica. Zbog toga porodica mora biti dobro informisana o tome koju je hranu najbolje odabrati, kako je pripremati i u kojim je količinama konzumirati i kako se sve to može praktično postići. Osim uloge pravilne ishrane, pacijentima treba da bude objašnjen i značaj fizičke aktivnosti u kontroli telesne težine.

Ciljevi saveta o ishrani treba da budu definisani za svakog pojedinca, pri čemu treba uzimati u obzir prisustvo gojaznosti, sadržaj lipida u plazmi, nivo krvnog pritiska i eventualno prisustvo dijabetesa.

Preporuke za pravilnu ishranu date su u Apendiksu 2.

Stepen nutritivnih promena treba da bude određen nivoima LDL holesterola i drugim lipidima. Za gojazne pacijente potrebna je restrikcija kalorija.

Konsumacija alkohola takođe treba da bude uzeta u obzir pri preporučivanju pravilne ishrane. Umerenost u konzumiranju alkohola treba da se uvek savetuje. Veće restrikcije u unosu alkohola treba savetovati onima koji su gojazni, zbog potrebe smanjenja kalorijskog unosa, a naročito kod onih koji imaju hipertenziju.

Isticanjem da je dijeta važna lekar će pomoći pojedincu i njegovoj porodici da dostignu postavljene, gore pomenute ciljeve u ishrani.

Za pacijente sa ozbiljnim dislipidemijama, dijabetesom ili gojaznošću, koja ne reaguje na savete lekara, potrebna je pomoć i vođenje pacijenta od strane stručnjaka, lekara nutricioniste u specijalizovanim savetovalištim za ishranu.

Literatura:

1. Grundy SM, Vega GL (1988) Plasma cholesterol responsiveness to saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 47: 822-824.
2. Breslow JL, Eisenberg S, Brinton EA (1993) Metabolic Determinants of Low HDL-C Levels. in: *Nutrition in Cardiocerebrovascular Diseases. The Third International Conference*. Eds Lee KT, Oike Y, Kanayawa T. Ann N.Y. Acad Sci 676: 157-162.
3. Eliason K, Rytting KR, Hylander B, Rossner S (1992) A dietary fibre supplement in the treatment of mild hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Hypertension* 10: 195-199.

6.1.6. Prekomerna težina i gojaznost

I. Gajić

Definicija

Gojaznost je značajan faktor rizika za kardiovaskularna, ali i mnoga druga oboljenja. Ona predstavlja prekomerno nagomilavanje masnog tkiva u telu i posledica je prevelikog energetskeg unosa i/ili nedovoljne energetske potrošnje. Nedovoljna energetska potrošnja, kao rezultat smanjenja mnogih fizičkih aktivnosti, kako teških zanimanja, tako i drugih vrsta fizičkih zanimanja, sve je češće prisutna kod stanovništva u mnogim, naročito razvijenim zemljama u svetu. Osim smanjenja fizičkih aktivnosti, nastanku gojaznosti pogoduje navika da se u prevelikim količinama jede energetske koncentrovana hrana, bogata mastima i šećernim koncentratima.

Najjednostavniji i najčešće primenjivani pokazatelj prisustva i stepena gojaznosti je veličina indeksa telesne mase - BMI (body mass index). Ovaj indeks predstavlja količnik telesne mase (izražene u kilogramima) i kvadrata telesne visine (izražene u kvadratnim metrima). Prema vrednostima indeksa telesne mase Svetska zdravstvena organizacija izvršila je Klasifikaciju stepena uhranjenosti (Tabela 6.4).

Tabela 6.4. Stepen uhranjenosti na osnovu indeksa telesne mase prema SZO

BMI	SZO Klasifikacija	Popularan naziv
<18,5 kg/m ²	Pothranjenost	Mršavost
18,5 – 24,9 kg/m ²	Normalna uhranjenost	Normalna težina
25,0 – 29,9 kg/m ²	Gojaznost 1. stepena	Prekomerna težina
30,0 – 39,9 kg/m ²	Gojaznost 2. stepena	Gojaznost
>40,0 kg/m ²	Gojaznost 3. stepena	Patološka gojaznost

Visok BMI je veoma jak pokazatelj smrtnosti od koronarne bolesti (1). Gojaznost kod adolescenata je mnogo izraženiji prediktor nivoa rizika (svi uzroci smrti, koronarna bolest) nego kod odraslih (2).

Prevalencija gojaznosti u našoj zemlji

Istraživanja u našoj zemlji su pokazala da je veliki procenat stanovništva gojazan.

Rezultati multicentrične studije sprovedene na oko 15000 ispitanika, objavljeni 1996. godine pokazuju da je gojazno bilo oko 64% muškaraca i 53,6% žena. Najveći procenat ispitanika (41,5%) sa prekomernom težinom pripadao je kategoriji umereno gojaznih (gojaznost I stepena). Najveći broj gojaznih muškaraca nalazio se u starosnoj kategoriji od 35 - 44 godina, a žena u kategoriji od 45 - 54 godina života (3).

Rezultati studije sprovedene u Severnobačkom okrugu 1999. godine na preko 156 hiljada ispitanika pokazali su da je 41.3% muškaraca i 33.5% žena bilo gojazno. Ekstremno gojaznih bilo je 27.4% (oko 22% muškaraca i 32% žena). Najviše gojaznih osoba bilo je u grupi ispitanika iznad 50 godina života. Studija je pokazala da je ukupan broj gojaznih bio veći u urbanim sredinama, a broj ekstremno gojaznih u seoskim sredinama. U istoj studiji je utvrđeno da je umerena gojaznost registrovana kod 10,2% devojčica i kod 9% dečaka od 10 do 18 godina (4).

Istraživanje sprovedeno u Beogradu u periodu od 1989. do 2002. godine pokazalo je da je gojaznost kod dece bila veoma izražena. Gojazno je bilo 15,5% dece od 7 do 9 godina, 28,5% dečaka i devojčica od 10 - 12 g i oko 25% dece od 13 - 15 g. U istoj studiji broj izrazito gojazne dece iznosio je oko 11% (5).

Rezultati studije sprovedene na preko 17000 ispitanika na teritoriji Srbije u 2000. godini pokazali su da je bilo gojazno 20% dece od 7 - 10 g, 15,4% dece od 11 do 14 godina i oko 7% mladića i devojaka od 15 do 19 godina. U populaciji mlađih odraslih osoba od 20 do 34 godina

registrovano je više od 30% gojaznih ispitanika. Procenat gojaznih osoba raste sa uzrastom i u populaciji ispitanika od 45 - 54 g iznosi oko 67%, a u grupi ispitanika od 55 - 64 g skoro 80%.

Povezanost gojaznosti sa aterosklerozom i KVB

Prema Desetoj međunarodnoj Klasifikaciji bolesti, gojaznost je označena kao bolest. Mnogobrojna epidemiološka, klinička i eksperimentalna istraživanja pokazala su da postoji pozitivna korelacija između gojaznosti i dislipidemija. Gojazne osobe zbog poremećaja metabolizma masti imaju više vrednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida i niže vrednosti HDL holesterola u plazmi od normalno uhranjenih ili pothranjenih osoba. Incidenca i prevalenca hipertenzije takođe je veća kod gojaznih. Sa porastom stepena gojaznosti raste i rizik od insulin nezavisnog dijabetesa. Osim činjenica da se kod gojaznih osoba češće javljaju svi poznati faktor rizika za KVB (hiperlipidemija, hipertenzija, dijabetes), novija istraživanja su pokazala da je gojaznost i nezavisan faktor rizika za KVB (5).

Smanjenje telesne težine utiče povoljno na metaboličke faktore, koji učestvuju u razvoju i progresiji ateroskleroze, metabolizma lipida, inzulinske senzitivnosti, metabolizma glukoze, krvnog pritiska i nivoa fibrinogena. Uprkos opsežnom studiranju efekta smanjenja telesne težine na faktore rizika za koronarnu bolest, podaci o tretmanu gojaznosti u primarnoj i sekundarnoj prevenciji same koronarne bolesti nedostaju. Suprotno od muškaraca, kod kojih i sama dijeta obično popravlja lipidni profil i struk/bedra odnos, nijedan od ovih faktora se ne menja kod žena, koje su samo na dijetalnoj terapiji. Holesterol lipoproteina visoke gustine (HDL) može i da se smanji kod žena i pored povišenja fizičkih aktivnosti i povišenja nižeg metaboličkog unosa dijetom (6).

Rizik za KVB imaju sve osobe sa vrednošću BMI iznad 25. Rizik raste sa porastom vrednosti BMI i naročito je značajan je kod osoba sa BMI iznad 30 kg/m².

Procena gojaznosti samo na osnovu BMI nije kompletna. Važna je i distribucija masti u telu, jer je gojaznost abdominalnog tipa povezana sa visokom prevalencom poremećaja krvnih lipida, posebno sa hipertrigliceridemijom, niskim vrednostima HDL holesterola, hipertenzijom i poremećajem tolerancije na glukozu (7). Odnos obima struka i obima kukova je dobar pokazatelj abdominalnog tipa gojaznosti. Mnoge epidemiološke studije su pokazale da je i samo obim struka takođe koristan pokazatelj gojaznosti, jer predstavlja indikator količine masnog tkiva u predelu abdomena. Procena uhranjenosti i rizika na osnovu vrednosti obima struka prikazana je u Tabeli 6.5.

Tabela 6.5. Procena uhranjenosti i rizika u odnosu na obim struka

Pol	Normalna uhranjenost	Rizik nivoa I	Rizik nivoa II
Muški	< 94 cm.	94-101cm.	>102 cm.
Ženski	< 80 cm.	80-87 cm.	> 88 cm.

Nivoi I i II ukazuju na to da treba preduzeti posebne interventne mere za smanjenje rizika od kardiovaskularnih oboljenja.

Interventne mere i nivoi intervencije

Radi prevencije koronarnog oboljenja potrebno je smanjenje telesne težine kod svih osoba kod koji je BMI veći od 25 kg/m², naročito ako je veći od 30 kg/m². Smanjenje telesne težine posebno je potrebno ako postoji abdominalni tip gojaznosti. Nivo I abdominalnog tipa gojaznosti predstavlja signal da treba pokušati samoinicijativno smanjiti telesnu težinu povećanjem fizičke aktivnosti, dok osobe sa obimom struka iznad 102 cm, odnosno 88 cm zahtevaju stručnu pomoć. Ovim interventnim merama uticaće se i na smanjenje krvnog pritiska, smanjenje ukupnog i LDL holesterola, povećanje HDL holesterola, a poboljšaće se i tolerancija na glukozu.

Uspešno smanjenje telesne težine zahteva motivaciju određene osobe i dugotrajnu podršku lekara, kao i adekvatne savete tokom mršavljenja. Odgovarajući program redovnih vežbi uz dijetu sa smanjenim unosom kalorija i masti omogućiće smanjenje i održavanje telesne težine. Smatra se da je gubitak telesne težine 0,5-1 kg nedeljno sasvim prihvatljiv.

Primarnu prevenciju gojaznosti treba sprovoditi na nivou primarne zdravstvene zaštite. Pri tome rana prevencija kod dece predškolskog i školskog uzrasta ima poseban značaj. Uloga predškolskih ustanova i škola, sredstava javnog informisanja, zdravstvenih ustanova koje se bave promocijom zdravlja, instituta i zavoda za zaštitu zdravlja, mass-medija i celokupne društvene zajednice u toj prevenciji je od posebnog značaja.

Sekundarnu prevenciju, odnosno lečenje gojaznosti, bez obzira na to da li je praćena ili ne komorbiditetima, treba da obavljaju stručnjaci - to su lekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, lekari u specijalizovanim savetovaništima za ishranu, u specijalizovanim bolnicama u kojima se leči KVB, a uvek obavezno uz podršku nutricionista i u saradnji sa porodicom, odnosno sredinom u kojoj pacijent živi.

Međutim, i pored mnogobrojnih preporuka za održanje poželjne telesne težine i tretmana gojaznosti, optimalan pristup postizanja dugotrajne kontrole telesne težine je kompleksan problem koji još uvek nije kompletno razjašnjen. Mnogi faktori utiču na energetski balans u toku života. Uspešan tretman telesne težine ne zahteva samo modifikovanje izbora hrane, navika u ishrani i nivoa aktivnosti, već takođe mora podrazumevati promenu ukupnog stila života, adaptaciju porodice, promenu nekih kulturnih tradicija uz dobru psihološku pripremu (8, 9). Uloga lekova za tretman gojaznosti, uključujući supresante apetita je još uvek nedokazana.

Isplativost interventnih mera

U našoj zemlji do sada nisu rađena istraživanja kojima se može ilustrovati isplativost interventnih mera u oblasti primarne i sekundarne prevencije gojaznosti.

Literatura:

1. Calle EE, Thun MJ, Petrelli Jm et al. Body-mass index and mortality in prospective cohort of US adults. N Engl J Med 1999; 341: 1097-1105.
2. Jacques AM, Dallai GF, Bejema CT et al. Long term mortality and morbidity of overweight adolescent. A follow-up to the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. N Engl J Med. 1992; 327(19): 1379-80.

3. Konstantinović D., Žigić D. i sar. (1996) Multicentrična studija prevalencije faktora rizika i hroničnih oboljenja (MCS studija) i opšta medicina, vol 2 (3): 83-127
4. Jakovljević Đ., Đokić D., Pavlović M.I, Zelen B., Sente R. (1999). Zdravstveno stanje stanovništva, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite, Institut za zaštitu zdravlja Srbije "dr Milan Jovanović Batut", Beograd, Zavod za zaštitu zdravlja Subotica
5. Gajić I. (1993). Mogućnost prevencije ateroskleroze, sprečavanja i ublažavanja delovanja nekih faktora rizika modifikacijom ishrane u dečjem uzrastu, doktorska disertacija
6. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT et al. The effect on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. N Engl. J Med 1991; 325: 461-466.
7. Donahue RP, Aboott RD, Bloom E et al. (1987) Central obesity and coronary heart disease in men. Lancet 1: 821-824.
8. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. N Engl J Med 1999; 341: 427-434.
9. NHLBI obesity education initiative expert panel on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. September 1998. NIH publication 98-4083.

6.1.7. Fizička neaktivnost

Lj. Denić, V. Vukčević

Definicija. Fizička aktivnost je svako pokretanje tela koje dovodi do trošenja energije. Osoba koja vodi sedentarni način života je ona koja nema nikakav oblik fizičke aktivnosti u svoje slobodno vreme (1).

Prevalenca. Uprkos korisnim efektima fizičke aktivnosti i njene relativne dostupnosti svim osobama, procenjeno je da preko 60% svetske populacije nije dovoljno fizički aktivno. Iako se broj osoba koje vode sedentarni način života smanjio u Sjedinjenim Državama sa 40% iz ranih sedamdesetih na 27% devedesetih godina, još uvek tri četvrtine stanovnika ove zemlje nema redovnu fizičku aktivnost (2). Starije osobe koje već imaju povišen rizik za nastanak KVB, su manje fizički aktivne nego mlađe i to češće žene. U studiji Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite (7) zapaženo je da oko polovine (47%) ispitanika nije zaposleno ili radi kod kuće, a da pri odlasku na posao pešači više od 15 minuta oko 45% osoba. Svoje slobodno vreme oko 63% osoba provodi na sedentaran način.

Povezanost sa koronarnom bolesti. Pedesetih godina postavljene su hipoteze da je nedovoljna fizička aktivnost faktor rizika za nastanak koronarne bolesti, ali su dokazi da je ona jedan od glavnih faktora rizika dobijeni tek devedesetih (3). Prospektivne epidemiološke studije su pokazale da sedentarni način života povećava rizik za sve uzroke smrti, pa i za KVB (2). Meta analiza 27 kohortnih studija ukazala je da je rizik od KVB kod osoba sa sedentarnim načinom života dva puta veći nego kod fizički aktivnih osoba (pri tom su isključeni svi ostali faktori rizika) (4). Čak i najmanje promene u stilu života sa umerenom fizičkom aktivnošću u srednjem životnom dobu, smanjuju mortalitet od KVB. Fizička aktivnost ima direktni efekat na smanjenje srčanog rBMIa (smanjujući perifernu rezistenciju i povećavajući volumen krvi). Pored toga, fizička aktivnost ima i indirektni protektivni efekat, jer sprečava nastajanje prekomerne telesne težine, smanjuje krvni pritisak, popravlja lipoproteinski profil povećanjem HDL, a smanjenjem LDL holesterola, smanjuje nivo triglicerida, smanjuje nivo glukoze u serumu, podiže psihofizičku kondiciju i sposobnost odupiranja stresu. Sve ove promene počinju da se javljaju nekoliko nedelja posle započinjanja redovne fizičke aktivnosti. Redovna fizička aktivnost je nezavisno povezana u dvostrukom redukcivanju rizika od nastanka KVB (5). Rezultati nedavno obavljene prospektivne kohortne studije, sprovedene istovremeno u Francuskoj i Severnoj Irskoj,

govore da fizička aktivnost lakog i umerenog stepena, ali ako se sprovodi regularno, inverzno je povezana sa nastankom infarkta miokarda (5a).

Dokazano je da pacijeti koji su imali akutni infarkt miokarda, a kod kojih je nakon toga uključen program fizičkih vežbi, imaju smanjenu smrtnost za 20-25% (6), što govori o značaju fizičke aktivnosti u sekundarnoj prevenciji. Međutim, pored svakodnevnih umerenih fizičkih aktivnosti potrebno je da takvi pacijenti izvrše i druge promene u načinu života kao što su prestanak pušenja i korišćenje pravilne ishrana.

Interventne mere. Potreban je razgovor sa svim pacijentima o njihovoj fizičkoj aktivnosti. Sve pacijente, pa čak i one koji imaju koronarno oboljenje, treba ohrabriti u pogledu redovnog vežbanja. Preporuke za fizičku aktivnost moraju da definišu intenzitet, trajanje i učestalost vežbi. Intenzitet fizičkih vežbi za zdrave osobe najbolje se definiše preko srčane frekvencije za vreme fizičkih vežbi i treba da iznosi 60-75% od prosečne maksimalne srčane frekvencije za određeni uzrast osobe (Tabela 6.6). Maksimalna srčana frekvencija se izračunava za svaku osobu posebno, tako što se od 220 oduzme broj godina života.

Maksimalna srčana frekvencija/min = 220 - broj godina života

Ovakav srčani rad se postiže brzim hodanjem, trčanjem, vožnjom bicikla, plivanjem, aerobik vežbama, igranjem košarke, tenisa i sl. Sadašnja preporuka se značajno razlikuje od one iz osamdesetih godina kada je dozvoljavano da srčana frekvencija za vreme fizičkih vežbi iznosi 90% od prosečne srčane frekvencije (Tabela 6.6).

Tabela 6.6. Pogodna srčana frekvencija u odnosu na uzrast

Uzrast (godine)	Srčana frekvencija
20-29	115-145
30-39	110-140
40-49	105-130
50-59	100-125
60-69	95-115

Fizička aktivnost se može podeliti na umerenu i intenzivnu (Tabela 6.7.)

Tabela 6.7. Tipovi fizičke aktivnosti

Tipovi fizičke aktivnosti	
Umerena	Intenzivna
Silaženje niz stepenice	Penjanje uz stepenice
Brzo hodanje	Sprot (fudbal, košarka)
Kućni poslovi (pranje poda, prozora i sl.)	Džoging
Rad u bašti	Aerobik
Plivanje	Vožnja bicikla uzbrdo

Trajanje fizičkih vežbi trebalo bi da bude 30-40 minuta, a njihova učestalost 4-5 puta nedeljno, a najbolje je svakodnevno. Ovih 30 minuta fizičke aktivnosti može se akumulirati u toku dana, kroz više kraćih epizoda. Ukoliko osoba koja je vodila sedentarni način života počne sa fizičkom aktivnošću, intezitet i dužina fizičke aktivnosti moraju u početku biti manji, da bi se kasnije postepeno povećavali.

Preporuke za vežbe bolesnika sa klinički utvrđenom KVB moraju se zasnivati na kliničkom mišljenju i rezultatima testova opterećenja.

Nivoi intervencija. Uprkos opšte poznatoj činjenici o značaju fizičke aktivnosti, samo tri zemlje Evropske Unije (Finska, Holandija i Velika Britanija) imaju nacionalni, vladin program promocije fizički aktivnog načina života. Potrebno je na nacionalnom nivou sprovesti masmedijske kampanje, organizovati edukativne seminare i sl. Potrebno je prilagoditi i infrastrukturu (na pr. obezbediti ulice za bezbedno šetanje i stazu za bicikle), a ne samo ulagati u skupe sportske objekte. Na radnom mestu treba ohrabriti sve zaposlene da koriste isključivo stepenice, a po mogućstvu i obezbediti prostor za kratku rekreaciju. Najvažnije je započeti fizičku aktivnost što ranije, u čemu svakako veliku ulogu ima i fizičko vaspitanje u školama.

Literatura:

1. World Heart Federation. World Heart Day, Physical activity. www.worldheartday.com
2. A Report of the Surgeon General. Physical activity and health. Washington, DC, US Department Health and Human Services. Public Health Service, Center for Disease Control and Prevention, 1996.
3. Fletcher GF, Balady GJ, Blair SN, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. *Circulation*, 1996, 94:857-862.
4. Berlin JA, Golditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990, 132:612-28.
5. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the centre for Disease Control and prevention and the American College of Sport Medicine. *JAMA*, 1995, 273:402-7.
- 5a. Wagner A, Simon C, Evans A, et al. Physical activity and coronary artery event incidence in northern Ireland and France. *Circulation* 2002, 105:2247-2252
6. O Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomised trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989,80:234-44.
7. Grujić V. i sar. Analiza vulnerabilnosti odraslog stanovništva. U: Institut za zaštitu zdravlja Srbije - Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva Srbije. 2002, (u štampi)

6.1.8. Prekomerna konzumacija alkohola

Lj. Denić

Definicija. Pod prekomernom konzumacijom alkohola podrazumeva se unošenje više od 30 g etanola dnevno, što iznosi više od 3 čašice rakije, 3 čaše vina ili 3 flaše piva.

Prevalenca. Podaci o rasprostranjenosti alkoholizma u nasoj sredini nisu pouzdani. Ako se prihvate podaci većine svetskih statistika da u svetu oko 2-3% osoba prekomerno konzumiraju alkohol, postoji procena da je u bivšoj Jugoslaviji bilo oko 200-300000 takvih osoba (1). Pomenuta studija o zdravstvenom stanju stanovnika Srbije pokazala je da oko 45% osoba ne konzumira alkohol, 44% to čini povremeno, a samo 3% svakodnevno.

Povezanost sa koronarnom bolešću. Osobe koje konzumiraju veće količine alkohola imaju veći rizik za saobraćajni traumatizam, samoubistva, cirozu jetre, pankreatitis, različite malignome i alkoholnu kardiomiopatiju. Prekomerna konzumacija alkohola je povezana sa pušenjem, gojaznošću i lošijim socioekonomskim uslovima (2). Uloga alkohola u nastanku KVB nije sasvim razjašnjena. U mnogim studijama pokazana je inverzna povezanost između umerene konzumacije alkohola i rizika od nastanka KVB (3,4,5). Niži mortalitet od KVB objašnjen je umerenom konzumacijom vina. I nedavnom, meta analizom 26 studija (6) potvrđena je protektivna uloga vina, a ne i piva. Ipak, eksperti SZO nikada nisu preporučili konzumiranje alkohola u preventivne svrhe, zbog nedovoljno jasne povezanosti KVB i konzumacije alkohola i zbog njegovog poznatog negativnog efekta na zdravlje i socijalne odnose. Takođe, i američko udruženje kardiologa je zaključilo da ne mogu biti napravljeni standardi za konzumaciju alkohola u preventivne svrhe (7). Alkohol povećava plazma HDL holesterol i time se delimično može objasniti protektivna uloga alkohola. S druge strane alkohol ima antiagregacioni efekat na krvne pločice, stimuliše fibrinolitične faktore, povećava osmolarnost krvi i hematokrit. Pored kardiomiopatije prouzrokovane alkoholom, najznačajnija promena u kardiovaskularnom sistemu je pojava hipertenzije. Prevalencija hipertenzije i rizik za hemoragični insult rastu sa povećanom konzumacijom alkohola.

Interventne mere. Na nivou populacije teško je dati preporuke koji je bezbedni limit u konzumaciji alkohola. Na nivou pojedinca, može se smatrati da dnevni unos 10-30 g. etanola za muškarce ne predstavlja faktor rizika za nastanak KVB. Za žene, zbog njihovog manjeg indeksa telesne mase kao i zbog mogućeg nešto drugačijeg metabolizma alkohola u jetri, dozvoljena dnevna količina je niža i iznosi 10-20 g.

U tablicama za procenu koronarnog rizika alkohol se ne uzima u obzir.

Nivoi intervencije. Pri savetovalištim za dijetetiku, koji se u Srbiji nalaze u skoro svim zavodima za zaštitu zdravlja, dobijaju se informacije i o dejstvu alkohola. U celoj Srbiji, pri centrima za socijalni rad postoje edukovane osobe koje mogu da pomognu pri odvikavanju od pijenja. U Beogradu postoje savetovališta pri Zavodu za bolesti zavisnosti. Takođe, u Institutu za mentalno zdravlje postoje četiri jedinice za lečenje alkoholičara. Još važnije je što u ovoj ustanovi postoji savetovalište kome može da se obrati porodica, prijatelji sa posla ili drugovi da bi motivisali neku osobu za lečenje. Savetovalište radi na principu motivacione grupe pacijent/podrođica. Pri istoj ustanovi, sada je u izgradnji dnevna bolnica za mlade politoksikomane (za odvikavanje od alkoholizma i tzv. lakih droga).

Literatura:

1. Hudolin V. Alkohološki priručnik. Medicinska knjiga, Zagreb, 1991.
2. Poikolainen K. Alcohol consumption and mortality: a review. Int J Epidemiol, 1995,48:455-65.
3. Eagles CJ, Martin U. Non-pharmacological modification of cardiac risk factors: part 3: smoking cessation and alcohol consumption. J Clin Pharm Ther, 1998, 23:1-9.
4. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. Biomed Pharmacother 1999, 53:417-423.
5. Marmot MG. Alcohol and coronary heart disease. Int J Epidemiol 2001, 30:724-729.
6. Di Castelnuovo A, Rotodno S, Donati MB. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. Circulation 2002, 105:2836-47.

7. Rosengen A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Self-perceived psychological stress and incidence of coronary artery disease in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1991, 68:1171-5.

6.2. Metabolički sindrom X

V.Vukčević, M.Ostojić, B.Parapid

Definicija: pod pojmom “Metabolički sindrom X” podrazumeva se istovremeno postojanje metaboličkih poremećaja koji su udruženi sa povećanim rizikom od kardiovaskularnog oboljevanja: dijabetes tipa 2, hipertrigliceridemija, smanjenje HDL holesterola, gojaznost centralnog tipa i hipertenzija. Za postavljanje dijagnoze potrebno je da istovremeno postoje 3 od 5 navedenih poremećaja (1,2,3).

Tabela 6.8. ATP III kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma	
Abdominalna gojaznost	
Obim struka:	
- muškarci	>102cm
- žene	>88cm
Trigliceridi	≥1.7mmol/l
HDL holesterol	
- muškarci	<1.0 mmol/l
- žene	<1.3 mmol/l
Krvni pritisak	≥130/≥85mmHg
Glikemija našte	≥7 mmol/l

Smatra se da je inicijalni poremećaj u ovom sindromu insulinska rezistencija (IR). O čestoj udruženosti navedenih kardiovaskularnih faktora rizika pisali su mnogi autori u poslednjih nekoliko decenija. Iako je koncept IR star više od 70 godina, njen značaj kao faktora rizika za IBS prvi je opisao Reaven 1988. godine(4). IR je stanje kada ćelije (posebno mišićne ćelije) postaju manje osetljive na delovanje endogenog insulina. Glukoza ostaje u krvi umesto da uđe u ćelije, pa pankreas, da bi se održala normoglikemija, luči povećane količine insulina. Ako takvo stanje traje godinama, povećava se verovatnoća da će

doći do iscrpljivanja pankreasa, koji ne može više da održava hiperinsulinemiju, pa se klinički manifestuje dijabetes tipa 2. Ali to nije jedina posledica hiperinsulinemije. Višak insulina može da poveća zadržavanje natrijuma u bubrežnim tubulima i aktivnost simpatičkog nervnog sistema što za direktnu posledicu ima pojavu hipertenzije. Hiperinsulinemija povećava produkciju VLDL u jetri, sa posledičnim smanjenjem koncentracije HDL holesterola i povećanjem malih i gustih LDL čestica. Metaboličke posledice hiperinsulinemije su pojava hipertrigliceridemije, postprandijalne hiperlipemije, i poremećaji u metabolizmu mokraćne kiseline (hiperurikemija). Endotelna disfunkcija se javlja zbog povećane adhezivnosti mononuklearnih ćelija, povećane koncentracije adhezivnih molekula u plazmi i smanjenje endotel zavisne vazodilatacije, a hiperkoagulabilno stanje nastaje zbog povećanih koncentracija PAI-1 inhibitora i fibrinogena. I sindrom policističnih ovarijuma je češći kod hiperinsulinemije (3). Terapija hipertenzije diureticima može da smanji osetljivost perifernih tkiva na insulin i pojača insulinsku rezistenciju (5).

Prevalenca: Po izveštajima Nacionalnog centra za kontrolu bolesti SAD (7), prevalenca sindroma u toj zemlji je velika, 20-25% kod odraslih, i raste sa godinama. Smatra se da blizu 50 miliona stanovnika SAD ima metabolički Sindrom X. Prevalenca raste od 6,2% kod osoba starih 20-29 godina do 43,5% kod onih životne dobi od 60-69 godina. Oko 50% hipertoničara takođe boluje od metaboličkog Sindroma X. Učestalost ovog sindroma je bila ista kod oba pola u populaciji belaca, ali je bila dva puta veća kod žena u populaciji afričkog i meksičkog porekla. U našoj zemlji rađena je studija u Novom Sadu, gde je na reprezentativnom uzorku od 1600 osoba

oba pola, starosti 25-64 godina, svih profila zanimanja, ispitivana učestalost metaboličkih poremećaja. Prevalenca metaboličkog sindroma X na ispitivanom uzorku je bila 13,62% (8).

Povezanost sa koronarnom bolešću: Metabolički sindrom X (plurimetabolički sindrom, sindrom insulinske rezistencije, civilizacijski sindrom, Reaven-ov sindrom) važan je pre svega zbog njegovih posledica i činjenice da dugo ostaje neprepoznat. Svaki od pet navedenih faktora koji su uslov za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma je ponaosob povezan sa povećanim rizikom od IBS. Međutim, udruženi povećavaju rizik višestruko, uvek više od zbira pojedinačnih rizika. To je lepo pokazano u PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) studiji (6). Četvorogodišnjim praćenjem 2754 muškaraca starosti 40-65 godina posmatran je uticaj različitih faktora rizika na pojavu kardiovaskularnih komplikacija. Kod onih koji su imali samo dijabetes ili samo hipertenziju rizik je bio veći za 2,5 puta. Ali, ako su bili prisutni zajedno, rizik je bio 8 puta veći. Ili, prisustvo abnormalnog lipidnog profila povećavalo je rizik za 16 puta. Ali ako su uz to bili prisutni i dijabetes ili hipertenzija, rizik se povećavao za 20 puta.

Nažalost, nema jednostavih testova za otkrivanje insulinske rezistencije. Dijagnoza se najčešće postavlja utvrđivanjem prisustva tri od 5 karakterističnih markera, a zlatni standard je tzv. euglikemijski-hiperinsulinemijski clamp.

Intervencije: Lečenje metaboličkog sindroma podrazumeva lečenje svih pomenutih poremećaja koji ga čine (hiperlipidemije, hipertenzije, dijabetesa). Dve glavne stvari koje se mogu promeniti u životnim navikama, a koje se nepoželjno reperkutuju na insulinsku senzitivnost su gojaznost i fizička neaktivnost. Sumnja na postojanje Sindroma X zahteva da se započne sa fizičkim vežbanjem i redukcijom telesne težine. Redovnim vežbanjem od 3-4 dana nedeljno u trajanju od pola sata već će popraviti insulinsku senzitivnost i oboriti nivo triglicerida i povećati nivo HDL-a. Treba voditi računa da se ne propisuju dijete siromašne u lipidima a bogate sa ugljenim hidratima (low fat-high carbohydrate diet) jer one povećavaju hiperinsulinemiju, koncentraciju triglicerida i malih i gušćih LDL partikula, kao i smanjiti koncentraciju HDL-a. Uz to, obavezno je i lečenje postojećih faktora rizika (3,9,10,11).

Literatura

1. Thorgeirsson O: Diagnosing the cardiovascular multiple metabolic syndrome. 2002. www.medscape.com/viewarticle/412377.
2. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-2497
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1600.
4. Reaven G: Metabolic Syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. Circulation 2002; 106: 286-288.
5. Kaplan N: Systemic Hypertension: Therapy. U knjizi Braunwald, Zipes, Libby(Eds): Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed. W.B. Saunders Company, 2001. Philadelphia, str 983
6. Koenig V.: Metabolyc syndrome X. <http://www.cacr.ca/news/2000/0009reaven.htm>
7. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of metabolic syndrome among US adults. JAMA 2002; 287: 356-359.
8. Novakovic B, Popovic M, Jevtic M Frequency of Syndrome X in the Population of the Town Novi Sad CEJOEM 2000, Vol.6. No.2-3.:151-155
9. Larkin M. "Metabolic syndrome" targeted in new US cholesterol guidelines. Lancet. 2001; 357: 1594.
10. Marks JB: The insulin resistance syndrome. Monitor 1996; 1(3): 1.
11. Grundy SM: Obesity, Metabolic Syndrome and Coronary Atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 2696-2698.

6.3. Psihosocijalni i socioekonomski faktori

Lj. Denić

Postoji više psihosocijalnih faktora koji su povezani sa povećanom incidencijom od KVB. Najznačajniji su stres, depresija i niski socioekonomski status.

6.3.1. Stres

Definicija. Hipoteza o uzročnoj povezanosti stresa i koronarne bolesti obično nije testirana direktno, mada ubedljive studije o ovoj povezanosti postoje (1). Ne postoji tačna definicija stresa, a i različiti ljudi različito deluju na stresne životne događaje.

Prevalenca. U studiji ispitivanja zdravstvenog stanja stanovnika Srbije, oko 10% osoba je navelo prisustvo stresa u mesecu koji je prethodio ispitivanju. Stresu su više bile izložene žene, osobe sa nižim obrazovanjem, osobe čija je materijalna situacija prema sopstvenoj proceni bila loša i stanovnici gradskog područja.

Povezanost sa koronarnom bolešću. Molekularni i psihosocijalni procesi kojima organizam reaguje na stres su kompleksni (neuroendokrini i neurološki), od kojih neki učestvuju i u kardiovaskularnoj regulaciji. Akutni stres može da dovede do nastanka ishemijske miokarda ili aritmije. Pored toga i dugotrajna ekspozicija stresnim uslovima života i rada povećava osetljivost osobe na mnoge bolesti, pa i KVB. Ukoliko je takva osoba izložena drugim faktorima rizika, ona će brže dobiti oboljenje ili umreti nego osoba koja nije bila izložena stresu (2). Još uvek nije sasvim jasna veza između hroničnog stresa i nastanka KVB, prvenstveno zbog teškog merenja jačine stresa. Zna se da neki životni događaji kao što su bolest nekog člana porodice, gubitak posla ili dugotrajni loši socijalni uslovi predstavljaju stresogene faktore, ali je teško izmeriti stepen njihovog dejstva na kardiovaskularni sistem. Pored toga, odgovor na stresore je individualni i on u mnogome zavisi od naslednih faktora tj. funkcije centralnog nervnog sistema i egzogenih faktora odnosno od socijalnog statusa i predhodnog iskustva. Jednostavno gledajući, hronični stres dovodi do fizioloških promena (promene krvnog pritiska, lipida u serumu, nivoa šećera, pulsa, hormona, dovodi do gojaznosti i aritmije) i do promena u ponašanju (pušenja, promena u ishrani, fizičkoj aktivnosti, alkoholizmu, ritmu spavanja).

6.3.2 Depresija

Kod više od 20% osoba sa infarktom miokarda zapaženo je prisustvo depresije. Depresija predstavlja faktor rizika za nastanak ponovnog infarkta koji je nezavisan od težine osnovnog oboljenja. Nekoliko velikih prospektivnih studija pokazalo je da depresija može biti faktor rizika za nastanak KVB i kod sasvim zdravih osoba. Dok terapija depresije poboljšava kvalitet života pacijenata, nije poznato da li ima uticaja i na ishod KVB

Interventne mere. Nedavna meta analiza 37 studija pokazala je da zdravstveno vaspitanje i antistres programi mogu smanjiti mortalitet od koronarne bolesti za 34% a recidiv infarkta miokarda za 29% (3).

6.3.3 Socioekonomski status

Nedavno je u mnogim zemljama zapaženo da je nizak socioekonomski status povezan sa većim mortalitetom od KVB, za razliku od nalaza u posleratnom periodu. To se objašnjava pre svega niskim nivoom standarda i obrazovanja. Na primer, prevalencija pušača je mnogo veća, a prevalenca bivših pušača mnogo manja u nižim socioekonomskim grupama, dok je gojaznost kod njih mnogo češća.

U Framinghamskoj studiji, manje edukovane žene (sa manje od 8 godina školovanja) imale su četiri puta veći rizik za nastanak koronarne bolesti od onih koje su imale više od 12 godina školovanja.

Poznavanje povezanosti psihosocijalnih faktora i KVB ima velikog značaja za kontrolu ove bolesti. Lečenje obolelih osoba zahteva promenu i u njihovom socijalnom okruženju, na poslu, u emocionalnim reakcijama isto kao i promenu načina života.

Literatura

1. Rosengen A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Self-perceived psychological stress and incidence of coronary artery disease in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1991, 68:1171-5.
2. Marmot MG, Shpley MJ; Goze G. Inequalities in death – specific explanations of general pattern? *Lancet* 1984, 1:1003-6.
3. Dusseldrop E, van Eldern T, Maes S, et al. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999, 18:506-19.

6.4. Nepromenjivi faktori rizika

Lj. Denić

6.4.1. Uzrast

Incidencija KVB kod odraslih muškaraca raste sa uzrastom (primer Tabele i evropske i američke) Kod žena se zapaža sličan trend, samo je njegov početak nešto kasnije, oko pedesete godine života. Incidencija mnogih faktora rizika kao što su hipertenzija, hiperlipidemija i dijabetes, takođe raste sa uzrastom, što treba imati u vidu pri kliničkoj proceni faktora rizika. Nasuprot tome, koronarna ateroskleroza može da se javi i kod vrlo mladih osoba. Iako se faktori rizika za nastanak KVB mogu javiti u svim uzrastima, ova oboljenja su znatno češća nakon šezdesetih godina života. Međutim, otkrivanje faktora rizika i prevenciju KVB treba započeti što ranije.

6.4.2. Pol

Rizik za nastanak KVB viši je kod muškaraca nego kod žena u premenopauzi. KVB su retke kod žena do menopauze, ukoliko one nisu obolele od dijabetesa ili hiperlipidemije. Posle menopauze, rizik raste progresivno i izjednačava se, ili čak premašuje rizik kod muškaraca. To povećanje rizika kod posmenopauzalnih žena povezano je sa promenom u lipidnom statusu usled smanjenog lučenja estrogenih hormona.

Tablice za procenu rizika za nastanak koronarne bolesti posebno su date za muškarce i žene. S obzirim da rizik raste nakon treće decenije života, tablice obuhvataju samo uzrast stariji od 30 godina i date su po desetogodišima.

6.4.3. Genetski faktori

Nasledni faktori se mogu posmatrati preko porodične istorije bolesti, podataka o fenotipu i genotipa.

Porodična istorija bolesti

Porodična istorija bolesti je vrlo važna komponenta u sagledavanju individualnog rizika za KVB. Taj rizik može biti stečen zbog života pod istim uslovima (na primer pušenje) ili genetski determinisan. Faktori rizika koji proističu iz načina života u pojedinim porodicama slični su za sve njene članove (1). Međutim, veća incidencija koronarne bolesti u pojedinim porodicama ne bi mogla biti objašnjena samo faktorima iz spoljašnje sredine, već se moraju uzeti u obzir i nasledni činioci. Mnoge epidemiološke studije su pokazale da se neka oboljenja kao što su ateroskleroza i koronarna bolest češće javljaju u nekim porodicama.. U studiji 20 000 blizanaca u Švedskoj (2) dokazano je da uticaj genetskih faktora slabi sa uzrastom. Mada genetska predispozicija nije od presudnog značaja, važno je preduzeti rane mere prevencije ove bolesti kod osoba koje je imaju.

Rizik za nastanak KVB je mnogo veći ako osoba:

- Ima članove familije obolele od ove bolesti. Stepem srodstva je vrlo važan, tako da je rizik veći ako su oboleli članovi prvog (roditelji, braća, sestre i deca) nego drugog (babe i dede, tetke, ujaci i stričevi) ili trećeg stepena srodstva.
- Ako ima više obolelih članova familije. Međutim kod srodnika koji su strasni pušači, genetska predipozicija ima mali značaj.
- Ako su članovi familije oboleli u mlađem uzrastu, tj. muški srodnici pre svoje 55, a ženski pre svoje 45 godine života.
- Pored toga treba imati u vidu da postoji i genetska hiperlipidemija tj. hiperholesterolemija. Ovo oboljenje zahteva ranu dijagnozu, dok se koronarno oboljenje javlja oko 40 ili 30-te godine života.

Uprkos značaju porodične istorije bolesti, ona se ne nalazi u evropskim i ACC/AHA tablicama za procenu rizika za KVB, kao ni u sličnim procenama rizika za nastanak dislipidemija (3).

Fenotip

Neke merljive osobine (fenotip) su značajno genetski determinisane. To je slučaj sa nivoom lipoproteina (a) u plazmi koji se u 90% slučajeva objašnjava uticajem apolipoprotein (a) gena. Uloga nasleđa u nivou LDL holesterola u plazmi je niža (oko 50%) i verovatno nije pod dejstvom samo jednog gena. Familijarna hiperholesterolemija, čija je učestalost 1/500 u mnogim populacijama, je vrlo značaj faktor rizika za nastanak KVB i povezuje se sa više od 2% KVB koje se javljaju pre 60. godine života u mnogim razvijenim zemljama. Visoke vrednosti holesterola kod neke osobe, posebno ako ona u porodičnoj istoriji ima koronarno oboljenje srca, zahtevaju sistematski skrining kod njenih bliskih rođaka. U tim familijama potrebno je vršiti molekularna - genetska ispitivanja. Međutim, ona se vrše samo u nekoliko evropskih zemalja. Jednostavnija mogućnost su klinička ispitivanja. Neophodno je sistematsko otkrivanje povišenih vrednosti triglicerida i lipoproteina kao i niskih vrednosti HDL holesterola u plazmi srodnika prvog stepena obolele osobe.

Patofiziologija koronarne bolesti se karakteriše različitim hroničnim procesima, najčešće kao dislipidemija, hipertenzija, endotelijalna disfunkcija, dijabetes, vaskularna hipertrofija, arterioskleroza, i akutnim oboljenjima kao što su tromboza, vazokonstrikcija. Za sve njih su značajni kako genetski tako i faktori spoljne sredine.

Genotip

Pronađeno je nekoliko gena koja su u vezi sa nastankom KVB preko apolipoproteina B, apolipoproteina CIII i alipoproteina E, ali njihov značaj u nastanku ovih bolesti zahteva dalja istraživanja.

Literatura:

1. Amouel P. The contribution of genetics in the evaluation of cardiovascular risk. Arch Mal Coeur Vaiss, 1998,91suppl:13-18.
2. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF. Et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a studz of twins. N Engl J Med 1994, 330:1041-6.
3. Silberberg J, Wlodarczk J, Fryer J. et al. Risk Associated with various definitions of family history of coronary heart disease. Am J Epidemiol 1989,147:1133-9.

6.4.4. SKRINING (rana detekcija bolesti)

Lj.Denić

Komisija za hronične bolesti SAD definisala je skrining kao "preliminarnu identifikaciju neprepoznate bolesti ili defekta korišćenjem testova, ispitivanja ili postupaka koji mogu brzo da se primene. Skrining testovima izdvajaju se prividno zdrave osobe koje verovatno imaju bolest od onih koji je verovatno nemaju. Skrining test se ne primenjuje kao dijagnostički postupak. Osobe s pozitivnim ili sumnjivim nalazima moraju da se upute svom lekaru radi dijagnoze i

potrebnog lečenja. Ukoliko ne postoji adekvatno lečenje, primena skrining testa nema nikakav značaj. Postoje dva razloga za rano otkrivanje KVB. Prvo, iznenadna koronarna smrt može nastati kod nekih osoba koje predhodno nisu imale ni jedan drugi znak ovog oboljenja. Drugo, sekundarna prevencija ne može uvek da poboljša zdravstveno stanje nakon primarnog infarkta.

Postoje dva načina skrininga KVB: jedan predstavlja rano otkrivanje bolesti u asimptomatskoj fazi, a drugi otkrivanje faktora rizika koje je moguće modifikovati (hipertenzija, povićen nivo serumskog holesterola, pušenje, fizička aktivnost i ishrana).

Skrining u asimptomatskoj fazi bolesti

Cilj ranog otkrivanja KVB je identifikacija prividno zdravih osoba iz opšte populacije koji imaju asimptomatsku aterosklerozu, da bi se usporila njena progresija, da bi se, ako je moguće, uticalo na njenu regresiju, a takođe i da bi se smanjila mogućnost trombotičnih komplikacija.

Otkrivanje ateroskleroze arterija i njenih kliničkih sekvela moguće je različitim medicinskim tehnikama, ali još nije evaluirana njihova uloga u populacionom skriningu.

Da bi bio prihvatljiv, skrining test za KVB mora da ispunjava neke kriterijume. To su:

- Tehnika koja se koristi za otkrivanje KBV ne sme biti invazivna. Treba da poseduje visok nivo preciznosti i validnosti, da se lako izvodi i da bude jeftina.
- Potrebno je da se kvantitativno odredi povezanost između KVB koja je otkrivena neinvazivnom metodom i razvoja simptomatskog oboljenja kao sto su angina pektoris, infarkt miokarda ili smrt zbog ovog oboljenja.
- Neophodno je postojanje definisane politike skrining testa, terapije i praćenje osoba.
- Potrebno je da postoji obučeno osoblje koje će vršiti skrining test.
- Skrining test i terapija koja nakon njega sledi treba da utiču na snižavanje morbiditeta i mortaliteta od ovih bolesti.
- Skrining test ne sme da ima štetni efekat.
- Značajna je cena skrininga

Osoba koja prihvati skrining može sebi da postavi tri pitanja :

1. Da li ću se osećati bolje ?
2. Da li se skriningom snižava mogućnost da dobijem simptomatsko oboljenje ?
3. Da li ću duže živeti ?

Drugim rečima, osnovno pitanje je da li će kvalitet života biti poboljšan i dužina života produžena.

Osnovni test za otkrivanje asimptomatske koronarene bolesti je EKG test i test opterećenja (ergometrija). Ultrazvučna metoda, scintigrafija, dinamična elektrokardiografija (holter) ili magnetna rezonanca se ređe koriste za potrebe skrininga, jer često mogu imati nedovoljnu senzitivnost i specifičnost.

Efikasnost bilo koje tehnike mora biti evaluirana kroz njenu mogućnost da otkrije arteriosklerotične promene i da predvidi pojavu oboljenja u budućnosti.

Studije zasnovane na autopsiji osoba sa KVB pokazale su povezanost stepena arterioskleroze na arterijama raznih delova tela. To omogućava ranu detekciju arteriosklerotskih promena u arterijama nogu ili karotidnim arterijama što je mnogo lakše izvesti nego što je otkrivanje sličnih promena neinvazivnim tehnikama u koronarnim arterijama. Na taj način mogu se otkriti zdrave osobe sa asimptomatskim arteriosklerotskim promenama koje imaju povećan rizik za nastanak klinički manifestnog arteriosklerotskog oboljenja.

Mada prikazane neinvazivne metode za rano otkrivanje asimptomatske faze KVB dosta obećavaju, neophodno je sprovesti još niz kontrolisanih eksperimenata koji bi dokazali značaj ovih skrining tehnika u snižavanju mortaliteta i morbiditeta od KVB.

Ograničenje u masovnom korišćenju EKGa ili drugih neinvazivnih tehnika je njihova cena. Zbog toga je preporučljivije rano otkrivanje faktora rizika.

Skrining faktora rizika

Cilj ove vrste skrininga je otkrivanje osoba sa visokim faktorima rizika za nastanak KVB da bi se one na dalje lečile i tiako sprečila mogućnost pojave prvog nefatalnog ili fatalnog ataka ishemijske bolesti.

Skrining faktora rizika je prihvatljiv samo ako postoje već određeni kriterijumi za rano otkrivanje bolesti.

Ne preporučuje se masovni skrining cele populacije. Ovaj skrining može da se sprovede sistematski, pozivanjem određenih kategorija lica, npr. osoba srednjeg životnog doba sa jednog područja.. Takođe, moguće je sprovesti tzv. oportunistički skrining: obuhvatiti skriningom osobe koje se javljaju lekaru iz bilo kog razloga nevezanog za predmet skrininga. Na primer, svakoj osobi koja je javi lekaru primarne zdravstvene zaštite treba izmeriti krvni pritisak. Bez obzira kako se sproveo, skrining zahteva od zdravstvenih radnika da pruže savete o zdravom načinu života, obezbede praćenje pacijenata i sprovedu odgovarajuće laboratorijske testove.

Preporučuje se periodični skrining nivoa holesterola u plazmi za muškarce uzrasta 35-65 godina i žena uzrasta 45-65 godina.

Prednosti skrininga osoba sa visokim faktorima rizika su mnogobrojne. Prvo: primenjuju se metode koje su pogodne za pojedine osobe. Drugo: izbegava se mogućnost da se nepotrebne medicinske procedure primenjuju na osobama koje su označene kao osobe sa “niskim faktorima rizika” u nekoj populaciji. Međutim, osobe sa “niskim faktorima rizika” u populaciji koja u celini ima visoke faktore rizika za nastanak KVB mogu imati mnogo veći rizik za nastanak bolesti nego osobe u populaciji koja u celini ima niske faktore rizika. Treće: ovo je posebni model zdravstvene zaštite. Npr. na ovaj način otkriven povišen krvni pritisak kao faktor rizika odmah se označava kao hipertenzija koja se na dalje leči.

Postoji i niz ograničenja u primeni ove metode. Prvo: osoba postaje pacijent koji se leči. Drugo: skrining je palijativna tehnika koja treba da ublaži posledice visokog rizika, a ne da odredi visoki rizik u populaciji. Treće: uspeh skrininga zavisi od uslova gde se sprovodi. Na pr. promene u ishrani bi bile moguće nakon izvršenog skrininga, ali je pitanje da li društvena zajednica može da obezbedi zdrav način ishrane.

Generalno gledajući, prediktivna vrednost ove vrste skrininga za pojedinca je niska. Mada osoba može biti označena kao osoba sa visokim rizikom, samo ce mali broj takvih osoba oboleti od KVB.

6.5. Pojedine grupe lekova u primarnoj prevenciji.

Primarna prevencija predstavlja borbu protiv faktora rizika kod osoba koje nemaju simptome i znake ishemijske bolesti srca. U tom smislu sve mere i procedure koje dovode do smanjenja uticaja faktora rizika, ili optimalno njihovog prestanka delovanja (kada se radi o promenljivim faktorima rizika), su nephodne. Primarna prevencija je uvek prvi korak u profilaksi nastanka bilo koje bolesti. Nažalost, ona je i najmanje zastupljena, tako da su lekari u praksi prinuđeni da svoj prvi korak usmere ka sekundarnoj prevenciji, a ne tako retko i ka tercijarnoj.

Treba istaći da sekundarna prevencija ne znači prestanak mera i postupaka primarne prevencije. Naprotiv, one su komplementarne i neraskidivo se dopunjuju.

Ovo, i naredno poglavlje se bave samo farmakološkim aspektima primarne i sekundarne prevencije tj. medikamentnim lečenjem.

U primarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca centralno mesto imaju antihipertenzivni i antilipidni lekovi (prvenstveno statini), kao farmakoloski agensi koji primenjeni adekvatno, dovode do smanjenog uticaja hipertenzije i ateroskleroze kao glavnih faktora rizika ishemijske bolesti srca.

Za karakteristike i doze lekova na našem tržištu videti Apendiks br 4.

6.5.1. Aspirin i drugi antiagregacioni lekovi

S.Dimković, V.Giga

Korist ili rizik od korišćenja aspirina (ASK=acetyl-salicylic acid) u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti kod zdravih osoba ostaje nedovoljno razjašnjena. Zbirni podaci nekoliko studija ukazuju na smanjenje rizika od pojave prvog infarkta miokarda za 33% kod ispitanika koji nisu davali anamnestičke podatke o postojanju kardiovaskularnih bolesti (1,2). Podaci o upotrebi aspirina u primarnoj prevenciji kod žena su još kontroverzniji. Očekuje se da nam bar na deo pitanja odgovori studija Women's Health Study čiji definitivni rezultati nisu još publikovani. HOT studija (Hypertension Optimal Treatment Study) je pokazala koristan učinak aspirina kao dodatak ostaloj antihipertenzivnoj terapiji, ali je cena koja je trebalo da se plati za to povećan rizik od nastanka nefatalnih krvarenja, naročito iz gastrointestinalnog trakta (3). Treba istaći da male doze aspirina imaju samo antiagregaciono dejstvo, a veće doze i antiinflamatorno.

Preporuke za primenu aspirina u primarnoj prevenciji (4, 5):

Klasa I (nivo dokaza: A)

1. Niko.

Klasa IIa (nivo dokaza: A)

1. Muškarci i žene stariji od 50 godina sa prisutnim bar jednim faktorom rizika.
2. Bolesnici sa hipertenzijom.
3. Svi bolesnici sa diabetes mellitusom.

Klasa IIb (nivo dokaza: C)

1. Bolesnici mlađi od 50 godina sa prisutnim faktorima rizika.

Klasa III (nivo dokaza: A)

1. Osobe koje imaju u anamnezi podatak o krvarenju, naročito gastrointestinalnom.
2. Osobe mlađe od 50 godina bez bez faktora rizika i bez pozitivne anamneze o infarktu miokarda, CVI ili TIA.

Doze aspirina nisu definitivno određene ali se savetuju male doze od 100-150 mg/dan u jednoj dozi.

Osobama koje imaju jasnu indikaciju za uzimanje aspirina, a ne mogu da ga uzimaju zbog gastrointestinalnih krvarenja, mogu se preporučiti inhibitori ADP-a, tj. Tiklopidin 2 x 250mg dnevno ili Klopidoogrel 1 x 75 mg/dan (5).

Za inhibitore glikoproteina IIb/IIIa nema dokaza: da ih treba koristiti u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

6.5.2. Beta blokatori

S.Dimković, V.Giga

Grupa antihipertenzivnih lekova koja se kod najvećeg broja pacijenata smatra lekom izbora u inicijalnoj terapiji. Mogu da se kombinuju sa bilo kojom od osnovnih grupa antihipertenzivnih lekova osim sa verapamilom (6,7).

Rezultati studija o ulozi beta blokatora u primarnoj prevenciji IBS su kontradiktorni. Veca grupa studija (MRC, IPPPSH, HAPPHY, CAPPP) ukazuje da i pored povoljnog antihipertenzivnog efekta beta blokatori nemaju kardioprotetktivni efekat u smislu smanjenja incidence IBS, ili kardiovaskularnog mortaliteta. Nasuprot navedenim studijama, podstudija MAPHY (u okviru HAPPHY) je pokazala da metoprolol smanjuje kardiovaskularni mortalitet samo kod muškaraca pušača. U meta analizama studija o ulozi beta blokatora u lecenju hipertenzije (JNC VI), postoji trend njihovog povoljnog efekta, ali bez statističke značajnosti.

Zbog tog povoljnog trenda, a i zbog njihove male cene, beta blokatori se preporučuju u primarnoj prevenciji kao lekovi Klase I (8).

Beta blokatori, takođe nemaju povoljan efekat na, metabolizam glukoze i lipida (smanjuju HDL i povećavaju trigliceride), a dovode do povećanja insulinske rezistencije (8).

Preporuke za primenu beta blokatora

Klasa I

1. Kao inicijalna terapija kod mlađih bolesnika sa hipertenzijom (ako nema kontraindikacija). (nivo dokaza: A)
2. Kao inicijalna terapija kod bolesnika sa nekomplikovanom hipertenzijom. (nivo dokaza: A)
3. Kod bolesnika sa teskom hipertenzijom kao dodatni lek kada monoterapija drugim lekovima nije dala efekte. (nivo dokaza: A)
4. Kod bolesnika sa hipertenzijom i hipertireozom. (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

1. Kod bolesnika sa preoperativnom hipertenzijom. (nivo dokaza: B)
2. Kod bolesnika sa hipertenzijom i atrijalnom fibrilacijom ili atrijalnom tahikardijom. (nivo dokaza: B)

Klasa IIb

1. Kod bolesnika sa diabetes mellitusom tip 1. (nivo dokaza: A)
2. Kod bolesnika sa diabetes mellitusom tip 2 i dislipidemijom. (nivo dokaza: A)
3. Kod bolesnika sa hipertenzijom i dislipidemijom. (nivo dokaza: A)
4. Kod bolesnika sa bronhijalnom astmom (pogotovo neselektivni). (nivo dokaza: A)
5. Kod bolesnika sa tezim ostecenjem funkcije jetre. (nivo dokaza: A)

Klasa III

1. Kod bolesnika sa AV blokom 2 i 3 stepena. (nivo dokaza: C)

6.5.3 Diuretici

S.Dimković, V.Giga

Kliničke studije su pokazale da diuretici u malim dozama dovode do prevencije moždanog udara i ishemijske bolesti srca (8,9).

Upotreba tiazidnih diuretika u lečenju hipertenzije je doživela reevaluaciju kada je utvrđeno da sa povećanjem doze tiazidnih diuretika raste i rizik od iznenadne srčane smrti. Doze do 25mg tiazida dnevno se smatraju uobičajenim ili srednjim, a povećanje doze do 100 mg/dan skoro udvostručuje rizik od srčanog zastoja. Veće doze diuretika koje se daju dijabetičarima sa

hipertenzijom, takođe, povećavaju kardiovaskularni rizik. Diuretici koji štede kalijum dati u kombinaciji sa tiazidnim smanjuju ovu krajnje nepoželjnu komplikaciju (10).

Kliničke studije pokazuju da hlortalidon smanjuje kardiovaskularne komplikacije (11).

U JNC VI je navedeno da su zbirni podaci iz studija sa diureticima (ukupno 4 studije sa malim dozama i 11 studija sa velikim dozama) pokazali značajno smanjenje mortaliteta ukoliko su korišćene male doze diuretika, ali ne i ako su se koristile velike doze (8,12). Korist od primene diuretika je pokazala UKPDS studija (12a).

Preporuke za primenu diuretika u primarnoj prevenciji (12)

Klasa I

1. Bolesnici sa nekomplikovanom hipertenzijom. (nivo dokaza: A)
2. Starije osobe sa izolovanom sistolnom hipertenzijom. (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

Hipertenzija udružena sa diabetes melitusom tip 2. (nivo dokaza: A)

Klasa IIb

1. Bolesnici sa hipertenzijom i gihtom (nivo dokaza: A)
2. Diuretici u velikim dozama kod bolesnika sa diabetes mellitusom tipa 1 i 2 (nivo dokaza: A)
3. Diuretici u velikim dozama kod bolesnika sa dislipidemijom (nivo dokaza: C)

Klasa III

Diuretici koji čuvaju kalijum kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom (nivo dokaza: C)

6.5.4. ACE inhibitori

M.Ostojić, S.Dimković

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) su Klasa lekova koja je doživela najveće proširenje indikacija u poslednjih 15-tak godina. Pokazali su se ne samo kao odlični antihipertenzivi (13), već kao i jedini lekovi koji produžavaju život bolesnicima sa srčanom insuficijencijom (14). Oni su, takođe, lekovi izbora za usporavanje progresije bubrežne insuficijencije kod dijabetske nefropatije (15), i lekovi kojima se može dati atribut "antisklerotika". FASET studija je kod hipertenzivnih bolesnika sa dijabetesom tipa 2 pokazala superiornost ACE inhibitora fosinoprila u odnosu na amlodipin jer je fosinopril doveo do manjeg broja neželjenih kardiovaskularnih događaja uprkos većem snižavanju sistolnog pritiska od strane amlodipina. Već je ta studija ukazala na pozitivna dejstva ACE inhibitora na smanjenje kardiovaskularnih događaja koja su nezavisna od snižavanja krvnog pritiska (16). Slično je pokazala i mala, ali vrlo dobro dizajnirana studija Daniella Shifrin-a o komparativnim efektima cilazaprila i atenolola na male krvne sudove kod hipertenzivnih bolesnika. Iako su i cilazapril i atenolol bili jednako efikasni kao antihipertenzivi, samo je cilazapril doveo do prevencije remodelovanja malih krvnih sudova (veličine 200 mikrona) onemogućavajući hipertrofiju medije i smanjenje prečnika lumena krvnog suda. Velika studija TREND sa kvinaprilom pokazala je da

ovaj ACE inhibitor dovodi do reverzije endotelne disfunkcije kod bolesnika sa faktorima rizika za aterosklerozu (17). Sve ove manje studije na neki način objašnjavaju odlične rezultate HOPE studije sa ramiprilom kojim su bili tretirani bolesnici sa već izraženom aterosklerozom, ali i bolesnici sa diabetes mellitusom i još jednim faktorom rizika za aterosklerozu. U svim grupama demonstriran je antiaterosklerotični efekat ramiprila koji je doveo do pada ne samo kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, već i totalnog mortaliteta (18). Taj efekat na morbiditet i mortalitet je prevazilazio antihipertenzivni efekat. Tako je pokazano da postoji usporenje progresije aterosklerotskog plaka na karotidnim arterijama u manjoj dozi (2.5mg), a u većoj dozi od 10mg je pokazano da postoji regresija plaka (18).

Preporuke za ACE inhibitore u primarnoj prevenciji (12)

Klasa I

1. Inicijalna terapija nekomplikovane hipertenzije. (nivo dokaza: A)
2. Kod pacijenata sa hipertenzijom i dijabetom i proteinurijom. (nivo dokaza: A)
3. Svi pacijenti sa proteinurijom. (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

Bolesnici sa hipertenzijom i bubrežnom insuficijencijom (obustaviti ACEI ako je kreatinin > 265mmol/L – ordinirati ACEI sa hepaticnom eliminacijom). (nivo dokaza: A)

Klasa IIb

Bolesnici sa unilateralnom renovaskularnom hipertenzijom. (nivo dokaza: B)

Klasa III

1. Primarna ili sekundarna hipertenzija u trudnici. (nivo dokaza: C)
2. Bolesnici sa bilateralnom stenozom renalnih arterija. (nivo dokaza: C)

6.5.5. Blokatori receptora angiotenzina II

M.Ostojić, B.Parapid

Obzirom na izvesna neželjena dejstva ACE inhibitora, kao što je kašalj, za šta su izgleda odgovorni zbog inhibicije razgradnje bradikininu povišeni prostaglandini, smatralo se da će možda dejstvo lekova nizvodno od osovine angiotenzionogen, angiotenzin I, angiotenzin II gde inače deluje inhibitor ACE smanjujući stvaranje angiotenzina II iz angiotenzina I direktnim blokiranjem njegovih receptora tipa 1, dovesti do sličnih možda i boljih efekata, ali sa manje neželjenih dejstava. Prva studija koja je to testirala je bila randomizirana, duplo slepa komparativna studija sekundarne prevencije kod bolesnika sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly) koja je studirala 722 bolesnika. Posle srednjeg praćenja od 48 nedelja kod bolesnika ka Losartanu (n=352) je nađeno relativno smanjenje mortaliteta za 46% (p=0.035) u odnosu na bolesnike na kaptoprilu (18a) Međutim, ova nada je trajala relativno kratko. Studija skoro istog dizajna ponovljena na oko četiri puta više bolesnika (3152) sa oko 3.5 puta dužim praćenjem (3 godine) nije reprodukovala taj rezultat, već naprotiv dobijen je bolji efekat sa kaptoprilom. Iako se u celekupnoj populaciji ukupna smrtnost

nije razlikovala, ona je bila značajno manja na terapiji kaptoprilom u podgrupi bolesnika koja je bila i na terapiji beta blokatorom ($p < 0.05$) (18b). Ovaj nalaz, kao da se dva blokatora ne slazu, blokator angiotenzin II receptora i beta blokator, potvrdila je još jedna studija kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, tzv. VALHeft studija sa Valsartanom, takođe blokator angiotenzin II receptora (18c). Međtim u toj studiji je pokazana korist blokatora angiotenzin II receptora kod bolesnika koji nisu bili na inhibitoru angiotenzin konvertujućeg enzima.

Nedavno objavljeni rezultati LIFE studije (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) gde su kod 9193 hipertenzivna bolesnika 55-80 g. starosti upoređeni losartan sa ili bez hidrohloriazida i atenolol sa ili bez hidrohloriazida u toku srednjeg pracenja od 4.8 g. u odnosu na morbiditet i mortalitet (18d). Iako je postojao trend manjeg kardiovaskularnog i totalnog mortaliteta, kao i kardiovaskularnog morbiditeta u losartan grupi on nije dostigao statističku značajnost. Ali kada su se ove tri vrednosti računale zajedno tada je postignuta statistička značajnost ($p = 0.021$). Međutim, treba istaći da je gledajući i pojedinačno značajno smanjen cerebrovaskularni morbiditet, kao i pojava diabetes mellitusa u grupi na Losartanu.

Obzirom da je ovo studija kod hipertenzivnih bolesnika, a neki su imali i ishemijsku bolest srca ili cerebrovaskularnu bolest, ova studija je u domenu i primarne i sekundarne prevencije. O svim mogućim korisnim efektima blokatora receptora angiotenzinogena II će se znati još i više kada budu završene studije koje su u toku, ali su danas oni i zbog relativno manjeg broja studija nego sa inhibitorima ACE, a i veće cene, uglavnom prporučuju onim bolesnicima koji ne mogu da tolerišu inhibitore ACE a imaju za njih indikaciju.

Preporuka za upotrebu blokatora angiotenzina II u primarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca

Klasa IIa

Hipertenzivni bolesnici koji ne mogu da tolerišu inhibitore ACE.

6.5.6. Antagonisti jona kalcijuma

S.Dimković, V.Giga

Primena blokatora kanala jona kalcijuma je pobudila velike kontroverze, čak do senzacionalnih razmera, jer je meta analiza više studija primene brzodelujućeg nifedipina, i to naročito u dnevnim dozama preko 80 mg, pokazala da ovaj lek dovodi do povećanja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod hipertoničara uprkos dobrom antihipertenzivnom efektu (19). Objašnjenje za to je nađeno u brzom spuštanju sistemskog krvnog pritiska koji je izazivao reakciju simpatikusa sa povećanjem plazma noradrenalina i tahikardijom, što dovodi do nepovoljnih kardiovaskularnih događaja. Međutim, pojava retard i GITS (gastrointestinal therapeutice system) Nifedipina, kao i novog dihidropiridina amlodipina sa poluzivotom od 32 časa, je uz dobar antihipertenzivni efekat, otklonila ovu nepovoljnu reakciju simpatikusa. Danas se smatra da se amlodipin može primeniti u primarnoj prevenciji koronarne bolesti kod hipertenzivnih bolesnika, pa čak i ako je kod njih prisutna kongestivna srčana insuficijencija (20).

Preporuke za antagoniste jona kalcijuma u primarnoj prevenciji (12)

Klasa I

Izolovana sistolna hipertenzija starijih osoba (ali kao drugi lek, ako diuretici nisu imali efekta). (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

1. Kod bolesnika sa hipertenzijom i atrijalnom tahikardijom ili fibrilacijom (verapamil i diltiazem)
2. Hipertenzija izazvana ciklosporinima.

Klasa IIb:

Niko.

Klasa III

Bolesnici sa AV blokom 2 i 3 stepena (nivo dokaza: C)

6.5.7. Alfa – 1 blokatori

S.Dimković

Selektivni alfa-1 blokatori (**prazosin, terazosin i doksazosin**) su jedina grupa antihipertenzivnih lekova za koju je dokazano da ima povoljan kombinovani metabolički efekat u smislu smanjenja plazma vrednosti LDL holesterola uz povećanje HDL holesterola i poboljšanje insulinske senzitivnosti (21). Prazosin je polako izašao iz upotrebe zbog fenomena tahifilakse. Obzirom na nepovoljne rezultate doksazosina u ALLHAT studiji, ovi lekovi se ne preporučuju u primarnoj prevenciji koronarne bolesti kod hipertenzivnih bolesnika (11). Mogu se upotrebiti kod bolesnika sa hiperplazijom prostate i hipertenzijom.

Preporuke za alfa-1 blokatore u primarnoj prevenciji (12)

Klasa I

Niko

Klasa IIa

1. Hipertenzija udružena sa hiperplazijom prostate (nivo dokaza: A)
2. Hipertenzija udružena sa dislipidemijom (nivo dokaza: A)

Klasa IIb

Niko.

Klasa III

Svi hipertenzivni bolesnici osim navedenih.

6.5.8. Kombinovani alfa i beta blokatori

S.Dimković, V.Giga

Kombinovani alfa-1 i beta blokatori su **labetalol i karvedilol**. Karvedilol je odigrao ogromnu ulogu u lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom ishemijske i neishemijske etiologije, jer je bio prvi beta blokator koji je dokazao da je moguće produženje života kod ovih bolesnika (21, 22). Zbog svog dokazanog antihipertenzivnog efekta (jednak drugim beta blokatorima), povoljnog uticaja na metabolizam glukoze (povećava insulinsku senzitivnost) i lipida (smanjuje ukupni holesterol i LDL holesterol; ne utiče na vrednosti HDL holesterola i triglicerida), uz smanjenje mikroalbuminurije, karvedilol ima sve preduslove za uspešan lek u primarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca (23).

Preporuke za alfa-1 i beta blokatore u primarnoj prevenciji

Klasa I

1. Svi hipertenzivni bolesnici (nivo dokaza: B)
2. Hipertenzivni bolesnici sa mikroalbuminurijom (nivo dokaza: B)
3. Hipertenzivni bolesnici sa hiperlipoproteinemijom. (nivo dokaza: B)
4. Hipertenzivni bolesnici sa dijabetom. (nivo dokaza: B)

Klasa IIa

Niko.

Klasa IIb

Niko.

Klasa III

Labetalol kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre.

6.5.9. Centralni blokatori adrenergičkih receptora

S.Dimković

Za ovu grupu lekova (**metil-dopa, klonidin, guanabenz i guanafacin**) ne postoje relevantne kliničke studije koje bi pokazale značaj ovih lekova u primarnoj prevenciji koronarne bolesti. Ne koriste se kao lekovi prvog izbora kod bolesnika sa hipertenzijom zbog izrazitih i čestih nepoželjnih efekata, kao i zbog skoka vrednosti krvnog pritiska i pogoršanja hipertenzije posle prekida njihovog davanja (24).

Preporuke za centralne blokatore adrenergičkih receptora u primarnoj prevenciji.

Klasa I

Dugoročna kontrola hipertenzije u trudnoći

Klasa IIa

Niko.

Klasa IIb

Niko.

Klasa III

Bolesnici sa depresijom.

6.5.10. Statini

M.Ostojić, V.Vukčević, S.Dimković

Posle lekcija koje smo naučili u primeni statina u sekundarnoj prevenciji u studijama 4S, LIPID, CARE, AVERT (24a-d) sve se više postavlja pitanje primene statina i u primarnoj prevenciji i to naročito kod bolesnika koji su u povećanom riziku za nastanak koronarne bolesti u sledećih 10 godina (>20% za 10 godina, odnosno >2% godišnje). Evropske preporuke kod tih bolesnika preporučuju promenu načina života i kontrolu lipida za 3 meseca. Ako je totalni holesterol >5mmol/l i/ili LDL holesterol >3mmol/l, preporučuje se i dodavanje leka, odnosno statina. Studije kao AFCAPS/TextCAPS i WOSCOPS sprovede kao studije primarne prevencije koronarne bolesti, dokazale su potencijal statina da smanji i kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, kao i totalni mortalitet.(25,26) U medicini uopšte se smatra kao granična dozvoljena cena koju treba platiti za jednu godinu produženog života dobrog kvaliteta cena od 40000\$, koliko košta i dijaliziranje jednog bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. U WOSCOPS studiji cena koja je plaćena za produženje života od godinu dana je bila oko 8000£ (oko 12 000 \$).

U MRC/BHF Heart Protection Study gde je ispitivano po duplo slepom, placebo kontrolisanom, randomizacionom protokolu, 26536 bolesnika sa koronarnom bolešću ili drugim arterijskim aterosklerotičkim manifestacijama, ili samo sa diabetes mellitus-om, ili sa lečenom hipertenzijom, pokazano je u toku 5 godina da je u grupi sa simvastatinom smanjen mortalitet za 18%. iako je ta studija prevashodno bila u kategoriji sekundarne prevencije, određen broj bolesnika je ispunjavao kriterijume za primarnu prevenciju. U studiji je pokazano da i oni sa normalnim holesterolom imaju korist od terapije, a isto tako i starije osobe, i osobe koje su imale samo diabetes, što je inače do sada bilo nedovoljno ispitano. Iako se holesterol u epidemiološkim studijama nije pokazao kao faktor rizika za nastanak cerebrovaskularnih incidenata i Heart Protection, a i neke druge studije, pokazale su značajno smanjenje cerebrovaskularnih incidenata kod bolesnika lečenih statinima, i to prevashodno ishemijskog tipa.

Pošto je HPS novijeg datuma njeni rezultati još nisu inkorporisani u važeće preporuke, ali se to uskoro očekuje. Smatra se da će to još više proširiti indikaciono područje statina.

U primarnoj prevenciji familijarne hiperholesterolemije, statini su lekovi izbora izuzev kod dece i za vreme trudnoće. Nekada kombinacija sa fibratima i/ili rezinima može biti potrebna da bi se postigao adekvatni rezultat

Epidemiologija **primarne familijarne hiperholesterolemije**: Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija je jedan od najčešćih urođenih poremećaja, sa prevalencijom od 1:500. Osnovna abnormalnost je izglčeda smanjen broj LDL receptora, ili defekt u njihovu funkciji. Kao posledica, javljaju se visoke koncentracije holesterolom bogate LDL partikle u plazmi. Nasleđivanje je autosomno dominantno(27).

Kliničke manifestacije familijarne hiperholesterolemije su: ksantomi na tetivama i familijarna anamneza o preranim vaskularnim bolestima, ključne su dijagnostičke karakteristike bolesti. Oko 20% bolesnika nema ksantome na tetivama. Koža koja prekriva ksantome je normalne boje, a lezija je na palpaciju tvrda. Kliničke manifestacije IBS se odigravaju već u sredini treće dekade života. Osobe kojese obolele od ove bolesti imaju 4 puta veći rizik od koronarne smrti. U subgroupi bolesnika od 20-39 godina, taj rizik je čak 50 puta veći. Nedavne studije ipak pokazuju da se prognoza ovih bolesnika nešto popravila, verovatno zbog veće primene statina.

Dijagnoza familijarne hiperholesterolemije. Što je veći holesterol koji ne reaguje na dijetu, veće su i šanse da se radi o familijarnoj hiperholesterolemiji. Po Simon-Broome kriterijumima, definitivna dijagnoza bolesti postoji:

- Holesterol > 7.5 mmol/l (>6,7 mmol/l kod dece ispod 16 godina; ili
- LDL holesterol >4mmol/l kod odraslih
- I prisustvo ksantoma na tetivama kod bolesnika ili rođaka u prvom ili drugom kolenu

Moguća familijalna hiperholesterolemija postoji kada je:

- Holesterol > 7.5 mmol/l (>6,7 mmol/l kod dece ispod 16 godina); ili
- LDL holesterol >4,9 kod odraslih

I prisustvo familijarne istorije o infarktu miokarda pre 60-te godine kod rođaka u prvom kolenu ili holesterol >7,5 mmol/l kod rođaka I ili II kolena

Serumski trigliceridi nisu specifikovani u Seamon-Broon kriterijumima. Oni su obično manji od 2,5 mmol/, ali mogu biti nešto povećani.

Nivo LDL holesterola se ne meri, već e računa i dobija se po formuli:

$$\text{LDL (mmol/l)} = \text{ukupni holesterol} - 0.45 \times \text{trigliceridi}$$

(vrednosti su validne sao ako se uzme uzorak krvi našte a trigliceridi su manje od 4mmol/l).

Preporuke za statine

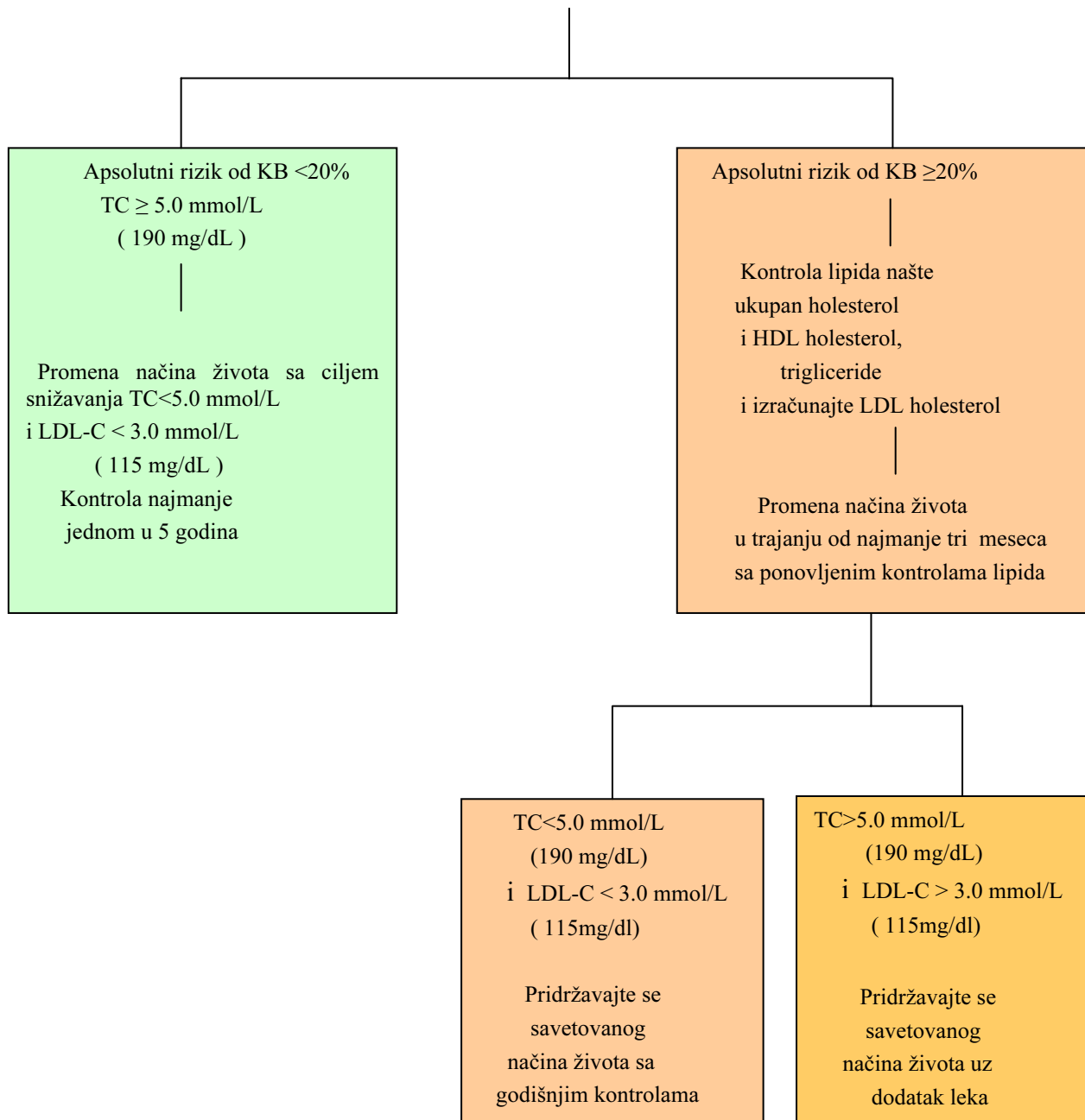
Klasa I

1. Bolesnici sa familijarnom hiperholesterolemijom moraju biti lečeni agresivnom primenom dijetete i lekovima za sniženje lipida. Striktni monitoring i praćenje su esencijalni. (nivo dokaza: C)
2. Slanje u specijalizovane klinike se preporučuje ne samo zbog lečenja već i zbog genetskog ispitivanja (nivo dokaza: C)

Kliničke implikacije računanja odnosa ukupnog holesterola i LDL holesterola sagledavaju se preko tzv. aterogenog indeksa koji se izračunava tako što se vrednost ukupnog holesterola podeli sa vrednostima HDL holesterola: Takođe postoje i preporuke u kojima se aterogeni indeks dobija deljenjem vrednosti LDL holesterola sa vrednostima HDL holesterola. Pošto se LDL praktično izračunava preko vrednosti HDL-a aterogenom indeksu gde se računa LDH/HDL odnos, učinjena greška u merenju će se multiplicirati. Zato se ipak preporučuje da se kao aterogeni indeks koristi odnos totalnog holesterola i HDL holesterola. Taj indeks >5 označava povećani koronarni rizik i naročito je koristan u osoba sa srednje povišenim holesterolom (5-6,5mmol/l).

Što se tiče merenja lipida u plazmi u primarnoj prevenciji po NCEP (National Cholesterol Education Program USA) preporučuje da se to radi kod svih odraslih preko 20 godina (28), a American College of Physicians preporučuje da se to merenje radi samo u slučajevima kod muškaraca između 35 i 65 godina starosti i kod žena starosti od 45-65 godina. European Society of Cardiology preporučuje u svojim preporukama kontrolu holesterola svim osobama kod kojih se sumnja na familijarnu hiperholesterolemiju kao i kod muškaraca starijih od 30 godina i žena starijih od 40 godina sa prisustvom ostalih faktora rizika za koronarnu aterosklerozu (Slika 6-2).

**Slika 6.2 - Procenite apsolutni rizik* od KB koristeći Tabelu koronarnog rizika
Koristite početni izmereni ukupni holesterol da bi ste procenili koronarni rizik**



Najveći problem sa kojim se suočavamo pri upotrebi statina u primarnoj prevenciji je i pored njihove dokazane efikasnosti njihova cena.

6.5.11. Hormonska supstituciona terapija kod žena

M.Ostojić, B.Parapid

Iako su akutne studije primena hormonske supstitucione terapije kod žena u postmenopauzi pokazale poboljšanje endotelne disfunkcije kao i pozitivan uticaj na lipidni status (29), dugoročna placebo kontrolisana HERS studija nije dokazala smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta kod žena na hormonskoj supstitucionoj terapiji (30). Čak naprotiv, kod njih je u toku prve dve godine primene te terapije bilo više tromboembolijskih komplikacija (31), ali se kasnije pokazivao i pozitivan efekat u smislu prevencije koronarnih događaja. Međutim, u dugotrajnijem praćenju (5.2 godine), u tzv. HERS II studiji, taj pozitivan efekat prevencije koronarnih događaja se izgubio. Takođe, u studiji WHI (Women Health Initiative) se čak ispoljio nepovoljan efekat hormonske supstitucione terapije na ishemijsku bolest srca, cerebrovaskularni akcident, pulmonalne embolije, tumor dojke, a pozitivnim efektom je lečenje imalo samo na pojavu kolorektalnih kancera i prelome kuka. Ove duplo slepe, placebo kontrolisane, randomizirane studije su dale totalno oprečne rezultate od opservacionih studija, te su se i preporuke za primenu hormonske supstitucione terapije drastično izmenile.

Preporuke za uzimanje hormonske supstitucione terapije u primarnoj prevenciji

Klasa I

Niko. (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

1. Kratkotrajna terapija kod žena kod kojih se valunzi ne mogu kontrolisati drugim merama. (nivo dokaza: A)
2. Izrazito teška osteoporoza.

Klasa IIb

Umerena osteoporoza.

Klasa III

Svi ostali

6.5.12. Antioksidansi

S.Dimković

Kiseonični slobodni radikali su rezultat normalnog aerobnog metabolizma u ćelijama. Glavni predstavnici su superoksidni anjon (O_2^-) i vodonik peroksid. Zato što reaguju sa drugim supstancama nazivaju se reaktivni kiseonični molekuli. Kako su štetni za normalne metaboličke procese u fiziološkim uslovima postoje prirodni antioksidansi koji ih inaktiviraju. Po svom sastavu antioksidansi su : enzimi (SOD=superoksid dismutaza i SOC= superoksid katalaza); ili neenzimi (Vit E i Vit C uz beta-karoten i beta-glutation).

U patološkim uslovima kao što je ishemija miokarda ili srčana insuficijencija njihovo stvaranje je značajno povećano. Kako hemijska inaktivacija koju vrše antioksidansi ne može da se izvrši do kraja i višak slobodnih kiseoničnih radikala se u tim uslovima naziva oksidativni stres. Iz navedenog se vidi da do oksidativnog stresa ne dolazi samo usled povećanog stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala već i zbog smanjenog stvaranja i dejstva antioksidansa. Oksidativni stres ubrzava procese ateroskleroze i starenja, raka, a nepovoljno utiče i na funkciju miokarda. To čini vršeći lipidnu peroksidaciju nezasićenih masnih kiselina u ćelijskoj membrani, naročito LDL-holesterola koji zajedno sa makrofagima učestvuje potom u nastanku penastih ćelija i aterosklerotskog plaka (započinjanje procesa ateroskleroze) sa kasnijom endotelnom disfunkcijom.

Zato je razložno u navedenim stanjima dodavati antioksidanse i usporiti proces lipidne peroksidacije tj. sprečiti nastanak ateroskleroze ili izvršiti njenu usporenje i regresiju.

Kao antioksidansi u nekoliko randomiziranih studija ispitivani su vitamin E i C, beta karoten i alfa tokoferol. Iako rezultati opservacionih studija sa vitaminom E (32) ukazuju na njegov mogući povoljan efekat u prevenciji kardiovaskularnih događaja, randomizirane studije to nisu potvrdile (33). Beta karoten i alfa tokoferol ni u jednoj studiji nisu pokazali kardioprotektivni efekat (34).

Preporuka za primenu antioksidanasa u primarnoj prevenciji:

Klasa I

Niko.

Klasa IIa

Niko.

Klasa IIb

Niko.

Klasa III

Niko.

Literatura:

1. Thrombosis prevention trial: randomised trail of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233..
2. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' s Health Study. *N Eng J Med* 1989; 321: 129.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trail. *Lancet* 1998; 351:1755.
4. Cairns JA, Theroux P, Lewis HD et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 2000; 34: 728-734.
5. Boissell JP. Individulazing aspirin therapy for prevention of cardiovascular events (editorial).*JAMA* 1998: 280.
6. MRC Working Party. Medical Research Council trail treatment of hypertension in older adults. Principal results. *BMJ* 1992; 304: 405.
7. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly. A systemic review. *JAMA* 1998; 279:1903.
8. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-745.
9. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999; 17:151-183.
10. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Eng J Med* 1994; 330: 1852.
11. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlortalidone: the antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trail(ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000. 283:1967.
12. The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern Med.* 1997
- 12a. UKPDS Study Group. Tight Blood Pressure Control and risk of microvascular and macrovascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38. BMJ* 1999. 317-408.
13. Williams GH. Convertin enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Eng J Med* 1988; 319: 1517.
14. The CONSENSUS Trail Study Group. Effects of enalapril on mortality in sever congestive hreart failure. *N Eng J Med* 1987; 316:142
15. The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failute. *N Eng J Med* 1991; 325:293-302.
16. Massie BM, Berk MR, Brozena SC et al. Can further benefit be achieved by adding flosequinan to patients with congestive heart failure who remain symptomatic on diuretics, digoxin, and an ACE inhibitor? Results of the Flosequinan-ACE Inhibitor Trail(FASET).*Circulation* 1993; 492-501.
17. Mancini GBJ, Henry GS, Macaya C et al. ACE inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trail on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94: 258- 265. .
18. HOPE Study Group. Effects of angiotenzin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J Med* 2000; 342:145.
- 18a. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al: Randomized trial of losartan vs captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349: 747-752
- 18b. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al., on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000 May 6;355:1582-7. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
- 18c. Cohn N, Tognoni P: Valsartan reduces combined morbidity and mortality in CHF: Val-HeFT *Circulation* 2000; 102: 2672.
- 18d. Dahlof B et al. Losartan Intervention For End-point Reduction in Hypertension Study (LIFE): a Randomized Trial Against Atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
19. Furberg CD, Psaty , Meyer JV. Nifedipin : Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326.
20. Tuomilehto J, Rastente D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Eng J Med* 1999; 340: 677.
21. Khouri AF, Kaplan N. Alpha-blocker therapy of hypertension. *JAMA* 1991; 266:394.
22. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT et al. For the MOCHA investigators. Carvedilol produces dose-related improvement in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94:2807-2816.
23. Packer M, Colluci WS, Sackner-Bernstein JD. Double-blind , placebo controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure:The PRECISE Trail. *Circulation* 1996; 94:2793-2799.

24. Oster JR, Epstein A. Use of centrally acting sympatholytic agents in the management of hypertension. *Arch Inter Med* 1991; 151: 1683.
- 24a The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
- 24b The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 1349-1357.
- 24c. Lewis SG, Sacks FM, Mitchell JS et al. Effects of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction. The Cholesterol and Recurrent Events(CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 140-146.
- 24d. Pitt B, Wabers D, Brown WV et al. for Atorvastatin versus Revascularisation Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary heart disease. *N Eng J Med* 1999; 341: 70-76.
25. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al for the AFCAPS/TexCAPS Research group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS?TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615.
26. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study.(WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97:1440.
27. Gotto AM, Pownall HJ. Manual of Lipid Disorders. Reducing the Risk for coronary Heart Disease. Williams and Wikins, Baltimore. 1999.
28. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High blood Pressure in adults(Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015.
29. Binder EF, Williams DB, Schetman KB et al. Effects of hormone replacement therapy on serum lipids in the elderly women. A randomized placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:754.
30. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease on postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-613.
31. Psaty BM, Smith NL, Lemaitue RN et al. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incidence nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285:206.
32. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Eng J Med* 2000; 342: 154.
33. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1996; 334: 1145.
34. Tangney CC, Rosenson RS. Antioxidants in coronary heart disease : Vitamin E and beta carotene. *UpToDate*, vol. 9, No.2 ; 2001.

7. SEKUNDARNA PREVENCIJA ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

7.1 Lekovi u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca

Lečenje stabilne angine pectoris podrazumeva pet aspekata (1):

- identifikaciju i lečenje udruženih bolesti koje mogu da pogoršaju anginu pectoris (anemija, hipertireoza, groznica, infekcije),
- redukciju koronarnih faktora rizika,
- opšte i nefarmakološke mere lečenja (prvenstveno promena načina života),
- farmakološko (medikamentno) lečenje,
- revaskularizaciju miokarda (balon dilatacija, PTCA; aortokoronarna by pass hirurgija CABG)

U zavisnosti kada je bolesnik pregledan i procenjeno njegovo kliničko stanje, često su lekari praktičari u dilemi koji od navednih pristupa treba primeniti, ali se uvek svih pet moraju imati na umu.

U patofiziološkom smislu, lečenje IBS ima za cilj ili povećanje koronarnog protoka i/ili smanjenje potrebe miokarda za kiseonikom.

U kliničkom smislu ciljevi lečenja angine pectoris su (2):

- ublaženje i/ili prestanak simptoma (kontrola simptoma);
- prevencija nastanka infarkta miokarda;
- prevencija iznenadne srčane smrti;
- povećano preživljavanje.

Ipak, centralno mesto u lečenju stabilne angine pectoris imaju dva pristupa: nastavak borbe protiv faktora rizika i u tom smislu sekundarna prevencija kod hronične ishemijske bolesti srca predstavlja produžetak primarne prevencije; i drugi momenat je ublažavanje subjektivnih tegoba tj. smanjenje jačine i učestalosti anginoznih bolova. U tom svetlu antiishemijsko i antianginozno delovanje nekoliko grupa lekova je dokazano. Treba istaći da aspirin, beta blokatori, statini i ACE inhibitori smanjuju i mortaliteti i morbiditet kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris. Ostali lekovi (nitrati, antagonosti kalcijuma, diuretici) samo smanjuju subjektivne tegobe i morbiditet, a povećavaju toleranciju na napor, ali ne povećavaju preživljavanje (2).

U sekundarnoj prevenciji potrebno je da bolesnici još rigoroznije primenjuju sve one mere navedene u primarnoj prevenciji koje kontrolišu faktore rizika za aterosklerozu.

7.1.1. Aspirin i antitrombocitni lekovi

S.Dimković, V.Giga

Ishemijska bolest srca u svom patofiziološkom mehanizmu nastanka podrazumeva primarno dva osnovna procesa (iako je skoro uvek prisutan i spazam koronarnih arterija) koji se nadovezuju jedan na drugi i dovode do okluzivne trombotske bolesti koronarnih arterija: ateroskleroze i tromboze.

Formiranje tromba je posledica poremećenog finog balansa između protrombotskih i antitrombotskih mehanizama koji utiče na endotel krvnih sudova i kontroliše ga, pri čemu, u slučaju tromboze, prevlađuju protrombotski mehanizmi (3). Zato je tromboza posledica prvobitnog čisto mehaničkog oštećenja krvnog suda (ateroskleroza) uz kasniju aktivaciju trombocita, antifibrinskih i prokoagulantnih faktora. Oštećenje endotela dovodi do poremećaja vazoregulacije koja ide u prilog vazokonstrikcije tj. spazma epikardijalnih koronarnih arterija i/ili intramuralnih grana.

Kako trombociti, na osnovu sadašnjih saznanja, imaju najvažniju ulogu u formiranju tromba svojom adhezijom, aktivacijom i konačno agregacijom, upotreba lekova koji onemogućavaju ove procese učinila ih je jednim od najznačajnijih u medikamentnom lečenju ishemijske bolesti srca.

Antiagregacijski lekovi svoj efekat ispoljavaju na jedan od četiri različita načina:

- blokadom enzima ciklooksigenaze (aspirin i srodne supstance)
- inhibicijom fosfodiesteraze (dipiridamol)
- inhibicijom ADP (tiklopidin i klopidogrel)
- blokadom trombocitnih IIb/IIIa receptora (abciximab, tirofiban, itd)

Uloga aspirina i drugih antitrombocitnih lekova je bolje proučena u sekundanoj nego primarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca zahvaljujući velikom broju dobro randomizovanih i placebo kontrolisanih studija.

Praćenjem više od 3000 bolesnika sa stabilnom anginom pectoris pokazano je da aspirin smanjuje rizik od nastanka nepovoljnih KV događaja za oko 33% (4). To je potvrdila i *The Aniplaetlet Trialists' s Collaboration studija*.

The Aniplaetlet Trialists' s Collaboration studija je velika meta-analitička studija koja je analizirala oko 145 studija u kojima je ordiniran aspirin kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca (oko 54000 ispitanika). Rezultati ukazuju na smanjenje rizika od nepoželjnih kardiovaskularnih događaja (nefatalnih IM, KV smrti i CVI) za oko 25%. Ovo smanjenje se odnosi kako na muškarce tako i na žene, kako na sredovečne tako i na starije pacijente, kako na dijabetičare, tako i na nedijabetičare (5).

I studija *SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial)* je pokazala da uz sotalol dodatak aspirina u dozi od 76mg dnevno kod bolesnika sa SAP dovodi do redukcije rizika od nastanka IM i iznenadne smrti za 34%, uz smanjenje rizika od sekundarnih KV događaja za 32% (6)

Physicians Health Study je takođe pokazala da aspirin u dozi od 325mg dnevno ordiniran asimptomatskim bolesnicima smanjuje incidencu IM (7).

Jedna velika studija koja je pratila 2368 pacijenata sa dijabetom tipa 2 i 8586 nedijabetičara u periodu od 5 godina, pokazala je da su povoljni efekti ordinarnog aspirina izraženiji kod dijabetičara nego nedijabetičara (apsolutno smanjenje srčane smrti od 5% kod dijabetičara u odnosu na nedijabetičare) (8).

Dipiridamol je pirimido-pirimidinski derivat i za njega je dokazano da čak i pri oralnoj aplikaciji povećava naporom izazvanu miokardnu ishemiju kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris, te se iz tih razloga ne preporučuje kao antiagregaciono sredstvo.(9)

Što se tiče antiagregacionih lekova iz grupe *tieonopiridina* (*tiklopidin* i *klopidogrel*) eksperimentalni radovi su pokazali da je klopidogrel moćniji u svom antiagregacionom dejstvu od tiklopidina.

Klinička studija *CAPRIE* (19185 pacijenata sa prethodnim KV događajima) (10) i meta-analiza četiri studije (22656 pacijenata sa visokim rizikom od vaskularnih događaja) (11) pokazale su da klopidogrel ima umerenu ali značajnu prednost u odnosu na aspirin u sekundarnoj prevenciji CVI, AIM, i ponovnih hospitalizacija, uz manju incidencu GIT krvarenja i tegoba, ali uz povećanu incidencu neutropenija, raša i dijareja (do 1%). Zato minimalno veću efikasnost klopidogrela i tiklopidina u odnosu na aspirin treba uvek dobro razmotriti u odnosu na cenu koštanja.

Studija *CURE* (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Reccurrent Events*) je pokazala da kombinacija klopidogrela i aspirina efikasnija od davanja samo aspirina. Akutni efekt 4tbl Klopidogrela odjednom (300mg) kod bolesnika sa AKS (bez elevacije ST-segmenta veće od 1mm) uz nastavak terapije do 12 meseci dovodi značajnog smanjenja KV mortaliteta, nastanka nefatalnog IM i CVI (11a). Poređenje aspirina sa drugim antiagregacionim lekovima je vršeno u više studija i za sada nema dovoljnih dokaza: da su drugi antiagregacioni lekovi bolji od aspirina u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca. Prava efikasnost blokatora GPIIb/IIIa receptora i drugih antitrombotskih lekova u bolesnika sa stabilnom anginom pectoris još nije utvrđena (12).

Preporuke za primenu aspirina u sekundarnoj prevenciji

Klasa I

1. Antitrombocitnu terapiju treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze IBS (SAP, NAP, AIM) i nastaviti je na neodređeno vreme (doživotno). (nivo dokaza: A)
2. Pacijenti sa IBS (SAP, NAP, AIM) treba da uzimaju ASA svakog dana u jednoj dozi od 75–325mg (100–150mg). (nivo dokaza: A)
3. ASA je lek prvog izbora i tienopiridinski preparati se daju samo ako postoji prava senzitivnost na aspirin ili izraziti i nepoželjni efekti aspirina. (nivo dokaza: A)
4. Blokatori GP IIb/IIIa receptora se ne preporučuju kao rutinski antitrombocitni lekovi, ali ih treba dodati ASA kod produžene ishemije i planirane PCI. (nivo dokaza: A)
5. Klopidogrel u dozi od 300mg(4tbl) sa aspirinom u AKS uz nastavak Klopidogrela 75mg i aspirina od 75-325mg do 12 meseci. (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

Niko.

Klasa IIb

Aspirin uz blokatore GPIIb/IIIa u AKS.

Klasa III

Bolesnici sa verifikovanom ulkusnom bolešću i podacima o gastrointestinalnim krvarenjima (nivo dokaza: A)

7.1.2. Beta blokatori

S. Dimković, V. Giga

Beta blokatori predstavljaju važnu terapiju za ublažavanje simptoma kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris koji nisu preležali akutni infarkt miokarda (13). U toj grupi bolesnika nije zapaženo da smanjuju morbiditet i mortalitet (14). Međutim, grupa bolesnika koja je preležala infarkt miokarda i ima stabilnu anginu pectoris ima koristi od terapije beta blokatorima, ne samo u kontroli simptoma već i u smanjenju morbiditeta i mortaliteta (15). Dosadašnja ispitivanja pokazala su da su svi beta blokatori podjednako efikasni u lečenju stabilne angine pectoris (16). Isto tako, oni se, uopšteno gledano, dobro podnose.

Kombinovani beta i alfa-blokatori (labetalol i karvedilol) su takođe pokazali svoju efikasnost u lečenju bolesnika sa stabilnom anginom pectoris (17). U tom smislu rezultati randomiziranih studija sa karvedilolom ukazuju na smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta kod bolesnika sa hiberniranim miokardom (CHRISTMAS) ili kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore posle AIM (PRECISE, CAPRICORN) (17a,17b). Karvedilol može imati prednost u odnosu na ostale beta blokatore kod bolesnika sa anginom pectoris i preležanim infarktomiokarda, odnosno srčanom insuficijencijom od II-IV NYHA funkcionalne grupe.

Iako se po preporukama ACC/AHA za bolesnike sa AIM beta blokatori nalaze u indikacionoj Klasi IIb i III, po najnovijim preporukama ACC/AHA za lečenje srčane insuficijencije koja je navedena, beta blokatori se nalaze u indikacionoj Klasi I.

Preporuke za beta blokatore u sekundarnoj prevenciji IBS (17c)

Klasa I

1. Kao inicijalna terapija kod pacijenata sa SAP i prethodnim IM. (nivo dokaza: A)
2. Kao inicijalna terapija kod pacijentata sa SAP bez prethodnog IM. (nivo dokaza: B)
3. Kod pacijenata sa AKS BB intravenski (prvih 12h), a potom per os. (nivo dokaza: B)
4. Kod pacijenata sa NAP sa ili bez prethodnog IM.
5. Kod pacijenata sa AIM i tahiaritmijom (AF) i bez kliničkih znakova popustanja leve komore
6. Kod pacijenata u akutnoj fazi non-Q IM.
7. Kod asimptomatskih bolesnika sa recentnim IM bez obzira na EF (nivo dokaza: A) (17c).
8. Kod stabilnih simptomatskih bolesnika sa SI ali bez znakova retencije tecnosti koji nisu prethodno primali inotropne lekove. (17c)

Klasa IIa

1. Pacijenti posle prelezanog non-Q IM.
2. Kod pacijenata posle IM sa malim rizikom.

Klasa IIb

Niko. (nivo dokaza: B)

Klasa III

Kod pacijenata sa IBS i prisutnim AV blokom II i III stepena.

7.1.3. Statini

M. Ostojić, V. Vukčević

Još su studije u kojima je nivo holesterola snižavan sa fibratima, rezinima, gemfibrozilom, dijetom, pokazale da je moguće snižavanjem za 1% nivoa holesterola smanjiti učestalost koronarnih događaja za 2% (18). Međutim, ova terapija nije snižavala totalni mortalitet. Tek je studija sa statinom (Scandinavian Simvastatin Survival Study- 4S) objavljena 1994. godine pokazala da je moguće značajno spustiti, ne samo kardiovaskularni, već i totalni, mortalitet kod bolesnika sa anginom kao i posle infarkta miokarda, sa vrednostima ukupnog holesterola $>5,4$ mmol/l (19). Slično su zatim dokazale LIPID i CARE studija, (20,21), a u AVERT studiji pad morbiditeta (22). Heart Protection Study je do sada najveća studija predominantno u sekundarnoj prevenciji ateroskleroze koja je ubedljivo potvrdila sve ranije ohrabrujuće rezultate manjih studija. Upotreba statina je napravila bitan konceptualni preokret u razumevanju procesa ateroskleroze, jer je skrenula pažnju na sastav aterosklerotičnog plaka koji je važniji nego stenoza koju taj aterosklerotični plak prouzrokuje protruzijom u lumen koronarne arterije. Angiografske, a zatim i studije sa intravaskularnim ultrazvukom su pokazale da statini vrlo malo redukuju stepen suženja krvnog suda, ali značajno menjaju kompoziciju aterosklerotičnog plaka u smislu smanjenja lipidnog bazena i zadebljanja fibrozne kape. Na taj način aterosklerotični plak se stabilizuje, odnosno manje je sklon rupturi ili erozijama, i posledičnoj aterotrombozi koja je uzrok nestabilnoj angini pectoris, akutnom infarktu miokarda i iznenadnoj smrti. Smatra se da su u sekundarnoj prevenciji statini po broju spasenih života na 100 lečenih bolesnika još isplativiji nego u primarnoj, te se njihova primena obavezno preporučuje. Po američkim preporukama, ukoliko se sa dijetom (unos manje od 7% zasićenih masti i manje od 200mg na dan holesterola), fizičkom aktivnošću, redukcijom telesne težine i uzimanjem omega-3 nezasićenih masnih kiselina ne postignu vrednosti LDL holesterola manje od 3,2 mmol/l, a LDL je između 3,3 i 4,1 mmol/l i veći preporučuje se antilipidna terapija prema Tabeli 7.1.

Tabela 7.1. AHA/ACC SEKUNDARNA PREVENCIJA KOD BOLESNIKA SA KORONARNOM i DRUGOM VASKULARNOM BOLEŠĆU (Smith SCJr, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 Update. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001; 104: 1577-9).

CILJEVI	PREPORUKE ZA INTERVENCIJU			
PUŠENJE: Cilj: Potpuni prestanak	<ul style="list-style-type: none"> - Kvantifikovati upotrebu duvana. - Apelovati na bolesnika i na porodicu da se obavezno prekine pušenje i izbegne udisanje dima drugih pušača. - Obezbediti praktična uputstva, farmakološku terapiju, uključujući supstituciju nikotina i bupropion i organizovane programe za odvikavanje od pušenja 			
KONTROLA ARTERIJSKOG PRITISKA: Ciljevi: <140/90 mmHg ili <130/85 mmHg u srčanoj i bubrežnoj insuficijenciji	<ul style="list-style-type: none"> - Inicirati promene načina života (kontrola telesne težine, fizička aktivnost, umereno uzimanje alkohola, restrikciju unosa soli, podsticanje unosa voća i povrća i namirnica na niskim procentom masti) kod svih bolesnika sa sistolnim arterijskim pritiskom >130 mmHg i dijastolnim >80 mmHg. - Započeti medikamentoznu terapiju prilagođenu specifičnostima svakog bolesnika ukoliko sistolni pritisak nije <140 mmHg, a dijastolni nije <90 mmHg ili ukoliko - Sistolni pritisak nije manji od 130 mmHg, a dijastolni nije manji od 85 mmHg kod bolesnika sa bubrežnom ili srčanom insuficijencijom. Bolesnike sa dijabetesom treba lečiti već od dijastolnog pritiska >80 mmHg. 			
LEČENJE HIPERLIPIDEMIJA: Primarni cilj: LDL<2.58 mmol/l (100 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> - Inicirati promene u ishrani kod svih bolesnika (<7% zasićenih masti i manje od 200 mg/dan holesterola), podsticanje redovne fizičke aktivnosti i redukcije telesne težine. - Savetovati unos omega-3 masnih kiselina. - Odrediti nivo lipida u krvi, ujutru pre uzimanja hrane, a kod svih bolesnika na prijemu, a posle 24 sata kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. - Medikamentozna terapija se daje prema sledećem uputstvu: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> LDL<2.58 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) - dalja terapija lekovima koji snižavaju LDL nije potrebna - Razmotriti primenu fibrata ili niacina ukoliko je HDL nizak, a trigliceridid visoki </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> LDL=3,3-4,1 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) Terapijske opcije: - intenzivirati medikamentozu terapiju (statini ili resini) - Dati fibrate ili niacin (ukoliko je HDL nizak, a visoki TG - Razmotriti davanje kombinovane medikamentozne terapije (statin+fibrat ili niacin)(ukoliko je nizak HDL ili su visoki trigliceridi </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> LDL>4,2 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) - intenzivirati terapiju koja snižava LDL (statini ili resini*) - dodati ili povećati postojeću medikamentoznu terapiju uz modifikaciju načina života </td> </tr> </table>	LDL<2.58 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) - dalja terapija lekovima koji snižavaju LDL nije potrebna - Razmotriti primenu fibrata ili niacina ukoliko je HDL nizak, a trigliceridid visoki	LDL=3,3-4,1 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) Terapijske opcije: - intenzivirati medikamentozu terapiju (statini ili resini) - Dati fibrate ili niacin (ukoliko je HDL nizak, a visoki TG - Razmotriti davanje kombinovane medikamentozne terapije (statin+fibrat ili niacin)(ukoliko je nizak HDL ili su visoki trigliceridi	LDL>4,2 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) - intenzivirati terapiju koja snižava LDL (statini ili resini*) - dodati ili povećati postojeću medikamentoznu terapiju uz modifikaciju načina života
LDL<2.58 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) - dalja terapija lekovima koji snižavaju LDL nije potrebna - Razmotriti primenu fibrata ili niacina ukoliko je HDL nizak, a trigliceridid visoki	LDL=3,3-4,1 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) Terapijske opcije: - intenzivirati medikamentozu terapiju (statini ili resini) - Dati fibrate ili niacin (ukoliko je HDL nizak, a visoki TG - Razmotriti davanje kombinovane medikamentozne terapije (statin+fibrat ili niacin)(ukoliko je nizak HDL ili su visoki trigliceridi	LDL>4,2 mmol/l (početna vrednost ili u toku lečenja) - intenzivirati terapiju koja snižava LDL (statini ili resini*) - dodati ili povećati postojeću medikamentoznu terapiju uz modifikaciju načina života		

Tabela 7.2. AHA/ACC SEKUNDARNA PREVENCIJA KOD BOLESNIKA SA KORONARNOM i DRUGOM VASKULARNOM BOLEŠĆU (nastavak)

CILJEVI	PREPORUKE ZA INTERVENCIJU
LEČENJE HIPERLIPIDEMIJA: Sekundarni cilj: ukoliko su trigliceridi > 2,2 mmol/l (200 mg/dl), onda non-HDL treba da bude <4,1 mmol/l (130 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> - ukoliko su trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) ili HDL <1 mmol/l (40 mg/dl): Redukcija telesne težine i fizička aktivnost. Savetovati prestanak pušenja - ukoliko su trigliceridi 2.2-5.5 mmol/l razmotriti davanje fibrata ili niacina POSLE lekova koji snižavaju LDL* - ukoliko su trigliceridi ≥ 5.5 mmol/l razmotriti davanje fibrata ili niacina PRE lekova koji snižavaju LDL* - Razmotriti davanje omega-3 masnih kiselina kao dopunske terapije kod visokih triglicerida
FIZIČKA AKTIVNOST: Minimalni cilj: 30 minuta, 3-4 dana u nedelji Optimalni cilj: 30 minuta, svakodnevno	<ul style="list-style-type: none"> - Procena kardiovaskularnog rizika, najbolje testom opterećenja, da bi se dozirala dalja fizička aktivnost - Podsticati fizičku aktivnost od najmanje 30-60 minuta, po mogućnosti svakodnevno ili najmanje 3-4 puta nedeljno (šetnja, trčanje, vožnja bicikla ili druge aerobne aktivnosti) dopunjeno sa intenziviranom fizičkom aktivnošću u toku posla ili u kući (šetnja u toku pauze na poslu, rad u bašti, kućni poslovi). Za bolesnike sa umerenim ili visokim kardiovaskularnim rizikom savetuje se fizička aktivnost pod nadzorom lekara.
LEČENJE GOJAZNOSTI: Cilj: BMI 18,5-24,9 kg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> - Izračunati BMI i izmeriti obim struka prilikom prvog pregleda i u toku praćenja bolesnika. - Započeti redukciju telesne težine i intenzivirati fizičku aktivnost kod gojaznih. - Ciljani opseg BMI je 18,5-24,9 kg/m² - Kada je BMI ≥ 25 kg/m² ciljani obim struka je za muškarce <101,6 cm, a za žene <88,9 cm
LEČENJE DIJABETESA: Cilj: HbA _{1c} <7%	<ul style="list-style-type: none"> - Odgovarajuća hipoglikemijska terapija tako da se postignu vrednosti jutarnje glikemije bliske normalnim, procenjeno kroz vrednost HbA_{1c}. - Korekcija drugih faktora rizika (fizička aktivnost, gojaznost, hipertenzija, hiperholesterolemija)
ANTIAGREGACIONA/ ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA:	<ul style="list-style-type: none"> - Dati 75-325 mg aspirina dnevno (trajno) ukoliko nema kontraindikacija. - Dati clopidogrel 75 mg/dan ili warfarin ukoliko je aspirin kontraindikovan - Dozirati warfarin tako da INR bude 2-3
ACE INHIBITORI:	<ul style="list-style-type: none"> - Stalna terapija kod svih bolesnika posle infarkta miokarda - Početi davanje lekova rano posle infarkta kod bolesnika sa visokim rizikom (prednji infarkt, ranije već preležan infarkt, Kilip Klasa II (S3 galop, pukoti, znaci srčane insuficijencije na radiografiji). - Razmotriti stalu terapiju ACE inhibitorima kod svih drugih bolesnika sa koronarnom ili perifernom vaskularnom bolešću, sem ako su kontraindikovani.
BETA-BLOKATORI:	<ul style="list-style-type: none"> - Dati ih kod svih bolesnika koji su preležali akutni infarkt miokarda kao i kod bolesnika sa akutnim ishemijskim sindromom. Nastaviti trajno ovu terapiju uz kontrolu eventualne pojave sporednih efekata ili kontraindikacija. - Mogu se dati za terapiju angine pectoris, poremećaja rBMIa i hipertenziju

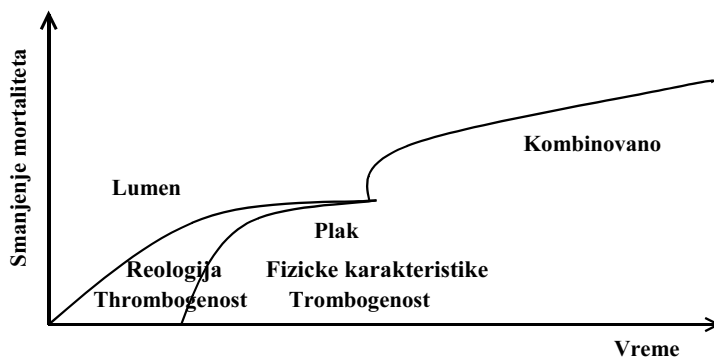
BMI – body mass index, * rezini su relativno kontraindikovani kada su trigliceridi >2,25 mmol/l (200 mg/dl)

U današnjoj terapiji ateroskleroze, nemoguće je dovoljno naglasiti neophodnost dostupnosti i primene statina, posebno u sekundarnoj prevenciji, jer oni smanjuju morbiditet ne samo od koronarne bolesti već i od cerebrovaskularne i periferne vaskularne bolesti. Studija 4S je pokazala da je bilo potrebno lečiti 11 bolesnika tokom 5 godina da bi se izbegao jedan nepovoljan kardiovaskularni događaj (19).

Povoljan efekat statina na smanjenje morbiditeta i mortaliteta u funkciji vremena prikazan je na Grafikonu 7.1. U prvih 6 meseci statini više deluju na trombogenost analogno aspirinu i na reologiju analogno pentoksifilinu (Trentalu), a u daljem produženom uzimanju deluju i na fizičke karakteristike plaka u smislu zadebljanja fibrozne kape i smanjenja lipidnog bazena. Smatra se da statini osim preko svog lipidnog efekta (smanjenje LDL i povećanje HDL holesterola), imaju i tzv pleotropna dejstva, te je ukupni efekat:

- usporavanje progresije ateroskleroze
- smanjenje ruptur plaka
- smanjenje tromboze na rupturiranom plaku
- smanjenje viskoznosti krvi

Vremenski tok efekata statina



Grafikon 7.1: Vremenski tok efekata statina

Svoje efekte statini ostvaruju na celokupnoj arterijskoj cirkulaciji. Potvrdu za svoj delotvoran efekat statini (atorvastatin) su pokazali i u AVERT studiji gde su bolesnici koji su imali indikacije za PTCA proceduru i ugradnju stenta randomizirani na grupu koja je dobijala veliku dozu statina (80mg atorvastatina), a bez interventne revaskularizacije, ili na interventnu revaskularizaciju ali bez striktno primene statina. Tokom praćenja od 18 meseci manje neželjenih vaskularnih događaja - odnosno duže vreme do prvog neželjenog događaja - primećeno je u grupi bolesnika lečenoj statinima u odnosu na PTCA i stent grupu (22). Objašnjenje za to leži u činjenici da visoka doza statina stabilizuje celokupnu koronarnu i drugu arterijsku cirkulaciju, a PTCA stabilizuje samo jednu do dve lečene lezije. Zbog toga je LIPS studija ispitivala populaciju bolesnika gde su svi imali interventnu revaskularizaciju (PTCA i stent), a polovina je randomizovana na statin (fluvastatin), a druga polovina na placebo. Učestalost vaskularnih događaja je bio manji u grupi koja je dobijala statine (23). Ovakav kombinovani - mehanički i biološki pristup - u sekundarnoj prevenciji ateroskleroze danas, sve više predomina u

postojećim preporukama. Osim toga, sam mehanički pristup lečenju ateroskleroze implantacijom endovaskularnih proteza (stent) koji su impregnirani lekovima koji deluju na ćelijski ciklus odgovoran za njihovu replikaciju, imaju isti cilj: kombinaciju mehaničkog i biološkog pristupa.

Neželjena dejstva terapije statinima se manifestuju povećanjem hepatičnih enzima i muskularne kreatinin fosfokinaze, koja ako dođe do masivne rabdomiolize može da dovede do bubrežne insuficijencije. Svi statini koji su do sada bili u kliničkoj upotrebi su pokazali jako dobar sigurnosni profil, sa manje od 2% bolesnika koji ne mogu da tolerišu ove lekove. Kao indikacija za prekid lečenja statinima uzima se povećanje transaminaza za više od 3 puta iznad gornje granice normale i povećanje CPK za više od 9 puta. Međutim, potrebno je napomenuti da je zbog povećane frekvence rabdomiolize kod lečenih bolesnika sa cerivastatinom u visokoj dozi, ovaj lek od strane proizvođača povučen iz kliničke upotrebe avgusta 2001. godine. Kao apsolutna kontraindikacija za primenu statina smatra se postojanje aktivne ili hronične bolesti jetre, a kao relativna kontraindikacija navodi se istovremeno korišćenje ciklosporina, gemfibrozila, niacina, makrolidnih antibiotika, nekih antigljivičnih lekova i inhibitora cithroma P-450.

Preporuke za primenu statina u sekundarnoj prevenciji

Klasa I

Svi bolesnici koji nemaju kontraindikacije za uzimanje ovih lekova

7.1.4. ACE Inhibitori

M.Ostojić, V.Vukčević

Podaci iz HOPE studije (Heart Outcome Prevention Evaluation) sa ramiprilom pokazuju povoljna dejstva ACE inhibicije kod bolesnika sa visokim rizikom za kardiovaskularne događaje starijih od 55 godina, koji prevazilaze njihov antihipertenzivni efekat (24). Substudija HOPE-a je pokazala da je 10mg ramiprila dovelo do zaustavljanja ili usporavanja procesa ateroskleroze procenjenog pomoću karotidnog ultrazvuka i debljine intime i medije.

Treba istaći da je u HOPE studiji kriterijum za ulazak bio prisustvo dijabetesa i najmanje još jedan faktor rizika, ili već dokazana aterosklerotska bolest, koronarna cerebralna ili periferna. Sastavom bolesnika, ova studija pokriva i domen primarne prevencije uključujući bolesnike sa velikim rizikom za nastanak ateroskleroze, a i sekundarne. Njeni rezultati predstavljaju trijumf eksploatacije efekata inhibicije ACE koji se mogao naslutiti po rezultatima dosta manjih studija koje su pomenute u delu o primeni inhibitora ACE u primarnoj prevenciji.

Rezultati upotrebe inhibitora ACE, ne samo kod hronične srčane insuficijencije već i u toku akutne faze infarkta miokarda, da se samo pomenu SAVE, AIRE, SMILE, (24a, 24b, 24c) takođe pokazuju njihovu delotvornost. Zbog svega ovoga, njihovo indikaciono područje se značajno proširilo, i skoro pokrilo ceo spektar ISB - od onih sa prisustvom faktora rizika za ISB pa sve do kraja tog lanca nepovoljnih događaja – srčane insuficijencije.

Preporuke za ACE-Inhibitore u sekundarnoj prevenciji IBS (16,24d)

Klasa I:

1. Pacijenti sa SAP kod kojih nije postignuta kontrola HTA beta blokatorima i nitratima, naročito ako postoji disfunkcija leve komore ili srčana insuficijencija. (nivo dokaza: B)
2. Pacijenti sa AKS kod kojih nije postignuta kontrola HTA beta blokatorima i nitratima, naročito ako postoji disfunkcija leve komore ili srčana insuficijencija. (nivo dokaza: B)
3. Svim pacijentima posle AIM (u prvih 24 h), naročito posle infarkta prednjeg zida ili sa prisutnom disfunkcijom LK/SI i nastaviti je najmanje još 3- 5 godina posle IM. (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

1. Asimptomatski pacijenti sa anamnestičkim podatkom o preležanom IM i EF od 40-50%
2. Svim pacijentima sa AKS i dijabetom. (nivo dokaza: B)

Klasa IIb

Pacijenti u neposrednom postinfarktnom oporavku od AIM sa normalnom i lako abnormalnom funkcijom LK.

Klasa III

Hipotenzija (SP<100mmHg) i druge poznate kontraindikacije.

7.1.5. Blokatori receptora angiotenzina II

M.Ostojić, B.Parapid

U sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca, kao što je napomenuto ranije blokatori receptora angiotenzina II nisu pokazali prednost u odnosu na inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima. Naime, rezultati manje ELITE studije su demantovani većom ELITE II studijom. Međutim pokazano je u Val-HeFT studiji da u srčanoj inusuficijenciji kod bolesnika koji nisu bili na inhibitorima ACE postoji koristan efekat.

Takođe postoji interesatna studija sa Valsartanom u prevenciji restenoza kod bolesnika koji su lečeni endovaskularnim protezama (stentovima) i to sa komplikovanijim koronarnim lezijama (B2/C lezije). U toj randomiziranoj, placebo kontrolisanoj, otvorenoj studiji (nije bila slepa) na 250 bolesnika pokazana je 50% redukcije restenoze unutar stenta ($p<0.005$), i za 58% manje koronarnih reintervencija ($p<0.005$). Međutim za ovaj problem, poučeni pričom o ELITE studiji potrebno je sačekati rezultate daljih ispitivanja. (24e).

Preporuka za korišćenje blokatora receptora angiotenzinogena II u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca

Klasa IIa

Kod bolesnika kod kojih je indikovana terapija inhibitorima ACE (zbog kašlja ili angioedema) ali je ne tolerišu (uglavnom se odnosi na kongestivnu srčanu insuficijenciju)

Klasa IIb

Kod bolesnika sa kompleksnim lezijama na koronarnim arterijama lečenih implantacijom endovaskularnih proteza.

7.1.7. Nitrati dugog dejstva

S.Dimković

Nitrati zajedno sa beta-blokatorima i antagonistima kalcijuma predstavljaju glavne lekove u kontroli simptoma u stabilnoj angini pectoris. Ova kontrola simptoma može biti kratkoročna i dugoročna. Šta više, nitrati tj. nitroglicerina sublingvalno, se smatraju lekom prvog izbora u lečenju akutnog napada angine pectoris (25).

Sveukupni mehanizam antiishemijskog i antianginoznog delovanja je više posledica smanjenja potrebe miokarda za kiseonikom, (zbog smanjenja naprezanja leve srčane komore uslovljenog smanjenjem njene zapremine), nego povećane perfuzije miokarda (26). Ipak, treba reći da nitrati dilatiraju kako normalne tako i patološki izmenjenje koronarne arterije, i da mogu da smanje već postojeći spazam (27). Oni takođe dovode i do dilatacije kolateralnih krvnih sudova. Treba istaći da nitrati nemaju nikakav direktan inotropni ili hronotropni efekt na miokard (28).

Povoljan efekt nitrata u ishemijskoj bolesti srca dopunjuje i njihovo antiagregacijsko i antitrombotičko dejstvo (28).

Najznačajniji ograničavajući efekt upotrebe nitrata je pojava tolerancije koja se brzo javlja posle njihove primene (24-48h posle aplikacije), i prati svako dugotrajnije davanje ovih lekova (25). Mehanizam tolerancija još nije razjašnjen i po svojoj prirodi je posledica smanjenja efekta nitrata na vaskulaturu nego njegove farmakokinetike. U kliničkom smislu tolerancija je važna ne samo smanjivanjem neposrednog efekta nitrata, već povećanjem senzitivnosti krvnih sudova na vazokonstrikciju (28).

Zato je prevencija tolerancije veliki klinički problem. Pokušano je prevazilaženje na više načina ali ni jedan do sada nije bio uspešan.

Najčešće korišćeni način prevencije tolerancije je intermitentno davanje nitrata tj. ekscentrično doziranje, što stvara tzv. slobodni interval delovanja nitrata. Smatra se da slobodni interval nitrata omogućava glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova da regenerišu suflhidrilnu grupu i da se ponovo uspostavi osetljivost krvnih sudova na nitrate.

Iako se u svetu koriste razni načini aplikacije nitrata (sublingvalni, bukalni, oralni, oralni sprej, intravenski i transdermalni) u našoj zemlji su u upotrebi samo nitrati sublingvalnog, oralnog, intravenskog i transdermalno načina aplikacije.

- *Nitroglicerina (NTG)* se u stabilnoj angini pectoris koristi u dva oblika: za sublingvalnu i transdermalnu aplikaciju.

- *Sublingvalni NTG* je lek izbora za prekid akutnog anginoznog napada. Daje u dozi od 0.5mg i može se ponoviti najviše tri puta u razmacima od 5min. Ako posle tri upotrebljene lingvalette bol ne prestane, a pri tom se bolesnik nalazi u stanju mirovanja, treba potražiti pomoć lekara.
- *Transdermalni NTG* se aplicira u vidu posebnih flastera ili se jednostavno stavi na plastičnu foliju (ili najlon) u vidu parčeta 10x10cm (na ovu "zakrpu" aplicira se 1- 2cm dužine NTG masti).

Zbog tolerancije, testirana je intermitentna aplikacija flastera sa NTG-om (u dozi od 0.2mg, 0.6mg i 0.8mg/h) u trajanju od 12h (12h bez flastera) kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris. Rezultati ispitivanja su pokazali da sve 3 doze leka povećavaju toleranciju na napor i smanjuju ST-depresiju od 1mm posle 30 dana terapije. Druga studija je to isto potvrdila, ali je i pokazala da NTG u ovom obliku ne smanjuje učestalost napada (29).

Oralni preparati nitrata koji se koriste u svetu nalaze se i na našem tržištu. To su: *Izosorbid dinitrat (ISDN)* i *izosorbid mononitrat (ISMN)*. Ovi preparati se upotrebljavaju za dugoročnu prevenciju anginoznih napada sa ciljem da im se smanji učestalost i jačina.

Iako ISMN ima blagu prednost u odnosu na ISDN zbog svoje bioraspoloživosti i nešto dužeg delovanja, problem tolerancije nije rešen, ni za jedan ni za drugi oblik leka. U prilog tome govori i nekoliko manjih studija koje su pokušale da prate bolesnike sa stabilnom anginom pectoris pod raznim doznim režimima ovih preparata, kako u jačini doze, tako i u učestalosti aplikacije (od jedne doze do 4x dan), uz pokušaj održavanja *eskcentričnog doziranja*. Za oba oblika je dokazano da samo povećavaju toleranciju na napor.

Danas se sve više koriste retard (long acting=slow release=extended release) oblici. Kod bolesnika sa anginom pectoris u naporu nitrata dugog dejstva treba davati u toku dana. Kod bolesnika koji pored ishemijske bolesti srca imaju i zastojnu srčanu insuficijenciju, preporučuje se njihovo davanje u toku noći.

Iz navednog se vidi da prvenstveno zbog tolerancije nitrati dugog dejstva nisu lekovi prvog izbora u lečenju stabilne angine pectoris (28), što se i da zaključiti iz preporuka koje su date na kraju poglavlja (30).

Preporuke za nitrata u sekundarnoj prevenciji IBS

Klasa I:

1. Nitrati dugog dejstva kao inicijalna terapija kod pacijenata sa SAP kada su beta blokatori kontrindikovani. (nivo dokaza: B)
2. Nitrati dugog dejstva kao dodatna terapija beta blokatorima kada beta blokatori nisu imali efekta kod bolesnika sa SAP. (nivo dokaza: B)
3. Nitrati dugog dejstva substituciona terapija za beta blokatore kada su beta blokatori imali izražena i neprihvatljiva neželjena dejstva. (nivo dokaza: C)
4. NTG sublingvalno (ili kao sprej) kod akutnog napada angine radi trenutnog smanjenja bola. (nivo dokaza: C)
5. NTG sublingvalno (ili kao sprej) kod akutnog napada angine radi trenutnog smanjenja bola uz nastavak davanja NTG intravenski kod bolesnika sa AKS (nivo dokaza: C)

Klasa IIa

Niko.

Klasa IIb:

Niko.

Klasa III:

1. Ntg ili drugi nitrati u periodu od 24h od uzimanja Sildenafil (Viagra). (nivo dokaza: C)
2. hipotenzija i bradikardija za intravenski nitroglicerina.

7.1.8. Antagonisti jona kalcijuma

S. Dimković

Antagonisti jona kalcijuma predstavljaju raznorodnu grupu lekova koji se dele u tri osnovne grupe prema hemijskoj strukturi:

- *Dihidropiridinski preparati* (nifedipin, amlodipin, felodipin, nitrendipin, nikardipin itd.);
- *Verapamil* (slična struktura papaverinu);
- *Diltiazem* (benzotiazepinski derivat).

Bepiridil se ne koristi u našoj zemlji, a mibefradil, antagonist kalcijumskih T kanala, zbog interakcije sa drugim lekovima povučen je sa tržišta.

Zajedničko za sve antagoniste kalcijuma je mehanizam delovanja koji se ogleda u blokiranju receptora na kanalima za kalcijum na površini glatkih mišićnih ćelija. Najveći broj lekova blokira tzv. kalcijumove kanale L-tipa iz grupe voltažno'zavisnih kalcijumskih kanala.

Ova blokada, u kliničkom smislu, dovodi do vazodilatacije krvnih sudova prvenstveno arterija i arteriola kako sistemske cirkulacije, tako i epikardnih koronarnih arterija. Ovaj vazodilatatorni efekat je više izražen kod dihidropiridinskih derivata, nego kod verapamila i diltiazema. Vazodilatacija je dozno zavisna. Dihidropiridinski derivati utiču i na razvoj kolateralnih krvnih sudova.

Verapamil ima slabije vazodilatatorno dejstvo od dihidropiridinskih preparata, ali zato ima negativno hronotropno i dromotropno dejstvo na sinusni i AV čvor.

Diltiazem je blag sistemski vazodilatator, ali moćan koronarni vazodilatator. Takođe ima negativno hronotropno i dromotropno dejstvo na automatizam sinusnog čvora i provođenje kroz AV čvor. Diltiazem za razliku od verapamila i dihidropiridinskih preparata nema negativan inotropni efekat, tj. ne deluje direktno na miokard.

Iz navednog se vidi da je antianginozni i antiishemijski efekat antagonista kalcijuma rezultat pojačane koronarne perfuzije nego smanjenja potrebe miokarda za kiseonikom, iako je i ona prisutna zbog smanjenja postopterećenja i antihipertenzivnog efekta antagonista kalcijuma (31).

Efikasnost antagonista kalcijuma u lečenju bolesnika sa stabilnom anginom pectoris dokazana je u više randomiziranih placebo kontrolisanih studija (32).

Njihova efikasnost se ogleda u smanjenoj učestalosti i jačini napada, kao i u smanjenju nepovoljnih kardiovaskularnih događaja.

Dihidropiridinski antagonisti kalcijuma druge generacije (amlodipin i nikardipin) su takođe ispitivani u stabilnoj angini pectoris. Za amlodipin, agens dugog dejstva, dokazano je da smanjuje učestalost i dužinu anginoznih napada, kao i uzimanje NTG. Takođe povećava toleranciju na napor (33).

Nikardipin (lek kratkog dejstva) je takođe efikasan u stabilnoj angini pectoris i ima slične negative efekte kao nifedipin.

Da bi se utvrdilo koji je od antagonista kalcijuma efikasniji u stabilnoj angini pectoris rađene su komparativne studije.

U tim studijama verapamil i diltiazem su se pokazali uspešnijim od nifedipina (diltiazem jer imao manje neželjenih dejstva).

Pored antianginoznog i antiishemijskog dejstva antagonisti kalcijuma imaju ulogu i u prevenciji ateroskleroze kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris. To su pokazale studije INTACT (International Nifedipin Trial on Antiatherosclerotic Therapy) i studija PREVENT (amlodipin).

Nažalost, i pored ove efikasnosti antagonisti kalcijuma su pored uobičajenih nus-efekata (glavobolja, crvenilo lica, vrtoglavica ili periferni edemi) koji se javljaju kod 10-20% bolesnika, pokazali su i mnogo ozbiljnije negativne efekte.

Osnovni negativan efekat je negativno inotropno dejstvo, ali ono nije podjednako izraženo kod svih antagonista kalcijumu. Generalno gledano, dihidropiridinski lekovi imaju izraženije negativno inotropno dejstvo, nego verapamil i diltiazem. Ali i među dihidropiridinskim agensima postoji razlika. Tako nifedipin kratkog dejstva ima najizraženije negativno inotropno dejstvo. Felodipin, izradipin, nikardipin, nizoldipin i nifedipin dugog dejstva imaju manje izražen negativan inotropni efekat. Amlodipin kao lek dugog dejstva uopšte nema negativno inotropno dejstvo.

Ipak, u kliničkoj praksi, pokazalo se da samo nifedipin kratkog dejstva ima opasno negativno inotropno dejstvo, kao i kombinacija verapamila i diltiazema sa beta blokatorima. Amlodipin se može sa sigurnošću davati i bolesnicima sa hipertenzijom i zastojsnom srčanom insuficijencijom. Studija PRAISE 2 je pokazala da se amlodipin, za razliku od drugih antagonista kalcijuma, može davati u teškoj srčanoj insuficijenciji jer nije doveo do pogoršanja, iako nije smanjio ni mortalitet kod srčane insuficijencije neishemijske etiologije (33a).

Rezultati studija o povezanosti antagonista kalcijuma sa gastrointestinalnim krvarenjem i pojavom kancera raznih lokalizacija još uvek su kontroverzni.

Ono što je sa sigurnošću dokazano - što predstavlja glavni argument protiv korišćenja antagonista kalcijuma kratkog dejstva - je povećani rizik od nastanka infarkta miokarda kod bolesnika sa hipertenzijom koji su primali antagoniste kalcijuma kratkog dejstva. Isto tako, dokazana je povećana smrtnost kod bolesnika u neposrednom postinfarktnom periodu koji su primali visoke doze nifedipina kratkog dejstva. (34). Studije (HOT i STOP-2) sa antagonistima kalcijuma dugog dejstva nisu pokazale ovo pogubno dejstvo. Šta više antagonisti kalcijuma dugog dejstva imaju preventivno dejstvo (35,36) kod ovih bolesnika kao i ACE inhibitori (ali ne u toj meri).

S druge strane, neke studije (DAVIT II i Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial Research Group), su pokazale da davanje verapamila i diltiazema kratkog dejstva ne dovodi do povećana rizika od smrti kod bolesnika bez znakova srčane isnuficijencije (37, 37a).

Iz navedenog se može zaključiti da sa davanjem antagonista kalcijuma kratkog dejstva treba biti krajnje obazriv. Iako je moguće da neki pacijenti imaju korist od ovih lekova (bolesnici sa non-Q infarktom), oni se za sada ne preporučuju kao lekovi za rutinsku upotrebu.

Generalno, upotreba kalcijumskih antagonista u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti, posebno kod bolesnika sa disfunkcijom leve srčane komore i/ili znacima srčane isnuficijencije, ne preporučuje se jer mogu da štete. Jedino se amlodipin izuzima iz ove generalne preporuke.

Preporuke za antagoniste kalcijuma

Klasa I

1. Antagonisti kalcijuma dugog dejstva kao inicijalna terapija kod bolesnika sa SAP kada su beta blokatori kontraindikovani (nivo dokaza: B)
2. Antagonisti kalcijuma dugog dejstva kao dodatna terapija beta blokatorima kada beta blokatori nisu imali efekta kod pacijenata sa SAP. (nivo dokaza: B)
3. Antagonisti kalcijuma dugog dejstva kao supstituciona terapija za beta blokatore kada su beta blokatori imali izražena i neprihvatljiva neželjena dejstva kod pacijenata sa SAP. (nivo dokaza: C)
4. Kod pacijenata sa AKS (NAP) koji imaju stalne bolove kada su beta blokatori kontraindikovani ordinirati verapamil ili diltiazem kao inicijalnu terapiju ali u odsustvu disfunkcije LK ili ZSI. (nivo dokaza: B)
5. Antagonisti kalcijuma dugog dejstva kod vazospasticne angine. (nivo dokaza: B)

Klasa IIa

1. kod pacijenata sa AIM verapamil i diltiazem se mogu dati kada su beta blokatori neefikasni ili postoji kontraindikacija za njihovu primenu (bronhospazam) (nivo dokaza: C)
2. kod pacijenata sa AIM radi kontrole AF sa brzim ventrikularnim odgovorom u odsustvu ZSI, disfunkcije LK ili AV bloka.

3. dugodelujući kalcijumski antagonisti umesto beta blokatora kao inicijalna terapija SAP. (nivo dokaza: B)
4. nedihidropiridinski antagonisti kalcijuma, oralno i/ili i.v. kod bolesnika sa AKS (NAP) kao inicijalna terapija u odsustvu teske disfunkcije LK ili drugih kontraindikacija (nivo dokaza: B)
5. oralni dugodelujući dihidropiridinski antagonisti kalcijuma kod bolesnika sa AKS (NAP) u slucaju rekurentne ishemije i pored upotrebe beta blokatora i nitrata. (nivo dokaza: B)

Klasa IIb

1. Kod pacijenata sa subendokardnim IM može se dati diltiazem (bez SI ili disfunkcije LK). Terapiju treba otpočeti posle 24h od nastanka IM i davati je do 1 godine.
2. Dugodelujući nedihidropiridinski antagonisti kalcijumskih kanala umesto beta blokera kod bolesnika sa AKS (NAP). (nivo dokaza: B)
3. Dihidropiridinski antagonisti kalcijuma brzog delovanja zajedno sa beta blokatorima u AKS (NAP). (nivo dokaza: B)

Klasa III

1. Nifedipin kratkog dejstva je generalno kontraindikovano u rutinskom lečenju bolesnika sa IBS, narocito sa AKS (nivo dokaza: A)
2. Verapamil i diltiazem su kontraindikovani kod pacijenata koji imaju ZSI ili disfunkciju LK

7.1.9. Hormonska supstituciona terapija kod žena

M. Ostojić, B. Parapid

Iako nema velikih randomiziranih studija koje su ispitivale efekat hormonske supstitucione terapije u koronarnoj bolesti, negativni rezultati HERS II i Women's Health Initiative studija impliciraju da se ona ne primenjuje ni u sekundarnoj prevenciji (38, 39).

Preporuke za upotrebu hormonske supstitucione terapije kod žena:

Klasa I

Niko (nivo dokaza: A)

Klasa IIa

1. Kratkotrajna terapija kod žena kod kojih se valunzi ne mogu kontrolisati drugim merama (nivo dokaza: A)
2. Izrazito teška osteoporoza

Klasa IIb Umerena osteoporoza.

Klasa III Sve ostale.

7.1.10. Antioksidansi

S.Dimković

Uloga antioksidansa u sekundarnoj prevenciji IBS nije još uvek razjašnjena, a rezultati su kontroverzni. Do sada su rađene 4 studije o ulozi ovih supstanci na KV događaje kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca. Studije The Finnish ATBC Cancer Prevention Study (alfa tokoferol i beta karoten), HOPE studija (Vit E) i GISSI prevential trial (Vit E i riblje ulje) nisu pokazale da antioksidansi imaju povoljan efekat kod bolesnika sa IBS u smislu smanjenja morbiditeta, mortaliteta i KV smrti (40). Jedino je engleska studija CHAOS pokazala da Vit E signifikantno smanjuje nastanak nefatalnih infarkta, ali bez redukcije KV smrti (period istraživanja je bio kratak), kako u muškaraca, tako i u žena.(41).

Za ove preparate važe preporuke kao i u primarnoj prevenciji, odnosno nije dokazano njihovo povoljno dejstvo.

Na osnovu dostupnih studija za sada se ne preporučuju antioksidanti u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca.

Preporuke za davanje oralne antikoagulantne terapije kod bolesnika koji su preležali infarkt miokarda

Oralna antikoagulantna terapija

Nema mnogo randomizovanih studija o upotrebi antikoagulantne terapije kod bolesnika sa IBS. navedene su preporuke koje postoje u savremenoj literaturi.

Klasa I

1. Za sekundarnu prevenciju miokardnog infarkta kod postinfarktnih bolesnika koji ne mogu da uzimaju aspirin.
2. Bolesnici sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom.
3. Bolesnici sa trombom u levoj komori.

Klasa IIa

1. Bolesnici sa velikim segmentnim ispadima u kontraktilitetu (aneurizma) i lošom EF.
2. Bolesnici sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom.

Klasa IIb

1. Bolesnici sa lošom EF sa ili bez znakova srčane insuficijencije, ali bez aneurizme leve komore

7.1.10. Diuretici

S. Dimković

Studija RALES (42), prva je pokazala da je sa diureticima moguće smanjiti mortalitet među bolesnicima sa srčanom insuficijencijom ukoliko se u terapiju sa ACE inhibitorima, diureticima Henleove petlje i ev. digoksinom, doda i spironolakton. Ovaj lek ne deluje samo kao diuretik već, obzirom da se radi o antagonistu aldosterona, i kao modulator hormonskog odgovora. Inače, diuretici Henleove petlje su lekovi u sekundarnoj prevenciji za koje se nije dokazalo da smanjuju mortalitet, ali sigurno poboljšavaju kvalitet života i neophodni su da bi se bolesnik uveo u tzv. “suvo stanje” (euvolemiju), da bi mogla da se započne terapija sa beta blokatorima. Kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom koji su hipotenzivni pre uvođenja ACE inhibitora potrebno je na dan-dva obustaviti diuretik (17c).

Preporuke za upotrebu diuretika

Klasa I

Kongestivna srčana insuficijencija sa retencijom tečnosti.

Klasa IIa

Spironolakton kod bolesnika u NYHA IV Klasi sa očuvanom renalnom funkcijom i normalnim kalijumom.

7.1.11. Kombinovani alfa i beta blokatori

S. Dimković

Kombinovanim, alfa-1 i neselaktivnim beta blokatorima tj. karvedilolu pripala je slava da su jednu Klasičnu kontraindikaciju za njihovu primenu – srčanu insuficijenciju, pretvorili u svoju indiciju. Iako se danas smatra da kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom obavezno treba pokušati uvesti u terapiju beta blokator, da će on biti podnošljiv u 85% bolesnika, postoje indicije da kombinovani alfa 1 i beta blokatori imaju nešto povoljnije efekte nego izdvojeni selektivni ili neselektivni beta blokatori (17a, 17b, 17c) (videti str.175 za preporuke), ali pre donošenja definitivnog zaključka treba sačekati rezultate COMET studije.

7.1.12. Selektivni alfa 1 blokatori

S. Dimković

Obzirom da se kod hipertenzivnih bolesnika u ALLHAT studiji koji su bili na Doxasinu pojavila u većem procentu srčana insuficijencija, potreban je oprez sa ovim lekom kod onih koji imaju latentnu srčanu insuficijenciju. Danas se smatra da se oni mogu koristiti u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca kod bolesnika kod kojih je kontrolisan volumen tečnosti, a imaju indiciju naročito kod onih koji imaju istovremeno i hiperplaziju prostate (17c).

Literatura:

1. Rutherford JD. Chronic stable angina: Medical Management. In Fuster V, Ross R, Eric Topol(eds). Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Philadelphia, JB Lippincot, 1996. 1419-1932.
2. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic coronary artery Disease. In Heart Disease , A Textbook of Cardiovascular Medicine. Braunwald E, (ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997. 1289-1365.
3. Schafer AI, Aki NM, Levine GN. Hemostasis, thrombosis, Fibrinolysis and Cardiovascular Disease. In Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. Braunwald E, Zipes DP, Libby P,(eds). W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001. 2099-2132.
4. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 114:835-839.
5. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1995;308:81-106.
6. Joul-Moller S, Edvardson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340:1421-1425.
7. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. *N Eng J Med* 1989; 321: 129-135.
8. Harpaz D, Gottlieb S, Graff E et al. Effect of aspirin treatment on survival in non-insulin- diabetic-dependent patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Group. *Am J Med* 1998; 105: 494-497.
9. Tsuya T, Okada M , Horie H, Ishikawa K. Effect of dipyridamole at the usual oral dose on exercise-induced myocardial ischemia in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 66:275-278.
10. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events(CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
11. Hankey GJ, Sudlow CL, Dumbadin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000;
- 11a. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001; 345: 494-502.
12. van den Bos AA, Deckers JW, Heyndrickx GR et al. Safety and efficacy of recombinant hirudin(CGP 39 393) versus heparin in patients with stable angina pectoris undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 88: 2058-2066.
13. Warren SG, Brewer DL, Orgain ES. Long-term propranolol therapy for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1976; 37:420.
14. Kannan JP, Aroesty JM, Gersch BJ. Beta blockers in the management of stable angina pectoris. *UpToDate*, 9.2. 2001.
15. Depelshin P, Sobolski J, Jottrand M, Flanet C. Secondary prevention after myocardial infarction. Effects of beta blocking agents and calcium antagonists. *Cardiovasc Drug Ther* 1988;2:139.
16. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7):2135-2154.
17. Prida XE, Hill JA, Feldman RL. Systemic and coronary haemodynamic effects of combined alpha- and beta-adrenergic blockade(labetalol) in normtensive patients with stable angina pectoris and positive exercise stress responses. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1084-1088.
- 17a. Packer M, Colluci WS, Sackner-Bernstein JD. Double-blind , placebo controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure:The PRECISE Trial. *Circulation* 1996; 94:2793-2799.
- 17b. Dargie HJ et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357 (9266):1385-1390.
- 17c. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure (Committee on Management of Patients With Chronic Heart Failure). 2001. American College of Cardiology-www.acc.org /American Heart Association-www. Americanheart.org.
18. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Eng J Med* 1999; 341:410-418.
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The 4S . *Lancet* 1994; 1383-1389.
20. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 1349-1357.
21. Lewis SG, Sacks FM, Mitchell JS et al. Effects of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction. The Cholesterol and Recurrent Events(CARE) trail. *J Am Coll Cardiol* 1998; 140-146.

22. Pitt B, Wabers D, Brown WV et al. for Atorvastatin versus Revascularisation Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary heart disease. *N Eng J Med* 1999; 341: 70-76.
23. Serruys P. LIPS: Fluvastatin reduces events post-PCI. www.theheart.org/index.cfm?doc_id=29239
24. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Effects of ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J Med* 2000; 342:145-155.
- 24a. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al: Effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement Trial. *N. Engl J Med* 1992; 327: 669-667.
- 24b. The AIRE Study investigators: Effects of ramipril on mortality and morbidity of survival of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
- 24c. Ambrosini E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study investigators; The effects of ACE inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J med* 1995; 332: 80-85.
- 24d. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). 1999. Updated ACC/AHA AMI Guidelines. American College of Cardiology-www.acc.org /American Heart Association-www.Americanheart.org (Web Version).
- 24e Peters S et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type IIb/c lesions: the Val-PREST Trial. *J Invasive Cardiol* 2001; 13(2):93-97
25. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Eng J Med* 1998; 338:520.
26. Abrams J. Hemodynamic effects of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am Heart J* 1985; 110:216.
27. Brown BG, Bolson E, Petersen RB et al. The mechanisms of nitroglycerin action: Stenosis vasodilation as major component of the drug response. *Circulation* 1981; 64: 1089.
28. Kannam JP, Gersh BJ. Nitrates in the management of stable angina pectoris. *UpToDate*, 9.2. 2001.
29. Thadami U, Maranda CR, Amsterdam E et al. Lack of pharmacological tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbid-5-mononitrate. *Ann Intern Med* 1994; 120:353.
30. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on Management of Patients with Unstable Angina). 2002. American College of Cardiology-www.acc.org /American Heart Association-www.Americanheart.org. 1-95.
31. Kannam JP, Aroesty JM, Gersh BJ. K. Calcium channel blockers in the management of stable angina. *UpToDate*, 9.2. 2001.
32. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K et al. on the behalf of the IMAGE study group. Combination therapy with metoprolol nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:311.
33. Dunselman PHJM, van Kempen LHJ, Bouwens LHM et al. Value of the addition of amlodipine to atenolol in patients with angina pectoris despite adequate beta blockade. *Am J Cardiol* 1998; 81:128.
- 33a. Packer M. PRAISE 2 (Prospective Randomized Amlodipine Survival Study). Presented at the 49th American College of Cardiology Meetings. Anaheim, Ca, March 2000.
- 33b. Lichtlen PR, Hugenholz PG, Rafflenbeul W et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990;335:1109-13.
- 33c. Byington RP, Miller ME, Herrington D et al. Rationale, design and baseline characteristics of the prospective randomized evaluation of the vascular effects of Norvasc trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 1997;80:1087-90.
34. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-Related increase in Mortality in patients with coronary heart disease.
35. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) study patients characteristics. Randomization, risk profiles, and early blood pressure results. *Blood Press* 1994; 3: 322-327.
36. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients. Cardiovascular mortality and morbidity The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
37. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effects of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT-II). *Am J Cardiol* 1990; 66:779-785.
- 37a. The MDPIT research group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *NEJM* 1988;319:385-92
38. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease on postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280(7):605-613.
39. Psaty BM, Smith NL, Lemaitue RN et al. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incidence nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285:206.
40. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J Med* 2000;342:154

- 41 Tangney CC, Rosenson RS. Antioxidants in coronary heart disease : Vitamin E and beta carotene. UpToDate, vol. 9, No.2 ; 2001.
- 42 Pitt B. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure : rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). Eur Heart J 1995; 16 Suppl N: 107-110

7.2. Preporuke za reavskularizaciju miokarda perkutanom interventnom procedurama, ili hirurškom intervencijom

M.Ostojić, V.Vukčević

U posljednjih 10 godina sekundarna prevencija IBS perkutanom koronarnim procedurama i hirurškim metodama je pretepredla značajne promene kako u tehničkom tako i u suštinskom, biološkom, smislu. Perkutane koronarne intervencije su usavršene primenom sve novijih generacija balona i endovaskularnih proteza (stentova). Impregnacija endovaskularnih proteza koje služe kao platforma za lagano oslobađanje farmakološki aktivnih supstanci koje deluju na ćelijski ciklus u smislu blokiranja ekscesivne proliferacije intime, što je jedan od mehanizama restenoze, u RAVEL studiji je potpuno eliminisala ovu komplikaciju koja je inače bila Ahilova peta čitave metode. Godine pred nama će tek pokazati svu veličinu ovakvog pristupa u sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca.

Koronarna hirurgija je takođe napredovala u smislu dalje redukcije operativne smrtnosti i perioperativnih komplikacija, kao i prolongiranjem prohodnosti bajpas graftova sve širom primenom arterijskih umesto venskih premošćenja. Primena hirurgije na kucajućem srcu kao i minimalno invazivna hirurgija, proširile su indikaciono područje ovog vida terapije.

Ove intervencije spadaju u delokrug rada tercijarnih centara, te zato u ovim preporukama neće biti razmatrane

Apendix 1.

Lj.Denić

I20 Angina pectoris (stezanje u grudima)

- I20.0 Angina pectoris nonstabilis (neustaljeno stezanje u grudima)
- I20.1 Angina pectoris spastica verficata (utvrđeno stezanje u grudima)
- I20.8 Angina pectoris, foemae aliae (drugi oblici stezanja u grudima)
- I20.9 Angina pectoris nonspecificata (stezanje u grudima neoznaceno)
- I21 Akutni infarkt srca (Infarctum myocardi acutus)
- I21.0 Infarctus myocardii anterioris transmuralis acuta (akutni infarkt prednjeg zida)
- I21.1 Infarctus myocardi inferioris transmuralis acuta (akutni infarkt donjeg zida)
- I21.2 Infarctus myocardii transmuralis acuta, partium aliarum
(akutni infarkt u drugim delovima srca)
- I21.3 Infarctus myocardii transmuralis acutus sino loco specificata
(akutni infarkt neoznaceno delo srca)
- I21.4 Infarctus myocardii subendocardialis acutus (akutni infarkt srca ispod usrnice)
- I21.9 Infarctus myocardii acutus, nonspecificatus (akutni infarkt srca, neoznaceno)
- I22 Infarctus myocardii recidivus acutus (Ponovljen akutni infarkt srca)
- I22.0 Infarctus myocardii anterioris recidivus acutus
(ponovljen akutni infarkt prednjeg zida srca)
- I22.1 Infarctus myocardii inferioris recidivus acutus
(ponovljen akutni infarkt donjeg zida srca)
- I22.8 Infarctus myocardii acutus recidivus, partium aliarum
(ponovljen akutni infarkt drugih mesta srca)
- I22.9 Infarctus myocardii recidivus acutus, partis nonspecificatae
(ponovljen akutni infarkt neoznaceno mesto srca)
- I23 Complicatio acuta postinfarctum cordis acutum
(Akutna komplikacija posle akutnog infarkta srca)
- I23.0 Haemopericardium postinfarctum cordis acuta
(nakupljanje krvi u kesi srca posle akutnog infarkta srca)
- I23.0 Defectus septi atriorum post infarctum cordis acutum
(oštećenje pretkomorske pregrade posle akutnog infarkta srca)
- I23.2 Defectus septi ventriculorum post infarctum cordis acutum
(oštećenje komorske pregrade posle akutnog infarkta srca)
- I23.3 Ruptura cordis sine haemopericardio post infarctum cordis acutum
(prsnuće zida srca bez krvarenja posle akutnog infarkta srca)
- I23.4 Ruptura chordae tendineae post infarctum cordis acutum
(prsnuće vezivnih niti srca posle akutnog infarkta srca)
- I23.5 Ruptura musculorum papillarum post infarctum cordis acutum
(prsnuće bradavičastih mišića posle akutnog infarkta srca)
- I23.6 Thrombosis atrii, auriculae et ventriculi cordis posle akutnog infarkta srca
(zgrušavanje krvi u pretkomori, ušastom nastavku i komori srca posle akutnog infarkta srca)
- I23.8 Complicatio acuta post infarctum cordis acutum alia
(druga akutna komplikacija akutnog infarkta srca)

I24 Morbi cordis ischaemici acuti alli (Druge akutne ishemijske bolesti srca)

- I24.0 Thrombosis coronaria sine infarctu myocardii
(zgrušavanje krvi u arterijama srca bez infarkta mišića srca)
- I24.1 Status post infarctum myocardii (stanje posle infarkta mišića srca)
- I24.8 Morbus cordis ischaemicus acutus, formae aliae
(drugi oblici ishemijske bolesti srca)
- I24.9 Morbus cordis ischaemicus acutus, non specificatus
(akutna ishemijska bolest srca, neoznačena)

I25 Morbus cordis ischaemicus chronicus (hronična ishemijska bolest srca)

- I25.0 Atherosclerosis cardiovascularis (ateroskleroza krvnih sudova srca)
- I25.1 Morbus cordis atheroscleroticus (aterosklerotična bolest srca)
- I25.2 Infarctus miocardi antea (raniji infarkt mišića srca)
- I25.3 Aneurisma cordis (ograničeno proširenje zida srca)
- I25.4 Aneurisma arteriae coronariae (ograničeno proširenje arterija srca)
- I25.5 Cardiomyopathia ischaemica (ishemijsko oboljenje mišića srca)
- I25.6 Ischaemia myocardii asymptomatica (asimptomatska ishemijska bolest srca)
- I25.8 Morbus cordis ischaemicus chronicus, formae aliae
(drugi oblici hronične ishemijske bolesti srca)
- I25.9 Morbus cordis ischaemicus chronicus, non specificatus
(hronična ishemijska bolest srca, neoznačena)

Apendiks 2.*I.Gajić***Preporuke za pravilnu ishranu**

U toku dana treba imati što više malih obroka, najmanje 3, poželjno 5

U toku dana u ishrani treba da budu zastupljene namirnice iz svih grupa:

1. Žito i proizvodi od žita i brašna

Treba jesti što raznovrsnije namirnice iz ove grupe, prednost uvek treba dati integralnim vrstama žitarica (crnom brašnu, proizvodima od crnog brašna, pahuljicama i sl.). Dnevno treba jesti najmanje tri porcije namirnica iz ove grupe. Testenine koje takođe pripadaju ovoj grupi mogu se jesti do četiri puta nedeljno (po jednu osrednju porciju).

2. Povrće

Treba jesti što raznovrsnije vrste povrća, a posebno ono koje se može jesti u sirovom stanju. Dnevno treba konzumirati najmanje 300 grama povrća (bez krompira i pasulja), a poželjne su i veće količine ovih namirnica, posebno salata. Povrće iz grupe mahunarki ne treba jesti više od jednom dnevno.

3. Voće

Treba jesti što raznovrsnije voće. Voće treba jesti tri puta dnevno, a prednost dati voću koje se jede u sirovom stanju. Dnevno se može pojesti tri komada voća ili tri porcije (šolje) sitnijeg voća. Suvo voće se takođe može jesti svaki dan ali ne u količini koja je veća od 30 grama.

4. Semenke

Treba jesti što raznovrsnije semenke voća i povrća. Prednost uvek treba dati neprženom i nesoljenom semenju.

5. Mleko i mlečni proizvodi

Mleko i mlečne proizvode treba jesti dva do tri puta dnevno po jednu šolju ili porciju. Prednost uvek treba dati mlečnim napicima sa što manjim sadržajem masti, kao i proizvodima načinjenim od ovakvog mleka. Ako su u pitanju mleko i mlečni napici porcija iznosi jednu šolju, ako su u pitanju beli sirevi porcija je pola šolje, a ako se jedu tvrdi sirevi (kačkavalji) porcija ne treba da bude veća od 30 grama na dan. Uvek kada je moguće izbegavati proizvode sa više od 4% masti.

6. Meso i proizvodi od mesa

Namirnice iz ove grupe dovoljno je jesti jednom dnevno u količini od 90-120 grama. Ukoliko se u toku dana jedu mlečni proizvodi ili jaja meso se ne mora jesti. Prednost uvek treba dati mršavom mesu, belom mesu bez kože i ribi. Ribu treba jesti najmanje dva puta nedeljno. Treba izbegavati sve vrste proizvoda od mesa, naročito ako su masni i slani.

7. Jaja

Treba izbegavati više od 2-3 cela jaja nedeljno. Belance se može jesti i češće

8. Masti i ulja

Prednost uvek treba dati biljnim uljima i margarinu. Dovoljno je konzumirati jednu do dve kašike ovih namirnica dnevno (u zavisnosti od fizičke aktivnosti). Najbolje je koristiti sveža ulja, a izbegavati prženje masti i ulja.

9. Šećerni koncentрати

Izbegavati veće količine ovih namirnica. Prednost u odnosu na druge slatkiše treba dati medu i proizvodima od voća (pekmezi) načinjenim bez dodatka šećera.

Apendiks 3.

Spisak ustanova koje se bave lečenjem faktora rizika za ishemijsku bolest srca

Gojaznost i bolesti nepravilne ishrane:

Beograd	Institut za higijenu i medicinsku ekologiju	Pasterova 2.
	Savetovalište za dijetetiku	
	Institut za zaštitu zdravlja Srbije	Dr Subotića 5.
	Savetovalište za dijetetiku	
	KBC Zemun	Vukova 9, Zemun
	Klinika za endokrinologiju	
	Dom zdravlja Novi Beograd	
	Savetovalište za dijetetiku	
	KC Srbije	Dr Subotića 13.
	Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma	
	VMA	Crnotravska 17.
	Klinika za endokrinologiju	
	KBC Zvezdara	Dimitrija Tucovića 161.
	Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma	
Kragujevac	KBC Dr Dragiša Mišović	Heroja Milana Tepića 1.
	Odeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma	
Niš	Institut za zaštitu zdravlja	Braće Tasković 50.
	Sektor za higijenu i zaštitu životne i radne sredine	
	Dom zdravlja Niš	Vojvode Tankosić 50.
	OJ za preventivnu zdravstvenu zaštitu	
	Higijensko-epidemiološko odeljenje	
	KC Niš	Braće Tasković 48.
	Klinika za endokrinologiju	
Novi Sad	Institut za interne bolesti	Hajduk Veljkova 1-3.
	Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma	
	Institut za zaštitu zdravlja	Futoški put 121.
	Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta	Hajduk Veljkova 2.
Subotica	Zavod za zaštitu zdravlja	Zmaj Jovina 30.
Zlatibor	Institut za štitnu žlezdu i bolesti metabolizma "Čigota"	Zlatibor
Podgorica	KC Crne Gore	Kruševac bb.
	Klinika za endokrinologiju	

Appendix 4 Kardiovaskularni lekovi registrovani u Jugoslaviji koji se primenjuju u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti ^[1,2]

A.Ristić, S.Rajković

AMIODARON						
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Ciljna Doza u HTA	Ciljna Doza u AP	Ciljna Doza u SI	Komentar
Amiodaron	Amiodaron® Sedacorn®	3 x 200 mg prvih 7 dana	-	Doza održavanja 1-2 x 200 mg Opres zbog mogućih značajnih neželjenih dejstava (kornealni depoziti, hipertireoza, intersiticijalni pneumonitis, fotosenzitivnost, oštećenje jetre)		
ALFA/BETA NESELEKTIVNI ADRENERGIČKI BLOKATORI						
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Ciljna Doza u HTA	Ciljna Doza u AP	Ciljna Doza u SI	Komentar
Carvedilol	Karvileks® Dilatrend®	3.125 mg,	6,25-25 mg, 2x dnevno	25 mg, 2x dnevno	6,25-25 mg, 2x dnevno	Uzima se uz hranu. Ne prekidati naglo.
BLOKATORI BETA - ADRENERGIČKIH RECEPTORA						
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Ciljna Doza u HTA	Ciljna Doza u AP	Ciljna Doza u SI	Komentar
Atenolol	Atenolol® Panapres® Prinorm® Tenormin®	50 mg, 1 x dnevno	50-200 mg, 1 x dnevno	50-200 mg, 1 x dnevno	50-200 mg, 1 x dnevno	Beta 1 selektivan
Betaxolol	Lokren®	10 mg, 1x dnevno	10-40 mg, 1x dnevno	-	-	Beta 1 selektivan
Bisoprolol	Concor®	2.5-5 mg, 1x dnevno	2.5-20 mg, 1x dnevno	-	2.5-10 mg, 1 x dnevno	Beta 1 selektivan
Metoprolol	Betaloc® Presolol® Metoprolol®	50 mg, 2x dnevno	100-450 mg/dan u podeljenim dozama	100-400 mg/dan u podeljenim dozama		Maksimalni efekat kroz 7 dana
Nebivolol	Nebiler®	2.5 mg	5 mg	-	-	Beta 1 selektivan
Propranolol	Inderal®, Propranolol®	40 mg, 2x dnevno	120-240 mg/dan u podeljenim dozama	30-320 mg/dan u podeljenim dozama	-	Neselektivan
Sotalol	Gilucor mite	160-320 mg/dan	-	-	-	Neselektivan

INHIBITORI ANGIOTENZIN-KONVERTUJUĆEG ENZIMA (ACE)*						
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Ciljna Doza u HTA	Ciljna Doza u AP	Ciljna Doza u SI	Komentar
Captopril	Alkaptil® Eukaptil® Kaptopril® Katopil® Zorkaptil®	25 mg, 2 – 3 x dnevno	25-150 mg, 2-3x dnevno	-	150 mg	
Cilazapril	Prilazid® Prilazid-plus® Inhibace® Inhibace-plus®	1.25	1,25-10 mg, 1-2x dnevno	-	5 mg	
Enalapril	Enalapril® Prilenap® Renitec®	5 mg, 1 x dnevno	10-40 mg, 1x dnevno ili u podeljenim dozama	-	20 mg	
Fosinopril	Monopril®	10 mg 1 x dnevno	20-40 mg, 1x dnevno	-	20 mg	ACE inhibitor 1. izbora u bubrežnoj insuficijenciji jer ima hepatičku eliminaciju
Lisinopril	Loril® Prinivil®	10 mg 1 x dnevno	5-40 mg, 1x dnevno	-	20 mg	
Quinapril	Hemokvin® Hemokvin plus®	10-20 mg, 1-2 x dnevno	20-80 mg, 1x dnevno ili u podeljenim dozama	-	40 mg	
Ramipril	Tritace® Tritace plus®	1.25 mg, 1-2x dnevno	2.5-20 mg, 1-2x dnevno	-	10 mg	

- - kontraindikovani u angioedemu, trudnoći, dojenju, umerenoj i teškoj aortnoj stenozu, obostranoj renovaskularnoj bolesti

ANTAGONISTI ANGIOTENSIN II RECEPTORA				
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Ciljna Doza u HTA	Komentar
Candesartan	Atacand®	16 mg, 1 x dnevno	8-32 mg/dan, 1 x dnevno ili u podeljenim dozama	
Losartan	Cozaar®	50 mg, 1 x dnevno	25-100 mg, 1 x dnevno	
Valsartan	Diovan® Co-Diovan®	80 mg, 1 x dnevno	80-320 mg, 1 x dnevno	

ANTIADRENERGIČKI AGENSI					
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Ciljna Doza Leka u HTA	Komentar	
Doxazosin	Alphapres® Cardura®	1 mg, 1 x dnevno	1-16 mg, 1x dnevno	Prva doza leka može izazvati značajnu hipotenziju.	
Methyldopa	Aldomet® Methyldopa® Metildopa®	250 mg, 2-3x dnevno	500-2000 mg/dan u podeljenim dozama	Izaziva pozitivan direktan Coombsov test u 10-20% bolesnika.	
Prazosin	Minipress®	1 mg, 2-3x dnevno	6-15 mg/dan u podeljenim dozama	Prva doza leka može izazvati značajnu hipotenziju.	
Reserpine	Acenosin®	0.5 mg, 1 x dnevno	0.1-0.25 mg, 1x dnevno 2 nedelje, a onda smanjiti dozu	Izbegavati kod bolesnika sa depresijom.	
ANTAGONISTI KALCIJUMA					
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Ciljna Doza Leka u HTA	Ciljna Doza Leka u AP	Komentar
Amlodipine	Amlopin® Alopres® Norvasc®	5 mg, 1 x dnevno	2,5-10 mg, 1 x dnevno	2,5-10 mg, 1 x dnevno	Mogu se uzimati sa ili bez hrane. Izbegavati proizvode od grejpfruta.
Diltiazem	Aldizem® Cortiazem R® Tilzem®	60-120 mg, 2 x dnevno	120-480 mg (ukupna dnevna doza)	120-360 mg (ukupna dnevna doza)	Treba ih uzimati na prazan stomak.
Felodipine	Plendil®	5 mg, 1 x dnevno	2,5-10 mg, 1 x dnevno	5-10 mg, 1 x dnevno	Ne lomiti, niti žvakati tablete. Izbegavati proizvode od grejpfruta.
Nifedipine	Nifelat® Nifedipin®	10 mg, 2 x dnevno	20-80 mg, 2 x dnevno	20-40 mg, 2-3x dnevno	Izbegavati proizvode od grejpfruta.
Nisoldipine	Nizoldin®	20 mg, 1 x dnevno	20-60 mg, 1 x dnevno	20-60 mg, 1 x dnevno	Izbegavati uz vrlo masne obroke i proizvode od grejpfruta.
Verapamil	Isopamil® Isoptin® Verapamil®	80 mg, 2 x dnevno	120-360 mg (ukupna dnevna doza)	-	Uzeti lek uz obrok. Izbegavati proizvode od grejpfruta.

NITRATI					
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Maksimalna Doza Leka	Komentar	
Gliceril trinitrat	Nitroglicerin® Nirmin® Nitro-Dur® Nitro Farm Retard®	0,5 mg	1.5 mg		
Isosorbid 5-mononitrat	Izomonit® Monizol® Monosan® Mono Mack Depot®	2 x 10 mg	120 mg, podeljeno u 2-3 doze	Neophodan je terapijski prozor od 12h u toku dana radi smanjenja tolerancije	
Isosorbid dinitrat	Cornilat® Difutrat® Isosrbid retard®	20 mg	20-80mg		
Pentaeritrit tetranitrat	Dilcoran 80® Lentonitrat® Lentrat 50®	2 x 50 mg 2 x 80 mg	2 x 160 mg		
Molsidomin (NO donor)	Lopion® Lopion forte® Lopion retard® Molicor®	2-3 x 1-2 mg	2 x 16 mg	Uzima se posle jela	
DIURETICI					
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Ciljna Doza u HTA	Ciljna Doza u SI	Komentar
Amiloride	Hemopres® Lometazid®	5 mg, 1x dnevno	5-20 mg, 1 x dnevno	10 mg, 1x dnevno	
Furosemide	Lasix® Edemid® Edemid-Forte®	40 mg, 2x dnevno	40 mg, 2 x dnevno	40-500 mg	
Bumetanid	Bumenid® Bumetanid® Yurinex®	0,5-2 mg	-	0,5-10 mg	
Hydrochlorothiazide	Monozid® Co-Diovan® Co-Renitec® Hemokvin plus® Hemopres® Inhibace plus® Prilazid plus® Tritace plus®	12.5 mg, 1x dnevno	25-100 mg, 1x dnevno	25-100 mg, 1x dnevno	

Indapamide	Arifon® Indapamid® Lescoprid®	1.25 mg, 1x dnevno	1.25-5 mg, 1 x dnevno	-	
Spironolactone	Aldactone® Spironolactone®	25 mg/dan	50-400 mg/dan u pojedinačnoj ili podeljenim dozama	25-100 mg, 1 x dnevno	Diuretik koji štedi kalijum
KARDIOTONICI					
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Doza Održavanja	Komentar	
Digoxin	Digoxin® Dilacor®	0,75-1,5 mg (10-15 microg/kg)	0,125-0,5 mg	Izražena kongestivna SI, atrijalna fibrilacija.	
Lanatozid C	Cedigalan®	1,5-2 mg/dan u 3 doze	0,25-1,5 mg, u 2-3 doze	“	
Metildigoxin	Dimekor®	3 x 0,2 mg tokom 2-4 dana	0,1-0,3 mg, dnevno u 1-2 doze	“	
ANTIAGREGACIONI LEKOVI					
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Doza Održavanja	Komentar	
Acetilsalicilna kiselina	Aspirin® Andol® Anbol® Corass® Midol®	75-325 mg	75-250 mg		
Clopidogrel	Plavix®	4x75 mg	2x75 mg	“ADP inhibitor” sa 10x manjom incidencom trombocitopenije od tiklopidina	
Ticlopidin	Ticlodix®	2x250 mg	2x250 mg		
STATINI					
Lek	Zaštićeno Ime	Početna Doza Leka	Ciljna Doza Leka	Komentar	
Atorvastatin	Sortis®	10 mg	10–80 mg	Kontrolisati ALT, AST (prekinuti, ako su >3x povišeni), CK (prekinuti, ako je >10x povišen)	
Fluvastatin	Lescol®	20 mg	20-40 mg	“	
Lovastatin	Hipolip®	20 mg	20-80 mg	“	
Lovastatin	Mevacor®	20 mg	20-80 mg	“	
Pravastatin-Na	Lipostat®	10 mg	10-40 mg	“	
Simvastatin	Zocor®	10 mg	10-80 mg	“	

LEKOVI ZA ODVIKAVANJE OD PUŠENJA				
Lek	Zaščičeno Ime	Početna Doza Leka	Ciljna Doza Leka	Komentar
Bupropion hidrohlorid	Zyban®	1 x 150 mg 3 dana	2 x 150 mg 8 nedelja	Kontraindikovan kod febrilnih konvulzija, epilepsije, istovremene primene inhibitora MAO, tumora CNS-a, bulimije, bulimije, anoreksije.
-	Nicorette®	-	-	Gume za žvakanje: 2 – 4 mg (1 žvaka kada se oseti potreba za cigaretama). Transdremalni flaster: 5, 10, 15mg nikotina (nosi se 24h).
LEKOVI PROTIV GOJAZNOSTI				
Lek	Zaščičeno Ime	Početna Doza Leka	Ciljna Doza Leka	Komentar
Orlistat	Xenical®	120 mg	3 x 120 mg uz obroke ili 1h posle glavnih obroka	“

Literatura

1. DRUGDEX System. Hutchison TA, Shahan DR, Anderson ML(eds). MICROMEDEX Inc., Englewood, Colo
2. Drug Facts and Comparisons. Hebel SK, Katstrup EK(eds). St. Louis, 2001
3. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157:2413-2446. NIH Publication No. 98-4080.
4. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology, Dec 2001 issue. Circulation, December 11, 2001 issue
5. APhA Drug Treatment Protocol: Management of Chronic Systolic Heart Failure,
6. J Am Pharm Assoc 41(5):672-681, 2001.
7. Hui K.K.et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal functions. Clin Pharmacol Ther 1991; 49:457-467.
8. Ondetti MA. Structural relationships of angiotensin converting-enzyme inhibitors to pharmacologic activity. Circulation 1988 Jun;77(6 Pt 2):I74-8
9. Ondetti MA. Angiotensin converting enzyme inhibitors. An overview. Hypertension 1991 Nov;18(5 Suppl):III134-5.
10. Jorenby DE, Leishchow SJ, Nides MA, et al: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 340:685-691, 1999
11. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, et al: A comparison of sustained release bupropion and placebo. N Engl J Med 337:1195-1202, 1997
12. Prochazka AV. New developments in smoking cessation. Chest 2000; 117:169S–175S
13. Ferry LH, Robbins AS, Scariati PD, et al. Enhancement of smoking cessation using the antidepressant bupropion hydrochloride. Circulation 1992; 86(4 suppl 1):I-671
14. Ferry LH, Burchette RG. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non depressed smokers J Addict Dis 1994; 13:294
15. .Gonzales DH, Nides MA, Ferry LH, et al. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized placebo-controlled study. Clin Pharmacol Ther 2001; 69:438–444.
16. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Lancet 1998; 352: 167-72
17. Rössner S, Sjöström L, Naack R, et al. Obes Res 2000; 8: 49-61
18. Davidson MH, Hauptman J, Digirolamo M, et al. JAMA 1999; 281: 235-42
19. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, et al. Diabetes Care 2002; 25: 1033-41

20. Milles JM, Leiter I, Hollander P, et al. Diabetes Care 2002; 25: 1123-8
21. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Diabetes Care 1998; 21: 1288-94
22. Sharma AM, Golay A. J Hypertension in Press
23. Muis E, Kolanowski J, Sceen A, et al. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1713-21
24. American Diabetes Association, NIDDK, Diabetes Care 2002; 25(4): 742-749
25. Diabetes Prevention Program (DPR) Research Group, Incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403
26. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. N Engl J Med 2001; 344(18): 1343-1350
27. Sjöström L, Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin M. ICO 2002.

Apendiks 5.

I. Gajić

Dijeta za hipertrigliceridemiju

Opšta uputstva

1. Neophodno je da se **doživotno** pridržavate uputstva za ishranu.
2. Uspeh lečenja **prvenstveno** zavisi od pravilne ishrane.
3. Telesnu masu treba da održavate u normalnim granicama (od telesne visine u cm oduzmete 100). Za količinski unos hrane konsultujte svog lekara.
4. Važite se najmanje jedanput u dve ili tri nedelje.
5. Svakodnevno se bavite telesnom aktivnošću (brzi hod 3-4 km, trčanje, plivanje, vožnja bicikla, jutarnja gimnastika i sl.).
6. Alkohol i pušenje nisu dozvoljeni. Smanjite unos kuhinjske soli.
7. Hranu pripremajte isključivo na ulju. Povrće skuvajte i dodajte ulje na kraju kuvanja. Jednom upotrebljeno ulje ne sme se ponovo koristiti za pripremanje hrane.
8. Preporučuju se manje količine mesa, a dva puta nedeljno obrok zamenite morskom ribom. Jednu količinu mesa (otprilike jednu petinu) zamenite sojom.
9. Povećajte unos dijetnih vlakana (hleb od neprosejanog brašna, mekinje, cele jabuke, pasulj, grašak, neljušteni pirinač, kelj, krastavac, celer).
10. Najbolje je da se naviknete na nezaslađenu hranu ili je zasladite saharinom ili drugim veštačkim sredstvom.
11. Jedite što više raznovrsne sveže salate s malo ulja ili bez njega.

vrsta hrane	dopušteno	zabranjeno
mleko i mlečni proizvodi	obrano mleko, jogurt, sveži kravljji sir, kiselo kravljje mleko	maslac, punomasno mleko, pavlaka, kajmak, punomasni sirevi, šlag
meso i mesne prerađevine	meso živine, bez kože, riba, posebno plava morska, junetina, govedina, teletina, kuvana janjetina, divljač, sardine iz ulja, ali ocedene, jaja, 1-3 nedeljno, a belanaca i više	masno, posebno svinjsko meso, mozak, jetra, paštete, sve prerađevine od svinjskog mesa (šunka, čvarci, slanina, kobasice i sl.)
masnoće	biljna ulja (od suncokreta, kukuruznih klica i soje), maslinovo ulje	svinjska mast, maslac, loj, margarin
povrće	sveži i kiseli kupus, kelj, blitva, karfiol, keleraba, tikvice, grašak, špinat, boranija, bob, šparoge, poriluk, crveni i beli luk, cvekla, rajčice, paprika, krastavci, zelena salata, radič, matovilac, šargarepa	krompir, pirinač i testeninu jedite najviše 2-3 puta nedeljno u manjim količinama; tada uz obroke ne jedite hleb
voće	jabuke, višnje, kruške, šljive, grejp, mandarine, maline, kupine, ribizle, borovnice, limun, jagode	grožđe, suvo grožđe, banane, dinje, lubenice, smokve, sušeno i kandirano voće, lešnjaci, datulje, trešnje, orasi, bademi, sve vrste kompota sa šećerom, slatko i tropsko voće
pića	crna kafa i čaj s veštačkim zaslađivačem ili bez šećera, mineralna voda, svi voćni sokovi kojima je naznačeno da su bez šećera	svi sokovi s dodatkom šećera, sva alkoholna pića: vino, pivo, žestoka pića, likeri, koka kola i slični napici, kakao i čokolada
hleb i pecivo	crni hleb, hleb sa celim zrnima, graham, ali najviše 2 kriške dnevno ili 2 manja peciva; ako obrok sadrži krompir, pirinač ili testeninu, ne jedite hleb	beli hleb i pecivo, lisnato testo, čips, smoki, štapići, krompirovo testo na bilo koji način
slatkiši	marmelada za dijabetičare u manjim količinama	kolači bilo koje vrste, torte, keksi, čokolada, bomboni bilo koje vrste, med i šećer u bilo kojem obliku, sladoled, palačinke, uštipci, itd.
začini	so, biber, senf, sirće, kim, timijan, bosiljak, origano i sve ostale začinske biljke	

Dijeta za hiperholesterolemiju i hipertrigliceridemiju

Opšta uputstva

1. Neophodno je da se doživotno pridržavate uputstva za ishranu.
2. Uspeh lečenja prvenstveno zavisi od pravilne ishrane.
3. Telesnu masu treba da održavate u normalnim granicama (od telesne visine u cm oduzmite 100). Za količinski unos hrane konsultujte svog lekara.
4. Važite se najmanje jedanput u 2 ili 3 nedelje.
5. Svakodnevno se bavite telesnom aktivnošću (brzi hod 3-4km, trčanje, plivanje, vožnja bicikla, jutarnja gimnastika i sl.).
6. Alkohol i pušenja nisu dozvoljeni. Smanjite unos kuhinjske soli.
7. Hranu pripremajte isključivo na ulju. Povrće skuvajte i dodajte ulje na kraju kuvanja. Jednom upotrebljeno ulje ne sme se ponovo koristiti za pripremanje hrane.
8. Preporučuju se manje količine mesa, a 2 puta nedeljno obrok zamenite morskom ribom. Jednu količinu mesa (otprilike jednu petinu) zamenite sojom.
9. Povećajte unos dijetnih vlakana (hleb od neprosejanog brašna, mekinje, cele jabuke, pasulj, grašak, neljušteni pirinač, kelj, krastavac, celer).
10. Najbolje je da se naviknete na nezasađenu hranu ili je zasladite saharinom ili drugim veštačkim sredstvom.
11. Jedite što više raznovrsne sveže salate s malo ulja ili bez njega.

vrsta hrane	dopušteno	Zabranjeno
mleko i mlečni proizvodi	obrano mleko, jogurt, kiselo kravlje mleko, posni sirevi (sveži kravlji sir), sve u malim količinama	punomasno mleko, ovčje kiselo mleko, pavlaka, punomasni sirevi, kajmak, maslac, margarin, šlag
meso i mesne prerađevine	meso živine, bez kože, osim patke i guske, riba, posebno plava morska, junetina, govedina, teletina, kuvana jagnjetina, divljač, sardine iz ulja, ali ocedene; belance	masno, posebno svinjsko meso, masnija govedina, sve iznutrice, sve prerađevine od svinjskog mesa (šunka, slanina, čvarci, kobasice, salama, mesni doručak i sl.); žumance
masnoće	biljna ulja (od suncokreta, kukuruznih klica i soje), maslinovo ulje	svinjska mast, maslac, margarin, loj
povrće	sve vrste povrća, pripremljene bez masnoća, sve salate	avokado; krompir, pirinač i testeninu jedite najviše 2-3 puta nedeljno u manjim količinama; tada uz obroke ne jedite hleb
voće	jabuke, trešnje, višnje, kruške, šljive, grejp, mandarine, maline, kupine, ribizle, borovnice, limun, jagode	orasi, lešnici, bademi, urme, suvo grožđe, banane, dinje, lubenice, sušeno i kandirano voće, kokosov orah, sve vrste kompota sa šećerom i slatko tropsko voće
pića	crna kafa i čaj s veštačkim zaslađivačem ili bez šećera, mineralna voda, svi voćni sokovi koji su bez šećera	svi sokovi s dodatkom šećera, sva alkoholna pića (vino, pivo, žestoka pića, likeri), koka-kola i slični napici, kako i čokolada
hleb i pecivo	crni hleb, polubeli, hleb sa celim zrnima, graham, ali najviše 2 kriške dnevno ili 2 manja peciva, zobene pahuljice i druge žitarice; ako obrok sadrži neljušteni pirinač ili testeninu, ne jedite hleb	beli hleb i pecivo, lisnato testo, masleno testo, čips, smoki, štapići, kombinovano testo pripremljeno na bilo koji način
slatkiši	marmelade za dijabetičare u manjim količinama	kolači bilo koje rste, torte, keksi, čokolada, bomboni, med i šećer u bilo kojem obliku, sladoled, palačinke, uštipci i slično
začini	so, biber, senf, sirće, kim, timijan, bosiljak, origano i sve ostale začinske biljke	majonez

Izbor namirnica u okviru dijete za sniženje nivoa lipida u krvi (adaptirano i modifikovano iz knjige “Internacionalna Komisija za prevenciju koronarne bolesti”

1. “Namirnice koje se preporučuju” imaju snižen sadržaj masti i povišen sadržaj fluora. Trebalo bi ih redovno koristiti u ishrani. Izuzetak su biljna ulja i koštunjavi plodovi, koji se preporučuju zbog svog poželjnog sastava u pogledu masnih kiselina, ali ih zbog visoke energetske vrednosti treba koristiti umereno.

2. “Namirnice koje treba koristiti umereno” sadrže nezasićene masti ili manje količine zasićenih masti. Pošto dijeta treba da sadrži malu količinu masnoća, ove namirnice treba koristiti u umerenim količinama.

3. “Namirnice koje se samo izuzetno koriste” sadrže visok udeo zasićenih ili hidrogenizovanih masnoća i/ili holesterola, ili šećera i stoga ih treba izbegavati.

	Preporučuje se	Koristiti umereno	Koristiti samo izuzetno
Žitarice	Integralni hleb, pahuljice, ovsena kaša, integralna testenina i pirinač, integralne žitarice	Glazirani pirinač i testenina od belog brašna	Kroasani, buter kifle, lisnata testa
Mlečni proizvodi	Obrano mleko, sirevi sa malim procentom masnoće npr. posni, mladi beli sir, jogurt sa malim procentom masti, belance, zamene za jaje	Poluobrano mleko, sirevi sa smanjenim sadržajem masti npr. kamamber, ajdamer, rikota, feta; jogurt sa malim procentom masti; dva cela jaja nedeljno	Punomasno mleko, kondenzovano mleko, pavlaka, veštačka mleka, punomasni sirevi npr. gauda, brie; punomasni jogurt
Supe	Supe od povrća	/	Krem supe, supe sa zaprškom
Riba	Sva bela riba (na žaru, dimljena); izbegavati kožu (npr. na sardinama)	Riba pržena u odgovarajućem ulju	Sirova, riba pržena u nepoznatom ili neodgovarajućem ulju ili na masti
Morski plodovi	Skoljke	Jastog, škampi, račići	/
Meso	Ĵuretina, piletina, teletina, zečetina, mlada jagnjetina. Nemasna govedina, šunka, slanina, jagnjetina (jednom do dva puta nedeljno). Teleća ili pileća kobasica; džigerica dva puta mesečno	Pačetina, guščetina, sva vidljivo masna mesa, kobasice, salame, pite sa mesom, paštete, iznutrice	/
Masti	Polinezasićena ulja tj. suncokretovo, kukuruzno, orahovo; mononezasićena ulja (maslinovo); “soft” (nehidrogenizovani) margarini bogati u mono- ili polinezasićenim uljima, namazi sa malim sadržajem masti	/	Buter, mast, palmino ulje, tvrdi margarini, hidrogenizovane masti
Voće i povrće	Svo sveže i zamrznuto povrće sa naglaskom na mahunarke: pasulj, sušeni pasulj, sočivo, leblebija, sladak kukuruz, baren ili krompir pečen u ljusci, svo sveže ili suvo voće, konzervisano voće (nezaslađeno)	Prženi ili pečeni krompir skuvan u dozvoljenim uljima	Prženi ili pečeni krompir, povrće ili pirinač prženi u nepoznatom ili neodgovarajućem ulju ili na masti, čips, slano konzervisano povrće

Slatkiši (deserti)	Sorbe, žele, pudinzi pripremljeni sa obranim mlekom, voćna salata	/	Sladoled, pudinzi, knedle, sosovi sa pavlakom ili buterom
Pečena hrana	/	Peciva, keks pripremljen sa nezasićenim margarinom ili uljem	Komercijalna peciva, keks, pite, grickalice, pudinzi
Konditorski proizvodi	Nugat, kuvani slatkiši	Marcipan, alva	^okolada, tofe bombone, štangle sa kokosom
Koštunjavo voće	Orah, badem, kesten	Indijski orah, kikiriki, pistaći	Kokos, slani koštunjavi plodovi
Napici	čaj, filter ili instant kafa, voda, bezalkoholna pića bez kalorija	Alkoholna pića, niskokalorična čokoladna pića	čokoladni napici, irska kafa, kuvana kafa, uobičajena bezalkoholna pića
Prelive, začini	Biber, senf, začinsko bilje	Niskokalorijski prelive za salate	Dodata so, prelive za salate, pavlaka, majonez

Apendiks 6. Preporuke za izvođenje dijagnostičko-prognostičkih testova kod bolesnika u riziku za, sa sumnjivom ili postojećom ishemijskom bolešću srca (IBS)

M.Ostojić, V.Vukčević

Anamneza Fiz. pregled	EKG u miru		Lab (šećer, lipidi)		Biotični markeri		Rtg građn koša		Eho miru		Stres EKG		Stres Eho		Holter EKG		Radionuklidi Metode		Koronarna angiograf	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K									
Faktori rizika, bez angine 1. rizik <20% (ESC tabela) 2. rizik >20%	I IIa	I IIb	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II
Supozitivna stabilna angina 3. mala pre-test ver. (Bayes) 4. umerena verovatnoća 5. velika verovatnoća	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II
Stabilna angina 7. bez prethodnog IM 8. sa prethodnim IM 9. Prinzmetal-ova angina	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II
Nestabilna angina 10. bez prethodnog IM 11. sa prethodnim IM	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II
Non-Q IM 12. bez prethodnog IM 13. sa prethodnim IM	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II
Hronična faza IM 14. Q IM 15. subakutni IM 16. bez angine	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II
17. sa SI 18. sa VF/VT+SI	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II	I II

Klasa I: Stanja za koja postoje dokazi i/ili opšte slaganje da je određena procedura ili terapija upotrebljiva i korisna.
Klasa II: Stanja gde su mišljenja ili dokazi suprotstavljivi.

Klasa IIa: Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti / korisnosti.

Klasa IIb: Primenljivost / efikasnost je manje dokumentovana na osnovu dokaza / stavova.

Klasa III: Stanja za koja postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura/terapija nije primenljiva/korisna i u nekim slučajevima može biti štetna.

Preporuke su date po učestalosti potrebe za određenim testom u datoj populaciji. Ako je data indikacija da neki test treba da se radi, to ne znači da ga treba često ponavljati, ili da se uz njega rade slični testovi koji daju sličnu informaciju. Npr. eho kod srčane insuficijencije koji treba uraditi, ali ga ne treba ponavljati ako nema kliničkog pogoršanja. Razlog je ekonomski, i odnosi se uglavnom na klasu I i IIa.

* Pretest verovatnoća govori o neposrednoj verovatnoći postojanja IBS pre urađenog testa. Nju ne treba mešati sa verovatnoćom nastanka IBS u toku sledećih 10 godina procenjeno preko tablica zasnovanih na postojanju FR za IBS (str. 31 u velikom tekstu)

1. Kod asimptomatskih sa više FR stres-test služi kao vodič za smanjenje rizika (IIb). Radi se kod muškaraca >40 g. i žena >50 g. koji započinju sa fizičkom aktivnošću, sa poslom koji utiče na opštu bezbednost, ili već imaju bolest koja ukazuje na rizik od ateroskleroze (periferna vaskularna bolest, hronična bubrežna insuficijencija) klasa IIb.

Ako asimptomatski dijabetičar započinje sa fizikim vežbanjem - IIa.

Inače, ako se govori o rutinskom skriningu asimptomatske populacije - klasa III. Stres-echo se radi kod onih sa promenjenim EKG-om u miru (videti 27).

2. Kod WPW-a, bloka leve grane, hipertrofije leve komore, pejsmejkera, nespecifičnih ST-T promena, sa lošim akustičnim prozorom, radionuklidne metode imaju prednost u odnosu na stres-cho.
3. Kad smo sigurni da je bol mišićno skeletnog porekla, EKG-u u miru je klasa III.
4. Stres-cho je bolji od stres-EKG-a, ako EKG-u u miru ima: WPW, blok leve grane, stalni pesmejker, ST-depresiju, hipertrofiju leve komore, promene zbog digitalisa. Onima koji ne mogu da rade stres test iz bilo kog razloga, radi se farmakološki stres test sa ultrazvukom (dobutamin, dipiridamol, adenosin).
- Stres-cho se preporučuje i kad je stres-EKG nejasan. Kod onih sa prethodnim infarktom, stres-cho i stres radionuklidne metode bolje otkrivaju koja je arterija odgovorna za ishemijski od stres EKG-a.
5. Kod ponovljenih hospitalizacija zbog bola u grudima sa abnormalnim (ali ne visokorizičnim) ili dvosmislenim, nejasnim nalazom pri neinvazivnom testiranju, a radi definitivne potvrde dijagnoze, koronarna angiografija spada u klasu IIb. Ukoliko se neinvazivnim testiranjem dobije visokorizičan nalaz, koronografija je klasa I. Kod svih ostalih bolesnika - klasa III.
6. Holter EKG se radi kod angine ili preoperativno, ako ne mogu da izvedu test fizičkim opterećenjem, kao i kod atipičnog bola sa verifikovanim IBS (IIb). Kod bolesnika koji su u stanju da urade test fizičkim opterećenjem ili u rutinskoj proceni bola u grudima - klasa III.
7. Kod WPW-a, bloka leve grane, hipertrofije LK, ritma pejsmejkera, nespecifičnih ST-T promena, sa lošim akustičnim prozorom (klasa I).
8. Kod velike pre-test verovatnoće za IBS, odmah koronografija, a ne testovi, jer i kad im je nalaz negativan verovatnoća da se radi o lažno negativnom rezultatu je velika.
9. Važan je EKG u toku anginoznog napada.
10. Kod šuma sumnjivog na aortnu stenozu, mitralnu regurgitaciju ili hipertrofičnu kardiomiopatiju, cho je klasa I. Klasa I je i prognostički cho u stabilnoj i nestabilnoj angini (procena vitalnosti miokarda, procena globalne EF leve komore).
- Ako se cho može uraditi za vreme bola u grudima ili unutar 30 min. od početka bola u grudima, putem procene lokalizacije i veličine ishemijske koriste se u dijagnostičke i prognostičke svrhe (klasa I). Ukoliko se cho radi više od 30 min. od prestanka bola u grudima klasa IIb.
11. Kod koronografski neznčajnih promena, provokacioni testovi (stres testovi, hiperventilacija, cold pressor test, ergonovin) su IIa. Ukoliko koronografija nije urađena, provokacioni testovi su u klasi IIb, a ako postoje značajne stenozе na KA, onda su III.
12. Koronografiju uraditi svim bolesnicima sa anginom i ST-elevacijom koji prolaze nakon davanja Nig-a i Ca antagonistima
13. Rtg je klasa I ako ima znakova SI, valvularnih mana i perikardne bolesti. Ukoliko postoje i znaci obojenja pluća, onda je IIa. Kod svih ostalih IIb.
14. Klasa I su bolesnici sa srednjom pre-test verovatnoćom za IBS po Bayes-u. Oni sa visokom i niskom pre-test verovatnoćom su klasa IIb. Klasa IIb su i bolesnici sa ST i T promenama zbog digitalisa, i oni sa sekundarnim ST i T promenama zbog HLK. U klasi III su ako EKG u miru ima promene navedene pod 4, kao i oni sa već utvrđenom IBS.
15. Klasa I su oni sa srednjom pre-test verovatnoćom po Bayes-u koji imaju izmenjen EKG u miru (tačka 4). Oni sa navedenim EKG promenama u miru i malom ili velikom pre-test verovatnoćom za IBS po Bayes-u, su klasa IIb.
16. Koronografija je klasa I ako i pored medikamentne terapije postoji angina klase III i IV (po CCS), ili ako je nalaz neinvazivnih testova visokorizičan bez obzira na težinu angine, ili su uspešno reanimirani posle naprasne srčane smrti, ili oni sa monomorfom VT > 30 sec, ili polimorfom VT < 30 sec. Ako zbog bolesti drugih organa nisu sposobni za revaskularizaciju - klasa III.
17. CK-MBmass ili troponin odmah i nakon 6-12 sati. Određivanje mioglobina i CK-MB u prvih 6 h je u klasi IIa. U svetu su troponini biohemijski zlatni standard nekroze. Kod nas se najčešće koristi CK-MB. Ako bolesnik ima normalan CK-MB a troponini su povišeni, smatra se da ima infarkt (nekrozu) miokarda.
18. Suspektna disekcija aorte sa znacima vitalne ugroženosti, klasičan RTG je klasa III (informacija je suviše mala u odnosu na gubitak vremena). Suspektna disekcija bez vitalne ugroženosti - Rtg se može uraditi.
19. U klasi I za ergometriju su bolesnici sa nestabilnom anginom i malim rizikom kod kojih se simptomi aktivne ishemijske ili SI povuku (test može da se radi već nakon 8-12 h od prijema) kao i oni sa umerenim rizikom (test može da se radi nakon 2-3 dana od prijema ako nema aktivne ishemijske ili SI).

- U klasi IIa su bolesnici sa umerenim rizikom koji nemaju kardiospecifične enzime i značajne promene na ponavljanim EKG-ima. Klasa IIb su oni čiji EKG u miru ima promene iz tačke 4. Klasa III su visokorizični bolesnici sa nestabilnom anginom.
- Ovde ne važi stav da je blok leve grane indikacija pre za stres-cho nego za stres-EKG, jer akutna pojava bloka grane klasifikuje bolesnika u grupu sa visokim rizikom gde su kontraindikovani i stres-EKG i stres-cho test. Kod bolesnika sa prethodnim infarktom miokarda stres cho je informativniji od stres EKG-a, jer ima veće šanse da otkrije koja je arterija odgovorna za ishemiju.
20. U klasi III se nalaze bolesnici koji su u stanju da urade test fizičkim opterećenjem, i po objašnjenju br. 19 mogu da se izlože testu. Videti i tačku 27. Holter ako se radi sa ciljem da se otkrije ishemija miokarda kod bolesnika koji zbog invalidnosti ne mogu da se optereće. Tu je prva opcija farmakološki stres-cho test (zato je holter IIb).
21. U klasi IIb su bolesnici sa malim rizikom po neinvazivnom testiranju. Svi drugi sa nestabilnom anginom idu na koronarnu grafiju, izuzev ako ne postoje druge bolesti koje bi dalje lečenje činile nemogućim, ili izrazito odbijanje bolesnika.
22. Ako se akutna ishemija ne vidi jasno na EKG-u, i/ili ako se želi procena bazalne funkcije leve komore, indikacije za cho spadaju u klasu I, a ukoliko se želi procena lokacije i intenziteta ishemije, u klasu IIa.
23. Videti str. 81 u velikom tekstu
24. Kod nekih bolesnika sa Q ili non-Q infarktom holter EKG može da predvidi pojavu novih srčanih događaja - radi se po preporuci IIb kod bolesnika bez aritmija sa disfunkcijom, a po preporuci III kod onih sa normalnom funkcijom leve komore.
25. Ukoliko se koronarnografija radi u prvih 12 sati, sa namerom da se radi primarna PTCA, onda su indikacije u klasi I.
26. Kod rane postinfarktne angine sa produženim bolovima, proveriti kardiospecifične enzime (klasa I), inače klasa III.
27. Radionuklidne metode su posebno korisne pri utvrđivanju vitalnosti miokarda kod lošeg akustičnim prozorom (klasa I).
28. Posebnu prognostičku vrednost kod hronične srčane insuficijencije ima pad natrijuma u krvi (hiponatremija) i povećanje kateholamina u krvi, te ih ukoliko je moguće obavezno treba raditi. Na lošiju prognozu ukazuje i prenalna hiperazotemija.
29. Kod disfunkcije leve komore posle IM, a bez poremećaja ritma, bez obzira da li imaju popuštanje srca, može se koristiti u proceni pojave novih srčanih događaja, bilo kao holter, ili sa određivanjem heart rate variability.
30. Hipokalijemija i hipomagnezemija, posebno ona prva, značajno predisponiraju nastanak malignih poremećaja ritma te ih obavezno treba proveriti i korigovati kod bolesnika sa malignim poremećajima ritma.
31. Videti str. 81 u velikom tekstu.
32. U hroničnoj fazi IM kod bolesnika bez angine nakon CABG ili PTCA stres-cho ima prednost u odnosu na stres-EKG.
33. Posebno je važno otkriti živo tkivo.
34. Kod izuzetno teških bolesnika sa neprihvatljivim rizikom od koronarnografije i eventualne hirurške revaskularizacije
- klasa III. Ako pored SI imaju i anginu, koronarnografija je klasa I, a kod onih bez angine - klasa IIa.
35. Holter je kod ovih bolesnika ostao klasa IIb, zato što oni obavezno idu na detaljnija ispitivanja (kasni potencijali, koronarnografija, elektrofiziološko ispitivanje) i holter ne može da nam pruži neke nove bitne informacije. Međutim, ukoliko se želi procena efekta antiaritmijske terapije - klasa I.

Apendiks 7.

P. Borović

MOGUĆNOSTI PRESTANKA PUŠENJA

SAVETOVALIŠTE

U više od sto zemalja sveta primenjuje se tzv » Petodnevni rad za odvikavanje od pušenja« autora Prof dr Vein Mc Farlanda i Prof dr Elamana Folkenberga iz Vašingtona. Savez Srbije protiv pušenja primenjuje ovu metodu, više od 25 godina i naša iskustva u radu sa pušačima su veoma povoljna.

Pacijenti i svi ostali zainteresovani mogu da se jave telefonom Savezu svakog radnog dana od 10-14 časova. Telefon : 011/ 456-652.

FARMAKOLOŠKI PREPARAT ZYBAN

Zyban (bupropin hidrohlorid) proizvođač GlaxoSmithKline, predstavlja prvi i do sada jedini medikamentozni vid terapije zavisnosti od nikotina prilikom odvikavanja od pušenja.

Bupropion je selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja dopamina i noradrenalina i ako tačan mehanizam dejstva pri odvikavanju od pušenja nije tačno utvrđen.

Preporučuje se da se terapija bupropionom počne dok pacijent još uvek puši: tokom prva tri dana primenjuje se jedna tableta ujutru, a od četvrtog dana dve tablete dnevno (razmak između dve doze najmanje 8 sati). U drugoj nedelji od početka primene leka odredi se dan kada se prekida sa pušenjem. Terapija se posle toga nastavlja do isteka ukupno osam nedelja od početka primene.

Kontraindikacije:

- Alergija na bupropion
- Tumori CNS ili trauma glave
- Poremećaj ishrane / bulimija ili anoreksija
- Osobe na terapiji odvikavanja od alkohola
- Osobe koje su imale ili imaju konvulzivna oboljenja (epilepsija)
- Ne istovremeno sa inhibitorima monoamino oksidaze

Neželjeni efekti:

Neželjeni efekti koji se mogu javiti prilikom primene leka su najčešće blagi i prolazni:

- Nesanica , glavobolja, suva usta, konvulzije, konfuzija, iritabilnost, vrtoglavica, anoreksija, tahikardija, posturalna hipotenzija, porast krvnog pritiska, sinkopa.

Važno je napomenuti da odvikavanje od pušenja mogu pratiti apstinencijalni simptomi koji se mogu protumačiti kao neželjeni efekti leka. Ukoliko se bupropion primenjuje istovremeno sa lekovima koji se metabolišu preko CIP2D6 izoenzima (neki beta blokatori i antiaritmici) treba razmotriti mogućnost privremenog sniženja doze takvog leka, posebno ukoliko je uske terapijske širine. Inače klinička ispitivanja sprovedena u SAD su pokazala odličan profil efikasnosti i sigurnosti prilikom primene sa pacijentima sa kardiovaskularnim oboljenjem.

POMOĆNA LEKOVITA SREDSTVA

NICORETTE

Predstavljaju sistem supstitucije nikotina u toku odvikavanja od pušenja.

NICORETTE – gume za žvakanje sa ukusom mente od 2 i 4 mg nikotina
Pakovanje od 30 komada.

NICORETTE – transdermalni flasteri
Sadrže tri jačine: 5, 10 i 15 mg nikotina
Pakovanje sadrži 7 komada

Primena

Nicorette gume za žvakanje: žvakati polako oko jedan minut, pauzirati oko jedan minut, a postupak ponavljati u toku narednih pola sata. Ne pušiti za vreme terapije i uzeti novu žvaku kada se oseti potreba za cigaretom.

NICORETTE – transdermalni flasteri

Početi od većih doza ka manjim, flaster zalepiti ujutru posle buđenja, ne pušiti tokom tretmana, a flaster skinuti pre polaska na spavanje.

Appendix 8.

Lj. Denić, V. Giga

REČNIK EPIDEMIOLOŠKIH POJMOVA

(Preuzeto po odobrenju iz: Last JM, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik, Medicinski fakultet, Beograd, 2001).

OSNOVNI EPIDEMIOLOŠKI POJMOVI:

JAVNO ZDRAVSTVO (Public health). Sin.: narodno zdravlje. Javno zdravstvo predstavlja jedan od napora koje društvo čini radi zaštite, unapredjenja i uspostavljanja zdravlja naroda. To je kombinacija znanja, veština, i verovanja usmerenih ka održavanju i poboljšavanju zdravlja celokupnog naroda putem kolektivnih ili socijalnih akcija. Programi, usluge i angažovane ustanove naglasak stavljaju na prevenciju bolesti i zdravstvene potrebe u populaciji kao celini. Javnozdravstvene aktivnosti se menjaju s izmenom tehnologije i socijalnih vrednosti, ali ciljevi ostaju isti: smanjenje obolevanja, prevremenog umiranja i bolešću izazvanih neugodnosti i nesposobnosti u populaciji. Javno zdravstvo je tako socijalna struktura, disciplina i praksa. Acesonov izveštaj (Acheson Report) nudi jezgrovitiju definiciju: Nauka i veština sprečavanja bolesti, produženja života i unapredjenja zdravlja organizovanim naporom društvene zajednice.

Sinonim narodno zdravlje je ispravniji i ukorenjeniji naziv, ali većina domaćih stručnjaka prema njemu ima otpor jer je profanisan u bliskoj prošlosti.

JAVNOZDRAVSTVENA MEDICINA (Public health medicine). Praksa javnog zdravstva koju obavljaju lekari.

PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA (Primary health care).

1. Zdravstvena zaštita koja počinje u vreme prvog susreta pacijenta i davaoca zdravstvene zaštite; alternativni naziv je *primarna medicinska zaštita*.

2. Definicija SZO je mnogo obuhvatnija: Primarna zdravstvena zaštita je neophodna zdravstvena zaštita obezbedjena u skladu sa troškovima koje zemlja ili zajednica može da priušti, metodama koje su praktične, naučno zasnovane i socijalno prihvatljive. Svakom pripadniku zajednice treba da bude dostupna i svako treba da bude njome obuhvaćen. Pored zdravstva, i drugi srodni sektori treba da su u nju uključeni. Minimum predstavlja: obrazovanje zajednice o prisutnim zdravstvenim problemima i o metodama njihovog sprečavanja i suzbijanja; unapredjenje odgovarajuće snabdevenosti namirnicama i ispravna hrana; dovoljne količine bezbedne vode i osnovni sanitarni uslovi; zdravstvena zaštita majke i deteta, uključujući planiranje porodice; prevencija i suzbijanje lokalnih endemskih bolesti; imunizacija protiv glavnih zaraznih bolesti; odgovarajuće lečenje uobičajenih bolesti i povreda; i obezbedjenje neophodnih lekova.

NADZOR, AKTIVAN. Termin čija je definicija na sastanku Epidemiloske sekcije SLD 30. januara 2001.g. posebno usvojena, kako bi se zamenio nikada sasvim jasno i konzistentno objašnjen pojam (*aktivnog epidemiološkog*) *izvidjanja*. Definicija glasi : “ Aktivnan nadzor je epidemiološki nadzor u kome se epidemiloska služba, odgovorna za rešavanje određenog zdravstvenog problema, sama angažuje u prikupljanju podataka.”

NADZOR, EPIDEMILOŠKI. Predstavlja sinonim za NADZOR (engl. surveillance). U cilju napuštanja, tj. zamene pojma (*aktivno epidemilosko*) osmatranje na sastanku Epidemiloske sekcije SLD 30. januara 2001.g., prihvaćena je sledeća definicija:” Epidemiloski nadzor predstavlja stalno, sistematsko prikupljanje, analizu i tumačenje podataka o određenoj pojavi vezanoj za zdravlje, kao i povratnu informaciju onima koji učestvuju u prikupljanju podataka ili njihovom korišćenju, a u cilju sprečavanja i suzbijanja poremećaja zdravlja.”

MERENJE UČESTALOSTI POREMEĆAJA ZDRAVLJA:

STOPA (Rate). Stopa je mera učestalosti nekog fenomena. U epidemiologiji, demografiji i vitalnoj statistici, stopa je izraz učestalosti kojom se neki događaj javlja u definisanoj populaciji tokom određenog vremenskog perioda. Korišćenje stopa, umsto apsolutnih brojeva, bitno je za poređenje situacije u različito vreme, na različitim mestima ili različitim grupama ljudi. Komponente su: brojilac, imenilac, određeno vreme tokom koga se javljaju posmatrani događaji i, obično, množitelj, stepen broja 10, kojim se stopa, od nezgrapnog razlomka ili decimala, pretvara u prikladniju brojku, tj.

$$\text{Stopa} = \frac{\text{Broj događaja tokom određenog perioda}}{\text{Prosečna populacija tokom tog perioda}} \times 10^n$$

U epiemiologiji, imenilac je obično osobe-vreme.

MORBIDITET (Morbidity). Sin.: obolevanje, pobol. Bilo kakvo odstupanje, subjektivno ili objektivno, od stanja fiziološkog ili psihološkog blagostanja. U tom smislu, *nemoć, obolevanje/ obolelost i morbidno stanje* slično se definišu i predstavljaju sinonime.

Komiteta eksperata SZO za zdravstvenu statistiku ukazao je u svom šestom izveštaju (1959) da morbiditet može da se meri u odnosu na tri jedinice: (1) bolesne osobe; (2) oboljenja (periode ili epizode obolevanja) koja pogadjaju te osobe, i (3) trajanje (u danima, sedmicama itd.) ovih oboljenja.

U nas je rec”morbidity” korišćena za niz različitih pokazatelja oboljevanja, ne diferencirajući ih, tako da je zbunjivala. Na sastanku Epidemioške sekcije 30.januara 2001.g., prihvaćena je sledeća formulacija:” Morbiditet je sinonim za oboljevanje u opštem smislu. Taj termin je ne treba koristiti za označavanje stopa, odnosno proporcija (stopa incidencija, “stopa” prevalencije, itd..

INCIDENCIJA (Incidence). Broj započelih epizoda obolevanja ili novoobolelih osoba tokom datog perioda u određenoj populaciji. Opštije uzev, broj novih događaja, npr. novih slučajeva bolesti u definisanoj populaciji tokom određenog vremenskog perioda. Ovako definisana, incidencija predstavlja samo brojilac odgovarajuće stope, pa se smatra pogrešnim kada se izraz “incidencija” koristi za označavanje STOPE INCIDENCIJE.

STOPA INCIDENCIJE (Incidence rate). Stopa kojom se javljaju novi događaji u populaciji. Brojilac je broj novih događaja koji se javljaju u definisanom periodu, imenilac predstavlja populacija izložena riziku da iskusi taj događaj tokom istog perioda i nekada se izražava u vidu osoba-vremena. Stopa incidencije najčešće korišćena u javnozdravstvenoj praksi izračunava se pomoću formule

$$\frac{\text{Broj novih događaja u određenom periodu}}{\text{Broj osoba izloženih riziku tokom tog perioda}} \times 10^n$$

STOPA INCIDENCIJE OSOBA-VREME (Person-time incidence rate). Sin.: intervalna gustina incidencije. Stopa incidencije nekog događaja, npr. bolesti ili smrti, u populaciji izloženoj riziku. Data je formulom:

$$\frac{\text{Broj događaja nastalih tokom određenog intervala}}{\text{Broj jedinica osoba-vremena izloženosti riziku u tom periodu}}$$

MORTALITETNA STATISTIKA (Mortality statistics). Statističke Tabele sastavljene na osnovu informacija sadržanih u POTVRDAMA O SMRTI. Za najveći broj administrativnih područja u svim zemljama sastavljaju se Tabele mortalitetne statistike. One mogu biti publikovane u redovnim intervalima; a obično prikazuju brojeve umrlih i/ili stope u odnosu na uzrast, pol, uzrok smrti, a nekada, i druge promenljive.

STOPA MORTALITETA (Mortality rate; death rate). Sin.: stopa smrtnosti. Učestalost umiranja u nekoj populaciji tokom određenog vremena. Brojilac je broj umrlih osoba tokom datog perioda; imenilac je odgovarajuća populacija, obično sredinom godine. Stopa smrtnosti se računa prema formuli :

$$\frac{\text{Broj umrlih tokom određenog perioda}}{\text{Broj osoba izloženih riziku umiranja tokom tog perioda}} \times 10^a$$

Ova stopa zasniva se na izračunavanju osoba-vremena umiranja, drugim rečima to je stopa smrtnosti na 10n osoba-godina. Ako je niska, ona je i veran pokazatelj kumulativne stope smrtnosti. Naziva se i sirovom stopom smrtnosti.

STOPA LETALITETA (Case fatality rate). Proporcija slučajeva sa određenim stanjem čiji je ishod bio fatalan tokom određenog vremena. Nije prava stopa.

Stopa letaliteta (obično izražena = $\frac{\text{Broj umrlih od neke bolesti (tokom datog perioda)}}{\text{Broj dijagnostikovanih slučajeva te bolesti (tokom istog perioda)}} \times 100$ u procentima)

Ova definicija može da vodi paradoksalnoj situaciji kada od neke bolesti više ljudi umire nego što ih je dobija tokom datog perioda. Na primer, hemijsko trovanje sporog toka, ali neizbežno fatalno, može da dovede do obolevanja mnogih ljudi tokom relativno kratkog vremenskog intervala, a da se smrtni ishodi ne javljaju nekoliko prvih godina, pa da se zatim protegnu na višegodišnji period tokom koga nema novih slučajeva trovanja. U takvom slučaju pri izračunavanju stope letaliteta potrebno je imati u vidu da vremenska dimenzija varira; ona može da bude kratka i da pokriva, na primer, samo vreme boravka u bolnici, da bude ograničenog trajanja od, na primer, jedne godine ili da se protegne na još duži raspon. Pojam "stopa letaliteta" tada je bolje zameniti terminom kao što je "stopa preživljavanja" ili korišćenjem tablice preživljavanja.

«**STOPA**» **PREVALENCIJE** (Prevalence rate). Ukupan broj osoba s određenom osobinom ili bolešću u određenom trenutku (ili tokom određenog perioda) podeljen populacijom izloženom riziku da ima tu osobinu ili bolest u toj vremenskoj tački ili sredinom tog perioda. Pri izračunavanju "stopa" periodične prevalencije, problem može da nastane zbog teškoće definisanja najpogodnijeg imenioca. To je proporcija, a ne stopa.

STANDARDIZACIJA (Standardization). Skup tehnika koje se koriste da se otklone, što je više moguće, efekti razlika u uzrastu i drugim pridruženim promenljivim veličinama, pri poredjenju dve ili više populacija. Uobičajeni metod polazi od ponderisanog (odvaganog) uprosečavanja stopa specifičnih po uzrastu, polu ili nekoj drugoj mogućoj pridruženoj promenljivoj, a prema određenoj raspodeli ovih promenljivih. Postoje dva glavna metoda, a to su:

Direktni metod : Specifične stope u studijskoj populaciji se uprosečavaju korišćenjem, kao pondera, raspodele određene standardne populacije. Direktno standardizovana stopa pokazuje kakva bi bila sirova stopa u studijskoj populaciji kada bi ona imala istu raspodelu kao i standardna populacija u odnosu na promenjivu, odnosno promenjive za koje je izvršeno prilagodjavanje ili standardizacija.

Indirektni metod : Koristi se za poredjenje studijskih populacija za koje su specifične stope ili statistički nestabilne ili nepoznate. Specifične stope u standardnoj populaciji se uprosečavaju korišćenjem, kao pondera, raspodele u studijskoj populaciji. Odnos sirove stope u studijskoj populaciji prema tako ponderisanom proseku je standardizovani mortalitetni (ili morbiditetni) odnos (engl. SMR). Sama indirektno standardizovana stopa je proizvod SMR i sirove stope standardne populacije, ali se retko koristi.

POTREBAN BROJ LEČENIH (Number needed to treat). U režimu kliničkog lečenja, broj pacijenata sa određenim stanjem koji se moraju podvrci određenom režimu tokom propisanog perioda u cilju sprečavanja pojave određenih komplikacija ili neželjenih efekata tog stanja. Ovaj broj predstavlja recipročnu vrednost smanjenja APSOLUTNOG RIZIKA, tj. razlike između stopa javljanja neželjenih ishoda u lečnoj i placebo grupi tokom kliničkog oglada. U primeru koji su dali Laupacis i sar., neželjeni ishodi javili su se u 4% (0.04) u grupi lečenih i 10% (0.10) u placebo grupi. Dakle, smanjenje apsolutnog rizika iznosi 0.06, a recipročna vrednost je 17, što znači da je, u proseku, bilo potrebno lečiti 17 pacijenata kako bi se jedan od njih poštedeo neželjenih efekata.

EPIDEMIOLOŠKE STUDIJE :

DESKRIPTIVNA STUDIJA (Descriptive study). Sin. Opisna studija. Studija usmerena i planirana tako da samo opiše postojeću raspodelu promenljivih, bez obzira na uzročne i druge hipoteze. Suprotnost joj je ANALITIČKA STUDIJA. Primer predstavlja ispitivanje zdravlja u populaciji, koje se koristi za utvrđivanje zdravstvenog stanja pripadnika odgovarajuće zajednice. Deskriptivne studije, npr. analiza podataka registra za rak, mogu se koristiti za merenje rizika, postavljanje hipoteza itd.

ANALITIČKA STUDIJA (Analytic study). Studija usmerena na ispitivanje povezanosti naslućenih ili pretpostavljenih uzročnih odnosa. Analitička studija obično se odnosi na otkrivanje odnosno merenja faktora rizika ili na posledice po zdravlje određene izloženosti. Suprotnost joj je deskriptivna studija kojom se ne testira hipoteza. Osnovne vrste analitičkih studija su : **STUDIJE PRESEKA, KOHORTNE I ANAMNESTIČKE STUDIJE**. U analitičkoj studiji, pripadnici studijske populacije mogu da budu klasifikovani prema odsustvu ili prisustvu (odnosno budućoj pojavi) određene bolesti i prema karakteristikama koje mogu da utiču na nastanak oboljenja. Te karakteristike obuhvataju uzrast, rasu, pol, druge bolesti, genetske, biohemijske i fiziološke odlike, ekonomsko stanje, zanimanje, boravište i različite aspekte vezane za životnu sredinu i lične navike. V.i: **ANAMNESTIČKA STUDIJA; KOHORTNA STUDIJA; STUDIJA PRESEKA; PLAN ISTRAŽIVANJA**.

ANAMNESTIČKA STUDIJA (Case control study). Sinonimi: studija slučajeva i kontrola, studija slučajeva i poredbenika, studija slučajeva i njihovih parnjaka, studija anamneze slučajeva, studija slučajeva i referentnih ispitanika, retrospektivna studija. Opservaciona epidemioška

studija osoba sa odgovarajućom bolešću (ili drugom promenljivom vezanom za ishod koji se ispituje) i pogodnom kontrolom (poredbenom, referentnom) grupom osoba bez te bolesti. Odnos neke karakteristike prema oboljenju ispituje se poredjenjem obolelih i neobolelih u pogledu učestalosti prisustva te karakteristike ili, ako je kvantitativna, njenog nivoa u svakoj grupi. Ukratko poredi se anamneza izlaganja ispitivanom FAKTORU RIZIKA između slučajeva i “kontrola”, tj. Osoba koje su slične slučajevima u pogledu takvih karakteristika kao što su uzrast i pol, ali nemaju bolest ili stanje koje se ispituje.

Ovakva studija može da se označi kao retrospektivna zato što započinje posle nastanka bolesti i usmerena je unazad prema pretpostavljenim uzročnim faktorima. Slučajevi i pripadnici kontrolne grupe u anamnestičkoj studiji nekada se prikupljaju “prospektivno”; to znači da svaki novi slučaj, čim se postavi dijagnoza biva uključen u studiju. Ipak i takva studija može još uvek da se nazove retrospektivnom, jer je usmerena unazad, od ishoda prema njegovim uzrocima.

KOHORTNA STUDIJA (Cohort study). Sinonimi: studija pojavljivanja, studija praćenja, studija incidencije, longitudinalna studija, prospektivna studija. Epidemioška studija, u okviru analitičkog metoda, kojom je moguće identifikovati podgrupe definisane populacije čiji pripadnici su bili, jesu ili u budućnosti mogu biti izloženi ili neizloženi, odnosno izloženi u različitom stepenu, činiocu ili činiocima za koje se pretpostavlja da uticu na verovatnoću pojave date bolesti ili nekog drugog ishoda. Osnovna osobina kohortne studije je posmatranje velikog broja osoba tokom dugog perioda (obično su to godine) i upoređivanje stopa incidencije među grupama koje se razlikuju u nivou izloženosti. Alternativni nazivi za kohortnu studiju, kao što su: studija praćenja, longitudinalna i prospektivna studija, opisuju suštinsku osobinu ovog metoda, a to je posmatranje populacije tokom broja osoba-godina dovoljno velikog da se dodje do pouzdanih stopa incidencije i mortaliteta za pojedine podgrupe date populacije. To obično podrazumeva studiju koja obuhvata veliku populaciju, studiju koja traje dugo vremena (godinama) ili i jedno i drugo. Imenilac mogu da čine osobe ili osobe-vreme.

ISTORIJSKA KOHORTNA STUDIJA (Historical cohort study). Sin.:istorijska prospektivna studija, netekuća prospektivna studija, prospektivna studija u prošlosti. KOHORTNA STUDIJA sprovedena rekonstrukcijom onih podataka koji se odnose na neki momenat ili period iz prošlosti. Ovim metodom koristi se postojeća dokumentacija o zdravlju ili drugim relevantnim aspektima populacije, kakvi su bili nekad u prošlosti, pa se određuje tekući (ili potonji) status pripadnika te populacije u pogledu stanja koje se ispituje. Podaci o različitim nivoima ranije izloženosti ispitivanom faktorom (faktorima) rizika odgovarajućih populacionih podgrupa moraju da budu na raspolaganju istraživačima.

STUDIJA PRESEKA (Cross-sectional study). Sin.: ispitivanje učestalosti bolesti, studija prevalencije, transversalna studija. Studija kojom se ispituje odnos između bolesti (ili neke karakteristike vezane za zdravlje) i drugih promenljivih, uzimajući u obzir njihovo postojanje u definisanoj populaciji u određenoj vremenskoj tački. Prisustvo ili odsustvo bolesti i prisustvo ili odsustvo drugih promenljivih (ili, ako su kvantitativne, njihov nivo) određuju se za svakog člana ispitivane populacije ili za njen reprezentativni uzorak u određenom trenutku. Odnos između promenljivih i bolesti može da se ispita u odnosu na: (1) prevalenciju bolesti u različitim podgrupama populacije, definisanim prema prisustvu ili odsustvu (odnosno nivou) promenljivih, i (2) prisustvo ili odsustvo (odnosno nivo) promenljivih među obolelim i nebolelim osobama. Treba zapaziti da se u studijama preseka redovno računa prevalencija, a ne incidencija bolesti. Vremenski sled uzroka i posledica po pravilu ne može da se odredi u studijama preseka.

LONGITUDINALNA STUDIJA (Longitudinal study). V.: KOHORTNA STUDIJA.

EKSPERIMENTALNA STUDIJA (Experimental study). Studija koja se odvija pod direktnom kontrolom istraživača. U epidemiologiji, studija u kojoj se populacija odabira za plansko ispitivanje režima čiji se efekti mere na taj način što se upoređuju ishodi režima u eksperimentalnoj i u kontrolnoj grupi. Radi izbegavanja PRISTRASNOSTI, članovi eksperimentalne i kontrolne grupe treba da budu uporedivi, osim u odnosu na režim koji im je ponudjen. Svrstavanje pojedinaca u eksperimentalnu i kontrolnu grupu idealno se ostvaruje randomizacijom. U RANDOMIZOVANOM KONTROLISANOM OGLEDU, pojedinci se nasumice raspoređuju; u nekim eksperimentima, npr. fluoridaciji vode za piće, čitave zajednice bile su (ne nasumice) odabrane za eksperimentalnu i kontrolnu grupu.

DVOSTRUKO SLEPI OGLED (Double-blind trial). Postupak slepog svrstavanja u studijsku i kontrolnu grupu, kao i slepe procene ishoda, planiran tako da utvrđivanje ishoda ne bude obojeno pristrasnošću zbog poznavanja kojoj grupi neko pripada. "Dvostrukost se odnosi na obe strane, tj. istraživača(e) u dodiru sa ispitanicima, kao i na ispitanike u studijskoj i kontrolnoj grupi.

TROSTRUKO SLEPO (Triple blind). Studija u kojoj ni ispitanici, ni istraživači, ni analitičari ne znaju koji je ispitanik podvrgnut kojoj intervenciji (dešifrovanje sledi tek kada se dobiju rezultati analize po grupama).

META-ANALIZA (Meta-analysis). Statistička sinteza podataka iz sličnih tj. uporedivih studija koja vodi kvantitativnoj sumaciji zbirnih rezultata. U biomedicinskim naukama, to je sistematizovana, organizovana i strukturisana evaluacija ispitivanog problema, korišćenjem informacija (obično u obliku statističkih Tabela ili drugih podataka) iz različitih nezavisnih studija istog problema. Čestu primenu ima spajanje rezultata više malih randomizovanih kontrolisanih ogleda od kojih ni jedan, posebno posmatran, nije dovoljno veliki da bi razlike bile statistički značajne, ali se značajnost dostiže njihovim skupnim posmatranjem. Meta-analiza ima kvalitativnu komponentu, koja obuhvata primenu utvrdjeni kriterijuma kvaliteta (npr. kompletnost podataka, odsustvo pristrasnosti), kao i kvantitativnu komponentu, koja podrazumeva integraciju numeričkih informacija. Cilj je objedinjavanje nalaza, spajanje podataka i otkrivanje ukupnog trenda rezultata. Bitan preduslov je da studije moraju izdržati kritičku proveru, uzimajući u obzir različite vrste pristrasnosti, npr. publikacionu pristrasnost.

RIZIK

RIZIK (Risk). Verovatnoća da će se javiti neki događaj, npr. da će neka osoba oboleti ili umreti u odredjenom vremenskom periodu ili uzrastu. Takođe, i netehnički pojam koji obuhvata različite mere verovatnoće nastanka nekog (obično) nepovoljnog ishoda.

APSOLUTNI RIZIK (Absolute risk). Verovatnoća pojave nekog događaja u ispitavanoj populaciji. Suprotnost mu je relativni rizik. Nekada se ovaj termin pogrešno koristi kao sinonim za ATRIBUTIVNU FRAKCIJU, DODATNI RIZIK ILI RAZLIKU RIZIKA.

APSOLUTNI RIZIK, SMANJENJE (Absolute risk reduction).

1. Iznos smanjenja rizika obolevanja usled eliminacije ili suzbijanja određenog vida izloženosti. Obično se izražava u vidu procenta. Na osnovu toga je moguće proceniti koliki je broj osoba pošteđen posledica izloženosti.

2. U kliničkoj epidemiologiji, to je proporcija nelečenih osoba koje ispoljavaju neki štetni efekat, umanjena za proporciju lečenih osoba koje ispoljavaju takav efekat; koristi se za izračunavanje **POTREBNOG BROJA LEČENIH**.

RELATIVNI RIZIK (Relative risk).

1. **RIZIK** obolevanja ili umiranja medju izloženim podeljen odgovarajućim rizikom medju neizloženima; u ovom značenju to je sinonim za **ODNOS RIZIKA**.

2. Alternativno, odnos stopa kumulativne incidencije medju izloženima i medju neizloženima, tj. odnos kumulativne incidencije.

3. Pojam *relativni rizik* takodje se koristi kao sinonim za “unakrsni odnos” i, u nekim biostatističkim člancima, kao sinonim za odnos **SILA MORBIDITETA**. Korišćenje pojma relativni rizik za više različitih veličina proističe iz činjenice da se, kada je reč o “retkim” bolestima (npr. mnogim vrstama raka), sve te veličine približavaju jedna drugoj. Za česte pojave (npr. neonatalni mortalitet odojčadi s telesnom masom na rođenju ispod 1500 g.), ovakve aproksimacije nemaju opravdanje.

ATRIBUTIVNI RIZIK (Attributable risk). Stopa obolevanja ili drugog ishoda medju izloženim osobama koja može da se pripise izloženosti. Ovaj pokazatelj se dobija oduzimanjem stope određenog ishoda (obično incidencije ili mortaliteta) neizloženih od odgovarajuće stope izloženih osoba. Pretpostavlja se da su, osim ispitivanog, drugi uzroci imali podjednako dejstvo na grupu izloženih i neizloženih.

FAKTOR RIZIKA (Risk factor). Aspekt individualnog ponašanja ili životnog stila, izlaganje uticajima životne sredine, urodjena ili nasledjena karakteristika za koje se, na osnovu epidemioških dokaza, zna da su udruženi sa stanjima vezanim za zdravlje čije se sprečavanje smatra važnim. Pojam *faktor rizika* koristi se prilično široko, s jednim od sledećih značenja:

1. Karakteristika ili izloženost udruženi s povećanom verovatnoćom određenog ishoda, kao što je pojava bolesti. Nije nužno i uzročni faktor. MARKER RIZIKA.

2. Karakteristika ili izloženost koji povećavaju verovatnoću pojave bolesti ili drugog određenog ishoda. **DETERMINANTA**.

3. Determinanta koja može da se izmeni intervencijom, čime se smanjuje verovatnoća pojave bolesti ili drugog određenog ishoda. U cilji izbegavanja zabune, može da se označi kao preinačiv (izmenjiv) faktor rizika.

Termin “faktor rizika” čestim pominjanjem učinili su popularnim T.R. Dober i drugi autori u svojim radovima o Framinghamskoj studiji.

PREVENCIJA:

SKRINING (Screening). Komisija za hronične bolesti SAD definisala je 1951. g. skrining na sledeći način: “ Preliminarna identifikacija neprepoznate bolesti ili defekta korišćenjem testova, ispitivanja ili drugih postupaka koji mogu brzo da se primene. Skrining testovima se

izdvajaju prividno zdrave osobe koje verovatno imaju bolest od onih koji verovatno nemaju. Skrining test se ne primenjuje kao dijagnostički postupak. Osobe s pozitivnim ili sumnjivim nalazima moraju da se upute svom lekaru radi dijagnoze i potrebnog lečenja.

Inicijativa za skrining obično dolazi od istraživača ili od osobe, odnosno ustanove koja obezbeđuje zaštitu, a ne od pacijenta s tegobama. Skrining se obično odnosi na hronične bolesti i cilj mu je otkrivanje nastale bolesti koja još nije pod medicinskom kontrolom. Skriningom se mogu otkriti faktori rizika, genetska predispozicija, prekursori ili rani znaci bolesti.

Postoje različite vrste medicinskog skrininga, svaka sa svojim sopstvenim ciljevima: masovni, multipli ili multifazni i preskriptivni.

Masovni skrining jednostavno znaci podvrgavanje skriningu celokupne populacije.

Multipli ili multifazni skrining podrazumeva istovremenu primenu različitih skrining testova.

Preskriptivni skrining ima za cilj rano otkrivanje, medju prividno zdravim osobama, bolesti koja se može bolje lečiti ako se prepozna ranije u svom prirodnom toku.. Primer je primena mamografije radi otkrivanja raka dojke.

Karakteristike skrining testa obuhvataju tačnost, procenu broja otkrivenih slučajeva, preciznost, reproduktivnost, senzitivnost i specifičnost, kao i validnost.

Pokusaji da se za skrining nadje nasa rec (selektivno ispitivanje, rešetanje, pročešljanje) nisu šire prihvaćeni.

SENZITIVNOST I SPECIFIČNOST /SKRINING TESTA/ (Sensitivity and specificity / of a screening test/). Senzitivnost je proporcija stvarno obolelih osoba u ispitivanoj populaciji koja je skrining testom označena kao bolesna. Senzitivnost je mera verovatnoće da se korektno dijagnostikuje slučaj ili verovatnoća da će testom biti identifikovan slučaj. Sin.: stopa stvarno pozitivnih.

Specifičnost je proporcija stvarno zdravih osoba koja je skrining testom identifikovana kao takva. To je mera verovatnoće da se skrining testom korektno identifikuje nebolela osoba. Sin.: stopa stvarno negativnih.

Odnosi su prikazani na sledećoj 2x2 Tabeli, u kojoj slova a.b.c i d predstavljaju veličine opisane ispod Tabele.

Rezultata skrining testa	Stvarno stanje		Svega
	Oboleli	Neboleli	
Pozitivan	a	b	a+b
Negativan	c	d	c+d
Ukupno	a+c	b+d	a+b+c+d

- a. Obolele osobe otkrivene testom (stvarno pozitivni)
- b. Nebolele osobe s pozitivnim testom (lažno pozitivni)
- c. Obolele osobe neotkrivene testom (lažno negativni)
- d. Nebolele osobe s negativnim testom (stvarno negativni)

Senzitivnost = $a / a+c$ Specifičnost = $d / b+d$

Prediktivna vrednost pozitivnog nalaza = $a / a+b$

Prediktivna vrednost negativnog nalaza = $d / c+d$

Tačnost = $a+d / a+b+c+d$

Prediktivna vrednost pozitivnog testa je i “prinos”.

LAŽNO NEGATIVAN (False negative). Negativan rezultat testa u osobe koja poseduje karakteristiku radi koje je test primenjen. Označavanje obolele osobe kao zdrave pri otkrivanju bolesti skriningom. V.i: SKRINING; SENZITIVNOST.

LAŽNO POZITIVAN (false positive). Pozitivan rezultat testa u osobe koja ne poseduje karakteristiku radi koje je test primenjen. Označavanje zdrave osobe kao obolele pri otkrivanju bolesti skriningom.V.i: SKRINING; SPECIFIČNOST.