

# A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS OKRUŽNE PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU \* YU ISSN 0352-4825





# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

## ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE  
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME  
HOC IUSIURANDUM ET HANC CONTESTA-  
TIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO MEO INTE-  
GRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM, HIGI-  
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA  
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ČU OVU  
ZAKLETUV I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM  
MOĆIMA I SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI  
OČUVATI...

**INDEXED IN BIOMEDICINA SERBICA \* INDEXED IN SCINDEKS BETA \* COBISS-SR-ID 8421890 \* ISSN 0352-4825**

Glavni i odgovorni urednik:

Milorad Pavlović

Urednici:

Saša Grgov  
Zoran Anđelković  
Dragoslav Aleksić  
Miomir Prokopović

Uređivački odbor:

Dragan Stanković,  
Dragan Jovanović,  
Radimir Mitić,  
Jasmina Zdravković,  
Srđan Matić,  
Đorđe Cekić,  
Irena Ignjatović,  
Suzana B. Mitić,  
Vidica Popović-Cakić,  
Marija Davidović,  
Svetislav Krstić,  
Zoran Janković,  
Sekula Mitić,  
Zoran Tomić,  
Miodrag Damjanović,  
Vladimir Marković.

Redakcijski kolegijum:

Dragan Dimov (Niš)  
Dragan Zdravković (Beograd)  
Draginja Perović-Kojović (Niš)  
Dušan Jovanović (Novi Sad)  
Dušan Mitrović (Beograd)  
Milan Višnjic (Niš)  
Milenko Uglješić (Beograd)  
Milica Lazović (Niš)  
Milorad Mitković (Niš)  
Miroslav Stojiljković (Niš)  
Nebojša Jović (Beograd)  
Sanja Mitrović (Beograd)  
Stojan Radić (Niš)  
Tomislav Jovanović (Priština)  
Časlav Milić (Kragujevac)  
Željko Miković (Beograd)  
Iva Berisavac (Zemun)  
Sanja Milenković (Zemun)  
Jovan Nedović (Niš)  
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)  
Boris Kamenov (Niš)  
Svetozar Krstić (Beograd)  
Svetozar Damjanović (Beograd)  
Vlada Kostić (Beograd)  
Ivan Stefanović (Niš)

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Lektori:

Julijana Konić - srpski jezik  
Milica Dosev - engleski jezik

Tehnički sekretar:

Slavica Stamenković

Štampa: SVEN - Niš  
Tiraž: 300 + 200 CD

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
štampan je 4. februara 1984. godine

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@ptt.rs

žiro-račun: 160-18335-70, Banca Intesa - SLD Leskovac



## SADRŽAJ CONTENTS

### PREPORUKE UREDNIKA

#### EDITOR RECOMMENDATIONS

**1. Kriterijumi gradacije stepena preporuka za dijagnostiku i lečenje određenih oboljenja**

GRADE criteria – Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation

*S. Grgov*

**17. Lečenje labijalnih atezija betametazon kremom (prikaz slučaja)**

Treatment of labial adhesions with bethametasone cream (Review of the case)

*S. Krstić, M. Miljković, I. Janković*

### STRUČNI RADOVI

#### ORIGINAL ARTICLES

**3. Ispitivanje tireoidnog statusa u pacijenata sa akutnim infarktom miokarda**

Examination of thyroid status in patients with acute myocardial infarction

*G. Cvetanović, M. Živković, J. Pavlović,  
S. Stojanović, D. Despotović*

**9. Prikaz bolesnika sa paroksizmalnom atrijskom fibrilacijom i Achmanovim fenomenom**

Patients with paroxysmal atrial fibrillation and Achman phenomenon

*G. Stojković, D. Jovanović,  
A. Stanković, D. Djokić*

**13. Infarkt desne srčane komore (prikaz slučaja)**

Infarction of the right heart chamber (Review of the case)

*G. Stojiljković, D. Jovanović*

**21. Prevencija tromboembolizma u atrijskoj fibrilaciji**

Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation

*G. Stojković, A. Stanković,  
D. Jovanović, D. Đokić*

### ODABRANE TEME

#### SELECTED TOPICS

**29. Novine u kliničkom pristupu i endoskopskoj terapiji nevariksnih krvarećih lezija u gornjem gastrointestinalnom traktu**

Innovation in clinical approach and endoscopic therapy of nonvariceal bleeding lesions in upper gastrointestinal tract

*Saša Grgov*

**41. Uputstvo autorima**

Instructions to authors



**PREPORUKE UREDNIKA****KRITERIJUMI GRADACIJE STEPENA PREPORUKA  
ZA DIJAGNOSTIKU I LEČENJE ODREĐENIH OBOLJENJA**

Vodiči kliničke prakse se realizuju na bazi sumiranja i evaluacije svih relevantnih dokaza, sa posebnim ciljem pomoći lekarima u selekciji najbolje strategije dijagnostike i lečenja pacijenata koji boluju od određene bolesti.

Vodiči se baziraju na proceni ishoda lečenja, kao i odnosa rizika i koristi od određene dijagnostičke ili terapijske procedure.

Prikazujemo važeće kriterijume gradacije stepena preporuka (GRADE criteria – Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation) koji služe za izradu kliničkih vodiča. Opisani su stepeni preporuka i nivoi dokaza određenog dijagnostičkog ili terapijskog postupka.

**Klase preporuka:**

- Klasa I** – dokaz ili opšta saglasnost da je dati tretman ili procedura od benefita, koristi i da je efikasna.
- Klasa II** – oprečni dokazi i/ili razlike u mišljenju o koristi i efikasnosti datog tretmana ili procedure
- **Klasa IIa** – težina dokaza ili mišljenje je u prilog koristi i efikasnosti određenog tretmana
  - **Klasa IIb** – korist i efikasnost je sa slabo utvrđenim dokazima i mišljenjem
- Klasa III** – dokaz ili opšta saglasnost da dati tretman ili procedura nije korisna i efikasna i da u pojedinim slučajevima može biti štetna

**Nivoi dokaza:**

- Nivo dokaza A** – podaci dobijeni iz multiplih randomiziranih kliničkih studija ili meta analiza
- Nivo dokaza B** – podaci dobijeni iz jedne randomizirane kliničke studije ili iz velikih nerandomiziranih studija
- Nivo dokaza C** – konsenzus mišljenja eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

*Naučni saradnik prim. dr sc. Saša Grgov  
urednik ovog broja časopisa  
Appolinem medicum et aesculapium*





## STRUČNI RADovi

## ISPITIVANJE TIREOIDNOG STATUSA U PACIJENATA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA

G. Cvetanović, M. Živković, J. Pavlović, S. Stojanović, D. Despotović

Kabinet za nuklearnu medicinu, Služba interne medicine, Opšta bolnica Leskovac

## SAŽETAK

Poremećaji koncentracije tireoidnih hormona su čest nalaz kod bolesnika sa akutnim i hroničnim netireoidnim bolestima. U radu je dat prospektivni prikaz pacijenata lečenih od infarkta miokarda u koronarnoj jedinici Službe interne medicine Opšte bolnice u Leskovcu, tokom 2009 godine. Radom su obuhvaćeni pacijenti koji nisu ranije bolovali od neke bolesti štitaste žlezde, a dijagnoza je postavljena anamnestički, kliničkim pregledom, laboratorijskim analizama i elektrokardiogramom. U grupi od 18 pacijenata bilo je 6 žena i 12 muškaraca, kojima su određivani ukupni i slobodni trijodtironin i tiroksin, tireostimulišući hormon i reverzni trijodtironin. Kontrolnu grupu je činilo 20 zdravih pacijenata. Dobijeni su sledeći rezultati: FT3, TT3 i FT4 su bili sniženi, TT4 i TSH normalni, a reverzni T3 je bio povišen, sa statističkom značajnošću u odnosu na kontrolnu grupu,  $p < 0,001$ . U uslovima kada je prisutna teška bolest, kao što je infarkt miokarda, tireoidna žlezda smanjuje nivo T3 a povećava nivo rT3, što je mehanizam zaštite od kataboličke ugroženosti. Sindrom netireoidne bolesti je vrsta hipotireoze, koju ne treba lečiti sve dok ne dođe do ozbiljnog hormonskog disbalansa. Nivoi tireoidnih hormona imaju prognostički značaj kod teško bolesnih.

Ključne reči: sindrom netireoidne bolesti, infarkt miokarda, tireoidni hormoni, hipotireoza

## SUMMARY

Disorders of thyroid hormone concentrations are a common finding in patients with acute and chronic diseases which are not thyroid. The paper presents a prospective view of patients treated for myocardial infarction in a coronary care unit of the internal department of the General hospital in Leskovac during 2009. The paper included patients who have not previously suffered from a thyroid disease and the diagnosis was made anamnestically, using clinical examination, laboratory analysis and ECG. The group of 18 patients had 6 women and 12 men and they were tested for total and free triiodothyronine and thyroxine, thyroid-stimulating hormone and reverse triiodothyronine, and 20 patients were in control group. The results were as follows: FT3, TT3 and FT4 levels were lower, TT4 and TSH were normal and reverse T3 is increased, with statistical significance to control group,  $p < 0,001$ . In conditions where there is a serious disease-myocardial infarction, thyroid gland reduces the level of T3 and increases RT3 as a mechanism for protection of endangered catabolic. Nonthyroidal illness syndrome is a type of hypothyroidism which should not be treated until there is a serious hormonal imbalance. Thyroid hormone levels have prognostic significance in seriously ill patients.

Key words: Nonthyroidal illness syndrome, myocardial infarction, thyroid hormones, hypothyroidism

## Uvod

Bilo koja teška somatska bolest može da dovede do poremećaja serumske koncentracije tireoidnih hormona i/ili tireostimulišućeg hormona iako nema osnovne tireoidne bolesti. Najčešći nalaz u sindromu netireoidne bolesti (SNTB) je smanjenje TT3 i FT3 (sindrom niskog T3) sa normalnim TT4 i TSH. Obim smanjenja T3 u korelaciji je sa težinom oboljenja. Konverzija T4 u T3 putem periferne dejodinacije je oslabljena, koncentracija T3 pada, a rT3 raste i smanjen je klirens rT3. Stanje sa niskim T3 je adaptivno i predstavlja zaštitni mehanizam od pojačanog

katabolizma u akutnoj bolesti.<sup>1,2,3,4</sup> Pacijenti sa teškim oboljenjima imaju pad TT4 i TT3 (sindrom niskog T4). Ovo stanje ima lošu prognozu.<sup>5</sup> Ključni činioc u smanjenju T4 je poremećaj vezivanja za TBG.

Poremećaji tireoidne funkcije se objašnjavaju na dva načina:

1. Neposredno delovanje netireoidne bolesti putem stresa, metaboličkih promena, specifičnih promena u zahvaćenim organima ili dejstvom uzetih lekova.
2. Stvarnom vezom netireoidne bolesti i primarnog tireoidnog oboljenja preko zajedničkog etiološkog činioca, ili slučajnom zajedničkom pojavom ovog oboljenja.<sup>1,5</sup>

Netireoidne bolesti mogu da utiču na tireoidnu funkciju na svim nivoima, sekreciji, transportu i metabolizmu hormona.<sup>1,6</sup>

Zajedničko za mnoge teške netireoidne bolesti je izrazit pad koncentracije trijodtironina u serumu. Savremeni stavovi pripisuju promenu tireoidnih hormona u SNTB kao funkciju konzervacije energije u svetlu povećanih kataboličkih potreba koje izaziva bolesni proces.<sup>7,8</sup>

Koncentracija T3 u serumu je obično nesrazmerno niska u poređenju sa promenama transportnih proteina i nivoa T4.

Mehanizam selektivnih promena T3 nedavno je rasvetljen, razlog nije povećana razgradnja i raspodela T3 kao ni smanjena proizvodnja u tireoidnoj žlezdi, već se radi o promeni puteva monodejodinacije i razgradnje hormona u perifernim tkivima sa smanjenom konverzijom T4 u T3.<sup>9</sup>

Porast rT3 obično prati nizak T3, verovatno kao posledica usporenog klirensa rT3, a ne povećanog stvaranja iz T4 i smanjene aktivnosti 5-dejodinaze u tkivima. Ovaj enzim učestvuje i u razgradnji rT3.<sup>10,11,12</sup>

Promene tireoidne funkcije u infarktu miokarda predstavljaju kombinaciju akutne bolesti sa stresom i delovanje kalorijske restrikcije, kao i lekova koji mogu da utiču na tireoidnu funkciju (amiodaron, glikokortikoidi, propranolol). Osnovna promena je inhibicija 5-dejodinacije zbog čega opada T3 i raste rT3. Promene serumskog T4 su minimalne, ili ih nema. Sekrecija T4 iz žlezde je normalna. Zapaža se mali i prolazni porast TSH. Veličina infarkta procenjena prema porastu intracelularnih enzima, nalazi se u korelaciji sa T3 i rT3. Porast rT3 je u korelaciji sa lošijom prognozom i usporeno njegovo normalizovanje znači komplikovaniji tok bolesti.

Kod SNTB je smanjeno snabdevanje biološki aktivnim hormonima i izostanak kompenzacijske stimulacije sekrecije hormona služi za očuvanje energije u smislu povećane metaboličke potrebe obolelog organizma.<sup>13</sup>

Ovi pacijenti imaju najrazličitije poremećaje u ishrani, primaju različite medikamente koji imaju reperkusije na hipotalamo-hipofizi-tireoi-

dnu osu, kao na primer dopamin. Kontraverzno je pitanje da li treba davati supstitucionu terapiju kod SNTB. Dijagnoza SNTB je izazov, korisno je imati podatke o tireoidnom oboljenju i o nekom drugom akutnom oboljenju. Lečenje SNTB tireoidnim hormonima nije dovoljno potvrđeno, ali treba pratiti oporavak bolesnika bez primene tireoidnih hormona sve dok nema pouzdanih dokaza za hipotireoidizam.

### Cilj rada

Cilj rada bio je da se u pacijenata sa akutnim infarktom miokarda:

1. Ispita tireoidna funkcija određivanjem koncentracije tireoidnih hormona
2. Odredi koncentracija tireostimulišućeg hormona hipofize i ispita funkcionalni status hipotalamo-hipofizno-tireoidne ose

### Pacijenti i metodologija

U ovom radu izvršeno je prospektivno ispitivanje pacijenata lečenih od akutnog infarkta miokarda u koronarnoj jedinici Službe interne medicine Opšte bolnice u Leskovcu u 2009. godini. Svi ispitani pacijenti su sa područja Jablaničkog okruga, u kome ne postoji jodni deficit u ishrani i nisu imali predhodno dijagnostikovanu morfofunkcionalnu tireoidnu disfunkciju.

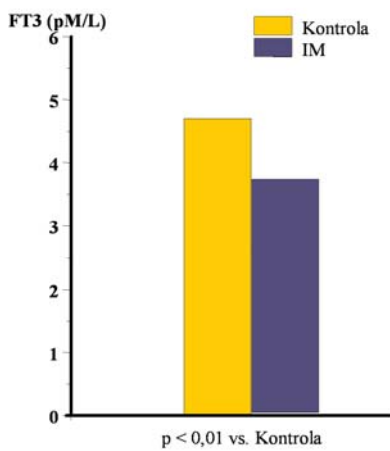
Akutni infarkt miokarda je dijagnostikovano na osnovu anamneze, kliničkog pregleda, elektrokardiografskog nalaza i laboratorijskim određivanjem koncentracije kardiospecifičnih enzima. Krv za hormonske analize uzeta je sledećeg jutra po prijemu u bolnicu, tj. manje od 24 h od postavljanja dijagnoze. Grupu ispitanika činilo je 6 žena, starosti od 50 do 73 godine, sa prosečnom starošću  $63,2 \pm 7,82$  godina i 12 muškaraca, starosti od 49 do 71 godine, sa prosečnom starošću  $61,4 \pm 7,72$  godina. Obe podgrupe po polu i grupa u celini su homogene sa koeficijentom varijacije 13,59% ( $KV=SD/aritmetička\ sredina$ ). Nešto je veća starost ženske podgrupe, ali bez statističke značajnosti,  $p=0,05$ . Prosečna starost u grupi je  $62,15 \pm 8,45$ .

Kontrolnu grupu je činilo 20 zdravih ispitanika.

**Rezultati**

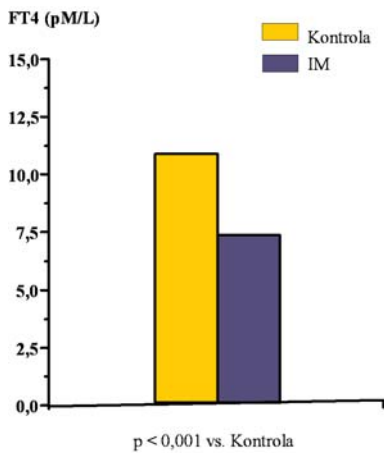
**Tabela 1.** Koncentracije tireoidnih hormona kod pacijenata sa infarktom miokarda

INPHARCTUS MYOCARDI (IM)	N	SV. ± SD	SE	MAX	MIN	MEDIANA
FT3	18	3,70±0,78	0,18	5,42	2,80	3,60
TT3	18	0,83±0,24	0,05	1,32	0,45	0,81
FT4	18	7,28±1,38	0,33	9,01	4,10	7,35
TT4	18	108,90±22,01	5,19	151,44	80,00	100,10
TSH	18	1,58±0,36	0,15	3,10	0,80	1,43
rT3	18	1,31±1,31	0,08	2,00	0,60	1,30



**Grafikon 1.** Koncentracija FT3 u pacijenata sa infarktom miokarda

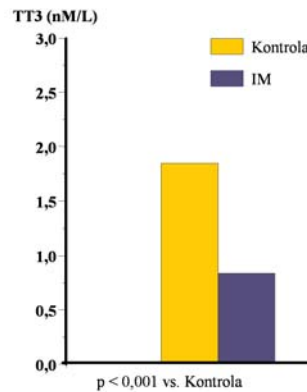
Koncentracija FT3 pokazuje pad u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,01$ ).



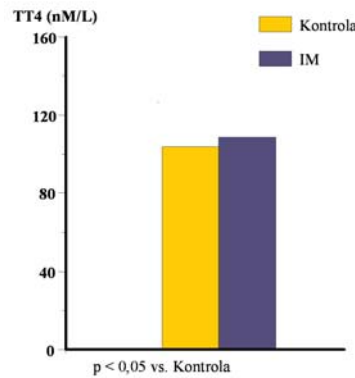
**Grafikon 2.** Koncentracija FT4 u pacijenata sa infarktom miokarda

Koncentracija FT4 pokazuje pad u odnosu na kontrolnu grupu.

Koncentracija TT3 je statistički značajno snižena kod pacijenata sa infarktom miokarda ( $p < 0,001$ ).

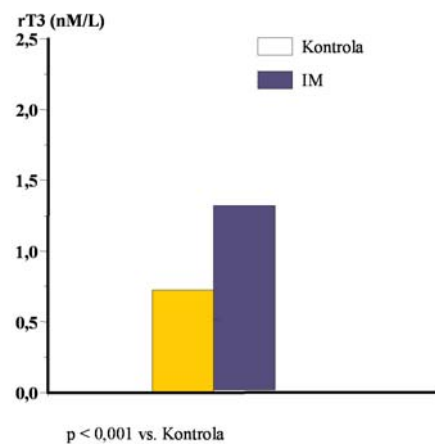


**Grafikon 3.** Koncentracija TT3 u pacijenata sa infarktom miokarda



**Grafikon 4.** Koncentracija TT4 u pacijenata sa infarktom miokarda

Koncentracija TT4 je u opsegu normalnih vrednosti.

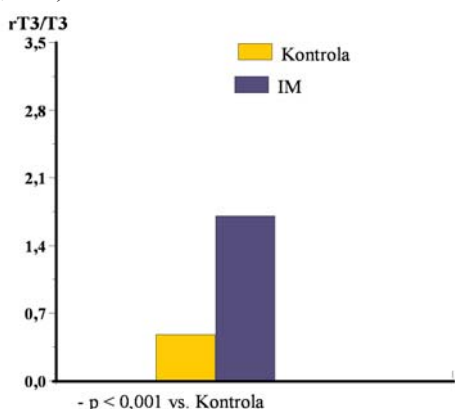


**Grafikon 5.** Koncentracija rT3 u pacijenata sa infarktom miokarda

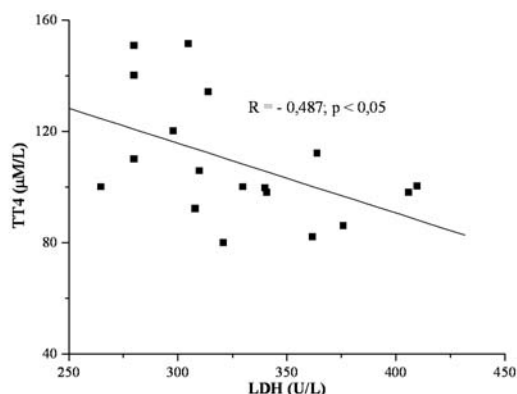
Koncentracija rT3 je povećana u odnosu na kontrolnu grupu sa statističkom značajnošću  $p < 0,001$ .

U svih obolelih određena je korelacija odnosa rT3 prema T3 i uočen trend porasta koji je sta-

tistički značajan u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,001$ ).

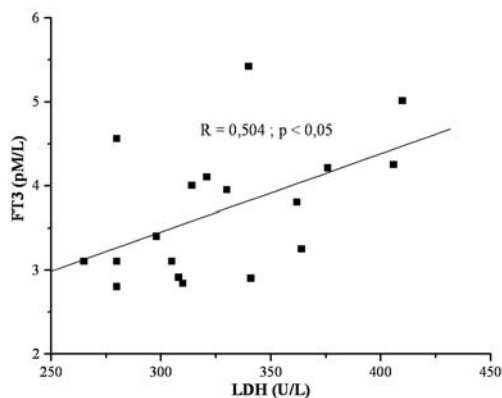


**Grafikon 6.** Odnos rT3 i T3 u pacijenata sa infarktom miokarda



**Grafikon 7.** Korelacija koncentracija TT4 i LDH u pacijenata sa infarktom miokarda

Koncentracija LDH pokazuje tendenciju rasta od postavljanja dijagnoze infarkta miokarda i ima dobru prediktivnu vrednost u praćenju bolesti ( $R = -0,487$ ;  $p < 0,05$ ). Nivo TT4 pokazuje minimalne fluktuacije i u opsegu je normalnih vrednosti.



**Grafikon 8.** Korelacija koncentracija FT3 i LDH u pacijenata sa infarktom miokarda

Koncentracija LDH pokazuje tendenciju rasta od javljanja infarkta miokarda sa statistički značajnim porastom ( $p < 0,05$ ). Uočava se i pad FT3 koji pokazuje dobru prediktivnu vrednost u prognozi bolesti.

### Diskusija

Kliničke i laboratorijske manifestacije mnogih akutnih bolesti, kao što je infarkt miokarda, usmerile su pažnju na tireoidnu žlezdu, zbog mogućeg disbalansa njenih hormona i posledičnog poremećaja funkcije različitih organa.

Kod grupe pacijenata sa akutnim infarktom miokarda naša studija je pokazala da su koncentracije FT3, TT3 i FT4 ispod donje granice normalnih nivoa, sa vrednostima koje su statistički značajne u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,01$  za FT3), a ( $p < 0,001$  za TT3 i FT4), TT4 je bio u opsegu normalnih vrednosti, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu. TSH je takođe pokazao normalnu koncentraciju, dok je rT3 bio povećan u odnosu na kontrolnu grupu, uz statističku značajnost ( $p < 0,001$ ).

Naši rezultati su slični sa rezultatima koje su dobili drugi autori. Karga H i saradnici<sup>14</sup> su kod 30 pacijenata sa infarktom miokarda posle 4, 24, 48 sati i 10 dana merili nivoe TT3, rT3, FT4, TT4, TSH, kortizol, citokine (interleukine 1 i 6) i kreatinin fosfokinazu. Najdrastičnija odstupanja kod svih parametara zabeležena su u prva 24 do 48 sati. Registrovan je nagli pad T3 u prva 24 sata, uz postepen porast do 240 sati, ali bez dostizanja početnih vrednosti. Vrednosti rT3 pokazuju nagli skok u toku 24 sata, uz postepenu normalizaciju do 240 sati.

Schlienger JL i saradnici<sup>15</sup> su zaključili u studiji na 24 pacijenta sa preležanim infarktom miokarda da TT3 ima dobru prediktivnu vrednost u korelaciji sa parametrima leve komore srca ( $p < 0,001$ ). Njihovi rezultati ukazuju na pad TT3, porast rT3 i normalne vrednosti FT4 i TSH. U svih pacijenata praćen je nivo mioglobina, kreatinin fosfokinaze, ST segment na EKG-a i ejectionu frakciju leve komore.

Wyne KL<sup>16</sup> je pratio koncentraciju tireoidnih hormona u pacijenata sa masivnim infarktom miokarda i dobio sledeće rezultate: nizak T3,

povišen rT3 i normalni TSH. Takođe je ispitivao pacijente sa low T3 sindromom i kardijalnom disfunkcijom (angina pectoris i infarkt miokarda) a posle terapije sa T3 u infuziji dva dana. Kontrolnoj grupi je davana placebo infuzija.

Pacijenti su podeljeni u tri grupe: 12 sa ishemijskim promenama, 8 bez ishemije, a 10 ih je bilo u kontrolnoj grupi. Pacijentima su određivani slobodni tireoidni hormoni, TSH, interleukin-6, aldosteron, noradrenalin, plazma renin, natriuretik peptid i EKG. Zaključak je da terapija tireoidnim hormonima značajno poboljšava neuroendokrini profil i ventrikularne performanse.

Cocceani M i saradnici<sup>17</sup> su ispitivali odnos tireoidne disfunkcije, hipotireoze i koronarne arterijske bolesti (miokardni infarkt i hronična srčana slabost) u korelaciji sa FT3. Ukupno je bilo 1047 pacijenata sa promenama na jednom i više krvnih sudova. Zaključak je da nivo FT3 ima dobru prediktivnu vrednost uz ostale kardiovaskularne rizike na mortalitet pacijenata.

Cassetti i saradnici<sup>18</sup> su merili nivo T3 u pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom leve komore posle infarkta miokarda. U studiji su bila 34 pacijenta, a dobijene niske vrednosti T3 su upoređivane sa dve grupe, klasifikovane prema izovolemijom relaksacionom vremenu i mitralnom protoku u dijastoli. Dobijena je visoka korelacija ispitivanih parametara leve komore sa serumskim vrednostima T3.

Vrlo često, kod pacijenata u okviru SNTB, postavljamo pitanje da li su oni klinički hipotireoidni. Klasični parametri hipotireoidizma nisu prisutni kod SNTB. Uobičajena klinička slika se ne razvija pre 2 do 3 nedelje od smanjenih nivoa tireoidnih hormona. Nastanak i razvoj SNTB zavisi od mnogih faktora. Smanjena produkcija T3 je posledica inhibicije jodotironin dejodinaze tip I u jetri i smanjene degradacije rT3. Neke studije ukazuju da nedostatak selena ima uticaj na ove procese, jer je važan za funkciju dejodinaze. U kliničkim studijama uočena je niska koncentracija leptina u SNTB. Davanje leptina u SNTB preko jedara hipotalamusa i TRH sekrecije delimično popravlja nisku koncentraciju T4 u serumu.

Tretman SNTB tireoidnim hormonima izaziva oprečne stavove u literaturi. Najčešći razlog protiv terapije T3-T4 zamene je taj što bi takav postupak smanjio štednju kalorija u metabolizmu kod SNTB, a kalorije se kod teško bolesnih obezbeđuju na drugi način: krv, albumini, vitamini, koloidni rastvori, ugljeni hidrati. U studiji Brenta i Hershmana<sup>19</sup> davano je 1,5ug/kgtt tiroksina dnevno kod 12 pacijenata. Veoma brzo se vratio nivo T4 u normalu, ali ne i T3, tokom perioda od 3 nedelje. Mortalitet u ovoj i kontrolnoj grupi ostao je isti, 80%.

U studiji Hsu i saradnika<sup>20</sup> u pacijenata sa akutnim miokardnim infarktom registrovan je pad T3 i povišen rT3, nakon što je dato 0,2 ug T3 po kgtt i to 5 doza tokom 2h, registrovano je ubrzano poboljšanje kardijalnog indexa. T3 se popravio 4 sata nakon poslednje doze, što ukazuje da duža terapija može imati pozitivni efekat. Pavlou i saradnici<sup>21</sup> su proučavali dejstvo T3 na miokardnu funkciju kod pacijenata sa miokardnom ishemijom, uočena je normalizacija T3 ali bez poboljšanja hemodinamskog statusa funkcije miokarda.

Opšti zaključak je da nema strogog konsenzusa po pitanju supstitucione terapije tireoidnim hormonima i uglavnom su svi terapijski pokušaji usmereni na tretman akutne bolesti u okviru SNTB. Preporučuje se individualan pristup, zavisno od slučaja. Kako ovaj oblik tkivne deficijencije tireoidnih hormona može doprineti izvesnim fiziološkim prednostima, na njega ne treba terapijski delovati supstitucijom, ili pak shodno svakom drugom hipotireoidnom stanju. Terapiju treba smatrati poželjnom i bezbednom.

### Zaključak

Uopšte uzevši, u netireoidnim bolestima (infarkt miokarda) može doći do promene koncentracije tireoidnih hormona. Većina bolesnika sa netireoidnim bolestima je u eutireoidnom stanju. Varijabilnost pokazatelja tireoidne funkcije i fiziološka važnost niske koncentracije tireoidnih hormona su nejasni. U svih ispitanika ukupni i slobodni T3 je bio snižen, a s obzirom na to da je on odgovoran za metaboličke efekte tireoidnih hormona, (jer se u tkivima vrši konverzija

T4 u T3) paradoksalno je da T3 deficijentnost, koja se nalazi kod bolesnika, ne stvara klinički hipotireoidizam. Promena, skretanje konverzije T4 od visoko potentnog T3 ka neaktivnom rT3 predstavlja odbrambenu reakciju organizma, adaptacionog karaktera koja pokušava da zaštiti bolesna tkiva od intenzivne metaboličke stimulacije. Poremećaj u T4 metabolizmu reflektuje aberacije u opštem metabolizmu, karakterističan je za akutnu fazu ili egzacerbaciju hroničnog stanja i u tom kontekstu ima prognostički značaj.

U našem radu izvestan broj pacijenata pokazivao je kliničke znake hipotireoidizma, što je u korelaciji sa najvećim brojem pacijenata koji pokazuju subnormalne koncentracije ukupnih i slobodnih tireoidnih hormona i povišenu koncentraciju rT3. Niske koncentracije tireoidnih hormona i činjenica da TSH zbog alteracije hipofizo-tireoidne funkcionalnosti ne može biti relevantan index eutireoidnog stanja, ukazuju na verovatno postojanje subkliničkog hipotireoidizma.

#### Literatura:

1. Trbojević B. Tireoidna žlezda. Čip štampa Beograd, Beograd, 1998.
2. Stefanović LJ, Borota R. Nuklearna medicina. Medicinski fakultet Novi Sad, 1992.
3. Stefanović S. Interna medicina. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, Beograd, 1986.
4. Lepšanović L, Kovač T. Endokrinologija. Savremena administracija, Beograd, 1996.
5. Harrison TR. Principi interne medicine, prvo hrvatsko izdanje. Placebo, Split, 2001.
6. Ilic S. Interna medicina. Prosveta, Nis, 2004.
7. Paunković N, Paunković J. Tireologija kroz poglavlja i vreme. Megatrend Beograd, Beograd, 2004.
8. Tadžer I. Specijalna patološka fiziologija. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, Beograd, 1985.
9. Trbojević B. Medicinski glasnik. Zlatibor, 2010;35.
10. Han R. Medicinski glasnik. Zlatibor, 2007;24.
11. Bogičević M, Ilić S. Nuklearna medicina. Studenski kulturni centar, Niš, 2007.
12. Ilić S. Dijagnostika i terapija hipertireoidizma. Medicinski fakultet Niš, 2007.
13. Popović-Brkić V. Hipotireoza. Acta clinica, Medicinski fakultet Beograd, Beograd, 2008.
14. Karga H, Papaioannou P, Venetsanou K, Papandroulaki F, Karalaizos L, Papaioannou G, et al. The role of cytokines and cortisol in the non-thyroidal illness syndrome following acute myocardial infarction. Eur J Endocrinol, 2000; 142(3):236-42.
15. Schlienger JL, Sapin R, Capgras T, Gasser F, Monassier JP, Honer B, et al. Evaluation of thyroid function after myocardial infarction. Ann Endocrinol (Paris), 1991; 52(4):283-8.
16. Wyne KL. The role of thyroid hormone therapy in acutely ill cardiac patients. Crit Care, 2005; 9(4): 333-4.
17. Coceani M, Iervasi G, Pingitore A, Carpeggioani C, L'Abbate A. Thyroid hormone and coronary artery disease: from clinical correlations to prognostic implications. Clin Cardiol, 2009; 32(7): 380-5.
18. Casseti G, Pinelli M, Bindi M, Bianchi M, Castiglioni M. Low T3 syndrome and left ventricular diastolic function. G Ital Cardiol, 2009; 10(8):553-7.
19. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1986; 63: 1-8.
20. Hsu RB, Huang TS, Chen YS, Hitoshi S. Effect of triiodothyronine administration in experimental myocardial injury. J Endocrinol Invest, 1995; 18:702-709.
21. Pavlou HN, Kliridis PA, Panagiotopoulos AA, Goritsis CP, Vassilakos PJ. Euthyroid sick syndrome in acute ischemic syndromes. Angiology, 2002; 53(6):699-707.

## PRIKAZ BOLESNIKA SA PAROKSIZMALNOM ATRIJALNOM FIBRILACIJOM I ASHMANOVIM FENOMENOM

G. Stojković, D. Jovanović, A. Stanković, D. Djokić

Odeljenje kardiologije Službe interne medicine, Opšta bolnica Leskovac

### SAŽETAK

Uvod. Ashmanov fenomen je jednostavna elektrokardiogramski manifestacija intraventrikularnog poremećaja sprovodljivosti uslovljenog promenom srčane frekvence koji uzrokuje pojavu širokih QRS kompleksa, sa morfologijom bloka grane. Nastaje kada posle relativno dugog sledi kratak R-R ciklus. Sam po sebi je asimptomatski.

Prikaz bolesnika. Tridesetdvogodišnji muškarac javio se sa osećajem lupanja srca i teskobe u grudima. Hospitalizovan je 2006. godine zbog atrijalne fibrilacije (FA) u čijoj osnovi je WPW sindrom. U fizikalnom nalazu dominantan je nalaz apsolutne aritmije, sa srčanom frekvencom 150/min., promenljivim intenzitetom prvog srčanog tona i deficitom pulsa. Na elektrokardiogramu: FA sa odgovorom ventrikula 120-150/min, kratkim nizom širokih QRS kompleksa, različitog kuplunga, koji sledi nakon dugog R-R intervala-Ashmanov fenomen. Ehokardiografskim pregledom viđena je leva komora uvećanog dijametra, očuvane globalne sistolne funkcije, sa hipokinezijom septuma, Konvertovan je u sinusni ritam peroralnim davanjem 600 mg propafenona. Pacijent je otpušten kući u sunusnom ritmu sa srčanom frekvencom 70/min, uvedenim u terapiju inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima i propafenonom.

Zaključak. Razumevanje Ashmanovog fenomena omogućava razlikovanje ventrikularnih poremećaja ritma od aberantno sprovedenih supraventrikularnih impulsa, što ima važne prognostičke i terapijske implikacije.

Ključne reči: Atrijalna fibrilacija, Ashmanov fenomen.

### SUMMARY

Introduction: Ashman phenomenon is a simple electrocardiogram manifestation of intraventricular conduction abnormality, conditioned by changes in heart rate that causes the occurrence of wide QRS complexes, with the morphology of branch block. It occurs when, after a relatively long RR cycle follows a short RR cycle. It is by itself asymptomatic.

Case outline: A thirty-year old man presented with a feeling of heart palpitations and chest tightness. He was hospitalized in 2006. due to atrial fibrillation (AF), the basis of the WPW syndrome. The finding of absolute arrhythmia with heart rate 150/min., varying intensity of the first heart sound and pulse deficit is dominant in the physical finding. Electrocardiogram: FA to answer ventricle 120-150/min., a short series of wide QRS complexes, different clutch, which follows a long RR interval-Ashman phenomenon. Echocardiography demonstrated dilated left heart chamber, preserved left ventricular contractility function with hypokinesis of the septum. It was converted to sinus rhythm by giving oral 600 mg propafenone. The patient was discharged home in sinus rhythm with heart rate 70/min, introduced in the therapy of angiotensin converting enzyme and propafenone.

Conclusion: Understanding of Ashman phenomenon provides differentiating ventricular rhythm abnormality from aberrant conducted supraventricular pulses, which has important prognostic and therapeutic implications.

Key words: atrial fibrillation, Ashman phenomenon.

### Uvod

Ashmanov fenomen (Ashani i Gozack, 1947) je proširenje QRS sa morfologijom bloka grane koji se javlja u supraventrikularnim aritmijama: atrijalnoj fibrilaciji, supraventrikularnoj tahikardiji, supraventrikularnim ekstrasistolama, kao rezultat usporenog sprovođenja-alodromije. Nastaje kada posle relativno dugog sledi kratak R-R ciklus (slika1). Supraventrikularni impuls stiže u periodu relativne ili apsolutne refrakter-

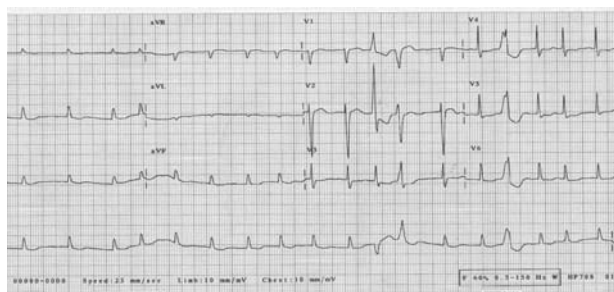
nosti jedne od grana Hiss-Purkinjeovog sistema i posledično uspori ili blokira sprovođenje kroz granu, odlažući depolarizaciju.<sup>1</sup> Refraktarni period (RP) desne grane (DG) Hiss-Purkinjeovog snopa je duži od leve grane (LG), tako da se Ashmanov fenomen najčešće prezentuje u vidu bloka DG.<sup>2</sup> Kraće trajanje akcionog potencijala povezano je sa kraćim trajanjem R-R intervala, produženo trajanje akcionog potencijala povezano je sa dugim R-R intervalom. Ashmanov fenomen je sam po sebi asimptomatski.<sup>3</sup> Razumevanje Ashmanovog fenomena omogućava razlikovanje prevremene ventrikularne ekstrasistole,

Adresa autora: Dr Gabrijela Stojković, Opšta bolnica Leskovac, Odeljenje kardiologije, tel. 016/251-228, 064/27-17-937, e-mail: gabikardio@gmail.com

još značajnije komorske tahikardije od niza aberantno uzastopno sprovedenih supraventrikularnih impulsa, što ima važne prognostičke i terapijske implikacije.<sup>2</sup> Fisch-ovi kriterijumi za dijagnozu Ashmanovog fenomena su:

- I Relativno dug ciklus koji neposredno predhodi aberantnom QRS kompleksu: kratki-dugi-kratki interval inicira aberaciju. Aberantno sprovođenje može biti po tipu bloka DG ili LG čak i kod istog pacijenta.
- II Nepravilan redosled aberantnih QRS kompleksa.
- III Nedostatak potpunih kompezatornih pauza.
- IV QRS morfologija je najkorisnija za razlikovanje supraventrikularnih od ventrikularnih QRS kompleksa. Morfološke karakteristike koje idu u prilog komorskog porekla,

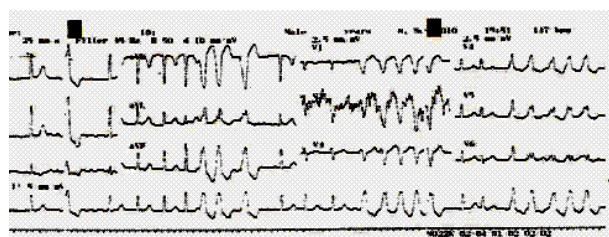
1. morfologija bloka LG,
2. oblik bloka DG sa monofaznim R, bifazičnim QRS, ili rSR' u V1,
3. QS u V6, trajanje QRS-a duže od 140ms u bloku DG, od 160ms u bloku LG.<sup>4</sup> R-S intervala duži od 100 ms u prekordijalnim odvodima, 5. Leva osovina (-90 do 180 stepeni)<sup>2</sup> Dijagnoza se najčešće postavlja elektrokardiogramom, a u retkim slučajevima elektrofiziološko ispitivanje je neophodno da se utvrdi da li je aritmija supraventrikularna ili ventrikularna. Lečenje podrazumeva tretman osnovnog oboljenja koje dovodi do Ashmanovog fenomena.



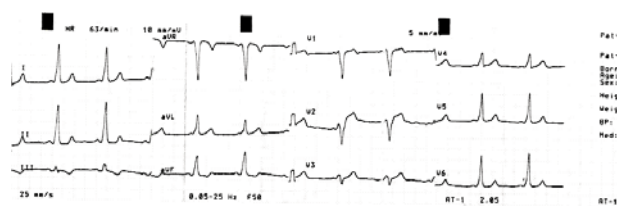
**Slika 1.** Elektrokardiogram: fibrilacija atrijuma sa povremeno alodromno sprovedenim impulsima-Ashmanov fenomen

Prikaz bolesnika. Tridestdvogodišnji muškarac se javio lekaru sa osećajem lupanja srca i gušenja. Hospitalizovan je 2006. godine zbog paroksizmalne, čiste atrijalne fibrilacije (FA) sa

uskim QRS kompleksima. Negativna je porodična anamneza za AF. U fizičkom nalazu markantan je nalaz apsolutne aritmije sa srčanom frekvencom 150/min., promenljivim intezitetom prvog srčanog tona i deficitom pulsa. Na elektrokardiogramu: FA sa odgovorom ventrikula 120-150/min (nedostatak p-talasa, sa nepravilnim R-R intervalom), jednim kratkim, uzastopnim nizom širokih QRS kompleksa, različitog kuplunoga koji slede nakon dugih R-R intervala-Ashmanov fenomen (slika2). Radiografski snimak srca i pluća u referentnim granicama.



**Slika 2.** Elektrokardiogram pokazuje fibrilaciju atrijuma sa Ashmanovim fenomenom.



**Slika 3.** Elektrokardiogram: široki QRS kompleksi, sa prisutnim delta talasom i pq intervalom kraćim 0.10 ms (WPW)

Ehokardiografskim pregledom viđena je leva komora uvećanog dijametra, endijastolnog dijametra 58mm, endsistolnog dijametra 37 mm, normalne debljine zidova, očuvane globalne sistolne funkcije EF 63%, FS 37%, sa poremećajem segmentne kinetike zidova po tipu hipokinezije septuma, koji je ehogeniji. Perikard zadebljao, ehogeniji. Sprovedena je prekardioverziona antikoagulantna terapija niskomoekularnim heparinom, bez post konverziona oralne antikoagulantne terapije zbog kraćeg trajanja AF od 48h i niskog rizika za tromboembolijske komplikacije, procenjenog SHADS2vas scorom. Uspostavljena je kontrola rada komora beta blokerom, a potom je konvertovan u sinusni ritam peroralnim davanjem 600 mg propafenona (konverzija pilulom u džepu „pil in pocet therapy”).



Pacijent se otpušta kući u sinusnom ritmu sa srčanom frekvencom 70/min, uvedenim u terapiju inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima i propafenonom (slika3).

### Diskusija

WPW sindrom-sindrom pre ekscitacije komora usled postojanja kongenitalnog akcesornog puta klinički se manifestuje supraventrikularnim tahiaritmijama (supraventrikularna paroksizmalna tahikardija, atrijalna fibrilacija). Pre-ekscitaciona AF pojavljuje se u 30% pacijenata sa WPW sindromom.<sup>4,5</sup>

Naš pacijent ima WPW sindrom sa paroksizmima AF sa uskim QRS kompleksima - sa ortodromnim sprovođenjem (anterogradno sprovođenje ide preko AV čvora), što objašnjava odgovor komora od 150/ min.

Ukoliko bi došlo do antidromnog sprovođenja-anterogradnim sprovođenjem preko akcesornog puta zaobilazi se AV čvor i gubi njegova zaštitna uloga, sa pojavom preekscitacionih QRS komplekasa sa visokim odgovorom ventrikula od 200-220/min i rizikom za nastanak ventrikularne tahikardije ili ventrikularne fibrilacije.

Kontraindikovana je primena digitalisa, verapamila i beta blokatora koji blokirajući sprovođenja na nivou AV čvora, favorizuju sprovođenje preko akcesornog puta dovodeći do degeneracije AE u ventrikularnu tahikardiju ili ventrikularnu fibrilaciju.<sup>5,7</sup>

Markeri koji identifikuju pacijente na visokom riziku za naprasnu srčanu smrt u WPW sindromu su:

1. kratak preekscitacioni R-R interval, kraći od 250ms tokom AF
2. anamneza simptomatske tahikardije,
3. multipli akcesorni putevi,
4. Ebsteinova anomalija.

Rizik za naprasnu srčanu smrt se procenjuje između 0.15-0.39% za pacijente sa WPW sindromom za 3-10 godina.<sup>6</sup> Pacijent nema pre-ekscitacione komplekse, kao ni kratak preekscitacioni R-R interval, nema Ebstein anomaliju ali

sa prisutnim simptomima tahikardije, samim tim ima mali rizik za naprasnu srčanu smrt. Nije rađeno elektrofiziološko ispitivanje, pa nemamo odgovor na broj akcesornih puteva. Kratak niz širokih QRS kompleksa rezultat je alodromije i vrlo važno ga je razlikovati od ektopične ventrikularne aktivnosti-ventrikularne tahikardije.

Na elektrokardiogramu se vidi da relativno dug ciklus neposredno predhodi aberantnom QRS kompleksu-kratki-dugi-kratki interval, nepravilan redosled aberantnih QRS kompleksa, sa morfologijom bloka leve grane (češći je oblik desne grane u alodromnom sprovođenju), trajanje QRS kompleksa je kraće od 160 ms što sve ide u prilog alodromije, a ne ventrikularne ektopije.

Pojava alodromije je znak nedovoljno blokirane sprovođljivosti na nivou AV čvora, a ekstrastole mogu biti znak predoziranosti digitalisom ili povećane ekscitabilnosti miokarda.

Pacijent nije primio digitalis, jer se radi o paroksizmalnoj AF i nije indikovano u WPW sindromu. Konvertovan je u sinusni ritam propafenonom (konverzija pilulom u džepu-„pill-in-pocet therapy”) i otpušten je kući sa dozom propafenona za održavanje sinusnog ritma.

U zaključku možemo reći da razumevanje Ashmanovog fenomena omogućava razlikovanje ventrikularnih poremećaja ritma od aberantno sprovedenih supraventrikularnih impulsa, što ima važne prognostičke i terapijske implikacije.

### Literatura

1. Chaudry II, Ramsaran EK, Spodick DH. Observations on the reliability of the Ashman phenomenon. *Am Heart J.* Jul 1994;128(1):205-9
2. Gulamhusein S, Yee R, Ko PT, Klein GJ. Electrocardiographic criteria for differentiating aberrancy and ventricular extrasystole in chronic atrial fibrillation: validation by intracardiac recordings. *J Electrocardiol.* Jan 1985;18(1):41-50.
3. Antunes E, Brugada J, Steurer G, et al. The differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex on the 12-lead ECG: ventricular tachycardia, supraventricular tachycardia with aberrant intraventricular conduction, and supraventricular tachycardia with anterograde conducti. *Pacing Clin Electrophysiol.* Sep 1994;17(9):1515-24.
4. Kažić T, Ostojić M, Klinička kardiovaskularna farmakologija, *Integra* 2009: 438-447.

5. Grujuć M, Mrdja S, Potpara T, Vujisić B, Petrović M, Mujović N. WPW sindrom - rezultati lečenja 250 bolesnika u dvadesetogodišnjem periodu: od medikamentne do terapije kateter ablacijom. *Kardiologija* 2002; 23:109-19.
6. A. John Camm, Paulus Kirchhof, Gregory Y.H. Lip, Ulrich Schotten, Irene Savelieva, Sabine Ernst et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429.
7. Grujić M, Principi lečenja srčanih arizmija. U Nedeljković S, *Kardiologija*, Beograd 2009: 704-13.

## INFARKT DESNE SRČANE KOMORE - PRIKAZ SLUČAJA -

G. Stojilković, D. Jovanović

Koronarna jedinica, Služba interne medicine, Opšta bolnica Leskovac

### SAŽETAK

Uvod. Oko 50% pacijenata koji razviju infarkt miokarda inferiornog zida leve komore, razviće i infarkt zida desne srčane komore, ali je on klinički manifestan kod 20 do 30% pacijenata. Infarkt desne komore je uglavnom posledica okluzije desne koronarne arterije.

Cilj. Prikazom slučaja ukazati na mogućnost infarkta desne srčane komore kad su elektrokardiografski prisutni znaci infarkta donjeg i/ili zadnjeg zida.

Metod rada. Prikazali smo pacijenta starog 64 godine, primljenog u Koronarnu jedinicu zbog bola u grudima, sa kliničkim znacima desnostranog srčanog popuštanja, elektrokardiografskim i ehokardiografskim znacima infarkta desne komore.

Diskusija. Od velikog značaja je postavljanje pravovremene dijagnoze infarkta desne komore u slučajevima postojanja elektrokardiografske slike infarkta donjeg zida leve komore. Adekvatna terapija akutnog infarkta miokarda desne komore (AIM DK) primenjena na vreme može da smanji smrtnost nekoliko puta. Osnovni terapijski cilj je postizanje što ranije reperfuzije

Zaključak. AIM DK je jedan od najtežih oblika AIM, ako se imaju u vidu visoka učestalost komplikacija i smrtnog ishoda. Rana dijagnoza i pravovremena reperfuziona terapija mogu uticati na poboljšanje prognoze AIM DK.

Ključne reči: infarkt miokarda, desna srčana komora.

### SUMMARY

Introduction. About 50% of the patients who develop a myocardial infarction of the inferior left chamber wall will also develop an infarction of the heart right chamber wall, but it is clinically shown in 20 to 30% of the patients. The infarction of the right chamber is mainly the consequence of the occlusion of the right coronary artery..

Aim. With the review of the case we must point out the possibility of heart right chamber infarction when the electrocardiographic signs of an inferior and/or posterior wall infarction are present.

Method. We present a patient aged 64 years who was admitted into the coronary unit because of pain in the chest, with clinical signs of heart weakness at the right side and with electrocardiographic and echocardiographic signs of right chamber infarction.

Discussion. It is very important to give a well-timed diagnosis of the right chamber infarction when there is an electrocardiographic picture of a left chamber inferior wall infarction. The appropriate therapy of the right chamber acute myocardial infarction (RV AMI) which is applied on time, can reduce mortality for several times. The basic therapeutic purpose is to achieve a reperfusion as soon as possible.

Conclusion. RV AMI is one of the worst form of AIM if we consider the high frequency of complications and death. The early diagnosis and reperfusion therapy at the right time can have influence on the improvement of the RV AMI prognosis.

Key words: myocardial infarction, right heart ventricle

### Uvod

Oko 50% pacijenata koji razviju infarkt miokarda inferiornog (dijafragmalnog) zida leve komore, razviće i infarkt zida desne srčane komore, ali je on klinički manifestan kod 20 do 30% pacijenata. Infarkt desne komore je uglavnom posledica okluzije desne koronarne arterije.<sup>1</sup> Prvi autor koji je definisao 1974. godine elevaciju ST segmenta u desnom dopunskom prekordijalnom V4R odvodu bio je Erhardt L.R. Za klasi-

čan znak infarkta desne komore na EKG-u smatra se elevacija ST segmenta od najmanje 1 mm u vidu Pardeovog talasa registrovana u V4R odvodu, uz odsustvo R zubca (Erhardt-ov znak) ili elevacija ST segmenta u od V4R-V6R od 0,5-1mm, takođe bez R zubca u ovim odvodima. Klinička slika pacijenata sa infarktom desne komore najčešće se manifestuje znacima insuficijencije desne komore, kao što su nabrekle vene na vratu (kliničko ispoljavanje povećanog pritiska u desnoj pretkomori), hipotenzija ispod 90 mmHg, bledilo i psihomotorni nemir.<sup>2-10</sup>

Adresa autora: **Dr Goran Stojilković**, koronarna jedinica - interno odeljenje, Opšta bolnica Leskovac, Email: Goran\_Stojilkovic@live.com

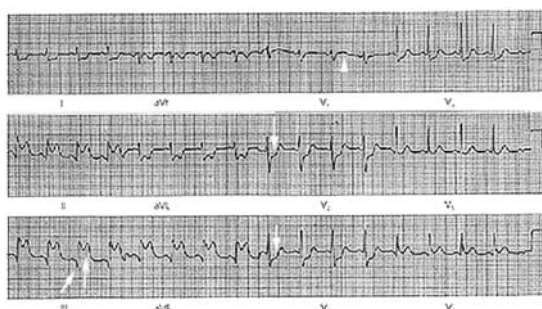
### Prikaz slučaja

Prikazujemo pacijenta S. D. starog 64 godine, iz Leskovca, gojazne konstitucije, dugogodišnjeg hipertoničara, neredovno lečenog, koji boluje od dijabetesa tipa 2, lečen je oralnim antidijabetičnim lekovima. Dva sata pre prijema u Bolnicu iznenada je osetio jak bol u grudima, praćen preznojavanjem, zbog čega je prebačen kolima Hitne medicinske pomoći u Koronarnu jedinicu Opšte bolnice u Leskovcu.

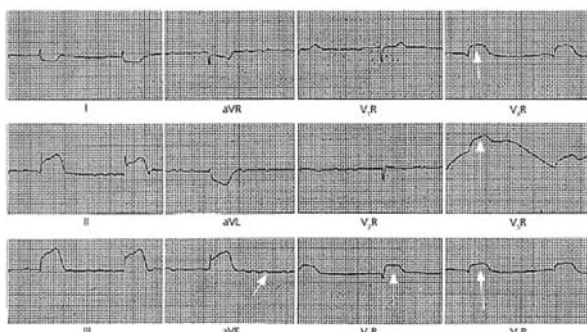
U objektivnom statusu dominira stanje uplašenosti i agitiranosti, gojazna konstitucija, bleđa prebojenost kože i vidljivih sluzokoža, oznojenost, hladna periferija.

Auskultatorno na plućima bez zastoja, srčana akcija ritmična, tiši srčani tonovi, bez čujnih patoloških šumova, sa SF od 75/min i vrednostima KP od 80/60 mmHg.

Elektrokardiogram na prijemu pokazuje sinusni ritam, dekstrokardiogram, SF 100/min, elevaciju ST segmenta u D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, avF, depresiju ST segmenta u D<sub>1</sub> i avL, V<sub>2</sub> do V<sub>4</sub> (slika 1). Zbog postojanja sumnje na infarkt desne komore odmah je urađen dekstrokardiogram koji pokazuje elevaciju ST segmenta u D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, avF, elevaciju ST segmenta V<sub>3R</sub> do V<sub>6R</sub> do 2mm uz gubitak R zubaca u istim odvodima i depresiju ST segmenta u D<sub>1</sub> i avL (slika 2).



Slika 1. Elektrokardiogram u prijemu



Slika 2. Dekstrokardiogram u prijemu

Nakon prijema u Koronarnu jedinicu ordiniran je bolus niskomolekularnog heparina (0,3 ml Clexanae) i započeta selektivna fibrinolitička terapija (Actilisae 100 mg iv po šemi), uz dvojnju antitrombocitnu terapiju (Andol 300 mg + Klopidogrel a 75mg 6 tab), atorvastatin 40 mg i kiseonik (Sat. O<sub>2</sub> 90%). Otvorena su dva venska puta. Davanje fibrinolitike terapije trajalo je oko 1h čime je postignuta nepotpuna rezolucija ST segmenta (manje od 50%) uz perzistenciju bola u grudima slabijeg intenziteta. Elektrokardiogram nakon fibrinolitike terapije pokazuje sliku fibrilacije pretkomora sa usporenjem komorskog odgovora na 47/min i padom krvnog pritiska 90/60 mmHg, zbog čega je ordiniran atropine 0,5 mg iv.

Biohumoralni nalaz u prijemu: Le 19,8 x 10<sup>9</sup>, Er 4,76 x 10<sup>12</sup>, Hemoglobin 136 g/l, Hematokrit 0,41, trombociti 378 x 10<sup>9</sup>, glikemija 25,7 mmol/l, ureja 6,9 mmol/l, kreatinin 137 μmol/l, Na 137,1, K 4,5, fibrinogen 4,0, urati 510,8 μmol/L, hol 5,16 mmol/l, HDL 1,05 mmol/l, LDL 2,85 mmol/l, Tg 2,78 mmol/L, AST 149 U/L, ALT 66 U/L, CK 1279 U/L, CKMB 138,2 U/L.

Ehokardiografski nalaz u prijemu: Leva komora je urednih dimenzija, očuvane globalne kontraktilne snage bez jasno uočljivih segmentnih ispada u kinetici. Desna komora je povećanih dimenzija dijametra 3 cm, bazalni i medijalni segment lateralnog zida DK akinetični (Mc Connell-ov znak), Regstruje se TR 1+, perikard ne raslojava.

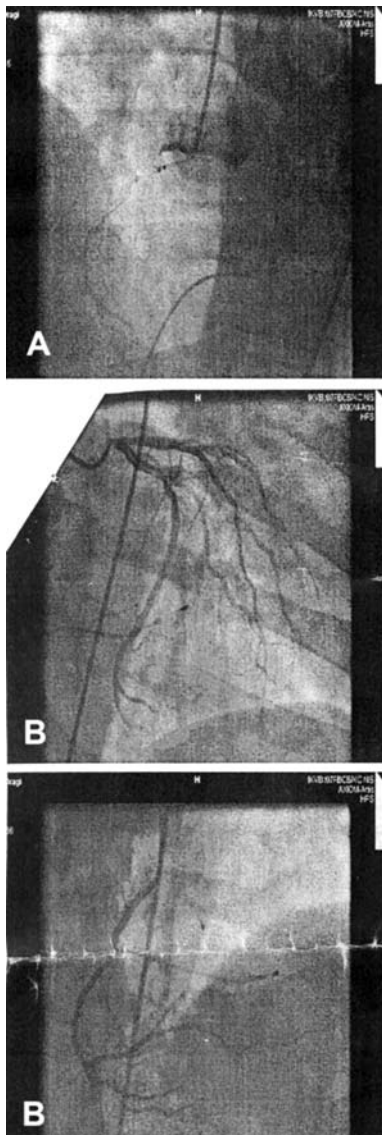
Donosi se odluka da se bolesnik dobro rehidrira te se ordiniraju izotonični rastvori 5% Dextrosae 500 ml, Nacl 0,9% 500 ml i Ringer 500 ml u cilju popravljjanja dotoka tečnosti u DK uz prekid infuzije nitroglicerina. Povećane vrednosti glikemije koriguju se kontinuiranom infuzijom fiziološkog rastvora sa kristalnim insulinom. I pored pomenutih terapijskih mera izostaje povoljan terapijski odgovor te dežurni internista donosi odluku o upućivanju bolesnika na spašavajuću perkutanu koronarnu intervenciju u KC Niš na Klinici za kardiologiju.

Tokom transporta bolesnika kolima hitne pomoći u pratnji specijaliste urgentne medicine i

medicinskog tehničara dolazi do poremećaja ritma sa elektrokardiografskom slikom VF te je urađena defibrilacija DC šokom 180 J posle čega se registruje AV blok III stepena.

Po dolasku na Kliniku za kardiologiju KC Niš, pre perkutane koronarne intervencije, plasiran je privremeni pace-maker zbog bradikardije i ventrikularnih ekstrasistola.

Opis koronarografije: Glavno stablo je bez značajnih stenoz, prednja descendentna grana leve koronarne arterije i cirkumfleksna arterija su bez značajnih stenoz. Desna koronarna arterija u proksimalnom segmentu je okludirana sa TIMI 1 protokom. Tretiranje lezije: plasiran BMS (bare metal stent), pokušaj uspešan. TIMI protok 3 na kraju PCI (slika 3).



**Slika 3.** Nalaz koronarografije pre (A) i posle plasiranja (B) stenta

Tri dana nakon perkutane koronarne intervencije pacijent je vraćen u matičnu ustanovu.

EKG na otpustu: sinusni ritam, SF 75/min, Qr u D<sub>3</sub> i aVF, elevacija ST do 0,5 mm u istim odvodima uz plitko negativan T u istim odvodima, rudimentiran r u D<sub>2</sub>, V<sub>3</sub> do V<sub>5</sub> uz napeti ST segment u istim odvodima.

Doppler eho srca pri otpustu: leva komora je normalne veličine i oblika (4,5/2,6cm), koncentrično hipertrofičnih zidova (1,6 cm), očuvane GKS sa EF od 72%, bez segmentnih asinergija, Mitralno ušće je kompetentno, transmitralni protok pokazuje postojanje dijastolne disfunkcije LK, E/A 0,6. LP je povećanih dimenzija prednje zadnjeg dijametra 4,6 cm, Desna komora je normalne veličine i bez segmentnih ispada u kinetici. Aorta je sklerotična, kompetentne trolistne valvule.

### Diskusija

Naš pacijent je dugogodišnji neredovno lečen hipertoničar, dijabetičar sa povećanom telesnom težinom i poremećenog lipidnog statusa. Klinička slika, elektrokardiogram i ehokardiografski nalaz ukazali su na postojanje infarkta desne komore. Pacijent je rano po pojavi tegoba primljen u Koronarnu jedinicu, gde mu je ordinirana selektivna fibrinolitička terapija. Primenjene terapijske mere dovele su do nedovoljnog popravljanja subjektivnih tegoba i objektivnog nalaza te je prema preporukama klasa preporuka IIa, nivo dokaza A bolesnik upućen na spašavajuću perkutanu koronarnu intervenciju sa ugradnjom spašavajućeg stenta na poziciji proksimalnog segmenta desne koronarne arterije.

Od velikog značaja je postavljanje sumnje na postojanje infarkta desne komore u slučajevima postojanja elektrokardiografske slike infarkta donjeg zida leve komore (Erhardt-ov znak ST elevacija 1mm ili više u V<sub>4R</sub> sa QS konfiguracijom i Andersenov znak – ST elevacija u D<sub>3</sub> veća od elevacije ST u D<sub>2</sub> kao i ST depresija u D<sub>1</sub>. Adekvatna terapija AIM DK može da smanji smrtnost nekoliko puta i treba je primeniti što ranije. Osnovni terapijski cilj je postizanje rane reperfuzije, najbolje prehospitalno datim fibrin specifičnim agensom-tenekteplaza.<sup>3</sup> Prehospiti-

talna tromboliza zajedno sa aspirinom, enoksaparinom i klopidogrelom značajno poboljšava prognozu.

Primarne perkutane koronarne intervencije su oblik reperfuzije koji se preferira u hospitalnim uslovima naročito ako bol traje duže od 3h i/ili je pacijent u kardiogenom šoku.

Nitroglicerina, ACE inhibitore i diuretike ne bi trebalo primenjivati u pretećem hemodinamskom slomu, do reperfuzije i kliničke stabilizacije, a dozu morfina bi trebalo pažljivo titrirati.

Ako nema kontraindikacija, trebalo bi započeti terapiju statinima unutar 24h od AIM DK. Zbog mogućih komplikacija srčanog ritma i poremećaja u sprovođenju srčanih impulsa mogućnost implantacije privremenog veštačkog vodiča od velikog je terapijskog značaja.<sup>9</sup> Neophodno je što ranije i permanentno praćenje glikoregulacije.

### Zaključak

AIM DK je jedan od najtežih oblika AIM, ako se ima u vidu visoka učestalost komplikacija i smrtnog ishoda. Rana dijagnoza i pravovremena reperfuziona terapija mogu uticati na poboljšanje prognoze AIM DK.

### Literatura

1. Andersen HR, Falk E, Nielsen D, Right ventricular infarction; Frequency, size and topography in coronary heart disease; a prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit, *J Am Coll Cardiol* 1987; 10 (6): 1223-32.
2. Berger PB, Ryan TJ, Inferior myocardial infarction. High-risk subgroups. *Circulation* 1990; 81 (2): 401-11.
3. Bowers T, O'Neill W, Grines S, et al. Effect of reperfusion on Biventricular dysfunction and Survival after Right Ventricular Infarction. *New Engl J Med* 1998; 338: 933-40
4. Bogdanović D, Desna komora. u: Ilić A. (ur.) *Anatomija grudnog koša*, Beograd: Savremena administracija, 1988; str. 100-104
5. Bošković D, Vasiljević Z, Akutni infarkt miokarda . u: Manojlović D, (ur.) *Interna medicina*, Beograd: Zavod za udžbenike I nastavna sredstva, 1998; str. 210-225
6. Chatterjee M.B, Genesis of low output in right ventricular myocardial infarction. *Chest*, 1981; 102(2): 5905-5955
7. Cintron M.B, Hernandez E, Linares E, Aranda J.M, Bedside recognition, incidence and clinical course of right ventricular infarction. *Am J Cardiol*, 1981; 47(2): 224-7
8. Phisterer M, Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock. *New Engl J Med* 2003; 362: 392-4
9. Mehta S, Eikelboom J, Natarajan M, et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J. Am Coll Cardiol*, 2001;37:37-43
10. Orozović V. Infarkt miokarda desne komore. *Nauka* 1997

## LEČENJE LABIJALNIH ATHEZIJA BETAMETAZON KREMOM - PRIKAZ SLUČAJA -

S. Krstić, M. Miljković, I. Janković

Opšta bolnica Leskovac, Služba pedijatrije

### SAŽETAK

Labijalne athezije nisu redak poremećaj i referisano je da se javljaju u oko 1,8% pacijenata ženskog pola pre puberteta, sa najvećom incidencijom u uzrastu od 13-23 meseca. Kod većine pacijenata su asimptomatske, ali se kod nekih ispoljavaju komplikacije, kao što su lokalna inflamacija, dizurične smetnje i infekcije urinarnog trakta. Tretiraju se lokalnom primenom estrogenskih krema, manuelnim razdvajanjem i hirurški. Neželjeni efekti mogu biti ograničavajući činilac primene estrogena. U poslednje vreme betametazon se pokazao uspešnim u razdvajanju athezija. Većina autora se slaže da asimptomatsku decu treba lečiti konzervativno. Prikazujemo šestomesečnu pacijentkinju sa asimptomatskim labijalnim atezijama, uspešno tretiranu 0,05% betametazon kremom, primenjivanim dva puta dnevno tokom 5 nedelja. Postignuto je potpuno razdvajanje athezija. Kontrola je obavljena posle tri meseca. Labije su još uvek bile potpuno odvojene. Nisu zapaženi neželjeni efekti terapije. Betametazon može da razdvoji athezije brže, uz manje recidiva i manje neželjenih efekata od topičkog estrogena.

Ključne reči: labijalne athezije, betametazon, estrogen, deca, konzervativni tretman.

### SUMMARY

Labial adhesion is not a rare condition and has been reported to occur in up to 1,8% of female prepubertal patients, with a peak incidence around the age of 13-23 months. Most patients are asymptomatic, but some experience complications such as local inflammation, dysuria and urinary tract infection. Treatment has included topical estrogen cream, manual separation or surgery. Side effects may limit the use of topical estrogen. Betamethasone has recently shown efficacy at separating labial adhesions. Most authors agree that asymptomatic children should be treated conservatively. We describe a 6-month-old patient with asymptomatic labial adhesion treated successfully with 0,05% betamethasone cream, applied twice a day for 5 weeks. The result was complete separation of adhesions. Three months later she was seen in follow-up. The labia were still completely separated. No untoward effects by therapy were noted. Betamethasone may separate adhesions quicker, with less recurrence and fewer side effects than topical estrogen therapy.

Key words: labial athesion, betamethasone, estrogen, children, conservative treatment.

### Uvod

Atezijske malih usana stidnice (labia minora pudendi) nisu redak poremećaj u devojčica pre puberteta. Tačna učestalost pojave nije potpuno poznata. U jednoj prospektivnoj studiji kojom je obuhvaćeno 1970 ženske dece pronađene su atezije u 1,8% pacijentkinja sa najvećom incidencijom od 3,3% u uzrastu od 13 do 23 meseca.<sup>1</sup> Javljaju se uglavnom u mlađih od 6 godina<sup>2</sup>, odnosno mlađih od 5 godina.<sup>1,3</sup>

Kod ovog poremećaja, male usne su spojene duž srednje linije, najčešće celom dužinom, sve do meatusa uretre<sup>2</sup>, odnosno zahvataju više od 90%<sup>4</sup>, a ređe su delimične, koje zahvataju od 50% do 90% introitusa.

Atezijske su obično površne i vide se kao uska polutransparentna opna u srednjoj liniji,<sup>2,5</sup> dok su čvrste, fibrozne retke. Tradicionalno se smatra da mogu biti urođene ili stečene.<sup>6</sup>

Lokalna iritacija i inflamacija, sa prisutnim oštećenjem epitela i sletstvenom reparacijom predstavlja osnovni mehanizam nastanka atezija.<sup>2,5,7</sup>

Hipoestrogeno stanje preadolescentkinja navodi se kao značajan doprinoseći činilac.<sup>2,5,7</sup>

Najčešće su asimptomatske, a simptome ima 20-40% pacijentkinja.<sup>2,3</sup> Obično se javljaju dizurične smetnje, lokalna inflamacija, asimptomatska bakteriurija i infekcije urinarnog trakta.<sup>3</sup>

U seriji od 151 slučaja<sup>7</sup>, infekciju urinarnog trakta imalo je 19,9%, vaginitis 8,6%, učestalo mokrenje 7,3%, a kvašenje veša posle mokrenja (post-void dripping) 12,6% pacijentkinja.

Adresa autora: Dr Svetozar Krstić, Trg Dragoljuba Petkovića 4, 16210 Vlasotince, tel.016 875 039, 063 8003387, e-mail: sve-tokrst@open.telekom.rs

Prelivanje urina ka vagini pri mokrenju smatra se bitnim činiocem u nastajanju navedenih tegoba i komplikacija.<sup>2</sup>

Razumljivo je da, kada budu uočene, izazivaju veliku zabrinutost roditelja. Mogu se lečiti hirurški, manuelnim razdvajanjem ili konzervativno.<sup>2,3,6,7</sup>

Lokalna aplikacija estrogena u obliku krema primenjuje se već niz godina, sa različitim uspehom,<sup>2,3,4,7,8,9,10</sup> od 46,7% do gotovo 100%. Pri tom nije bilo podudarnosti u pogledu dužine terapije, broja aplikacija dnevno, ni dužine praćenja po završetku lečenja.

Značajno se razlikuje referisana učestalost recidiva, a kreće se od 0-11,6%<sup>3</sup> pa do 41%.<sup>8</sup> Pri dužoj terapiji, zapaženi su neželjeni efekti. Češći su bili pigmentacija vulve,<sup>3,9</sup> eritem vulve,<sup>3</sup> lakše uvećanje dojki,<sup>3,7,8,9</sup> a retki vaginalna krvarenja.<sup>7,8</sup>

U poslednjih nekoliko godina lokalna primena betametazona se pokazala veoma uspešnom i bezbednom u lečenju labijalnih atezija.<sup>7,11</sup> Upotrebljava se 0,05% betametazon krem, koji se aplikuje 2 puta dnevno, tokom 4-6 nedelja.<sup>11</sup> Pokazao je uspešnost kao prva terapija u lečenju, posle neuspešne terapije estrogenom i lečenju recidiva nastalih posle terapije estrogenom ili hirurške terapije.<sup>11</sup> Neželjeni efekti nisu zapaženi,<sup>7,11</sup> osim izuzetno retko, lokalne iritacije.<sup>7</sup> Razdvajanje atezija se postiže brže i sa manje rekurencija nego sa estrogenskom terapijom.<sup>7</sup>

Prikazujemo šestomesečno odojče sa labijalnim atezijama uspešno lečenim batametazon kremom.

### Prikaz slučaja

Žensko odojče uzrasta šest meseci, upućeno je na dečje odeljenje zbog febrilnosti, uznemirenosti i odbijanja obroka. Do tada je bilo zdravo. Perinatalna anamneza uredna.

Otoskopskim pregledom utvrđeno je obostrano zapaljenje srednjeg uha. Pri pregledu genitalija zapaženo je da se introitus ne vidi. Male usne su prirasle u srednjoj liniji (slika 1).

Spoj se video kao uska poluprozirna traka. Ostali nalaz po sistemima bio je uredan. Osim

lakše anemije, laboratorijske analize bile su uredne.



Slika 1. Izgled vulve pre početka terapije

Otitis je saniran antibiotskom terapijom. Po dogovoru sa majkom otpočeta je terapija 0,05% betametazon kremom, koja je sprovedena kod kuće. Beloderm krem je premazivan u tankom sloju na male usne dva puta dnevno, posle uobičajenog pranja vodom i dečjim sapunom. Kontrole su obavljene krajem treće i pete nedelje lečenja.



Slika 2. Izgled vulve po završetku lečenja

Posle petonedeljne terapije postignuto je potpuno razdvajanje atezija (slika 2). Savetovano je uobičajeno održavanje higijene. Tri meseca od završetka lečenja, vulva je uobičajenog izgleda za uzrast, bez atezija. Nisu zapaženi neželjeni efekti terapije.



## Diskusija

U literaturi se, pored labijalne athezije, koriste sinonimi poput labijalne aglutinacije, labijalne fuzije i sinehije vulve. Ovakav poremećaj može biti urođen i stečen.

U retrospektivnoj studiji, sprovedenoj kako bi se utvrdila učestalost labijalnih athezija na rođenju, one nisu bile pronađene ni kod jedne od 9.070 ženskih neonatusa,<sup>1</sup> a utvrđene su kod 35 (1,8%) od 1.970 ženske dece u prospektivnoj studiji.<sup>1</sup> Ovo ukazuje da se uglavnom radi o stečenom poremećaju.

Lokalna inflamacija, iritacija i oštećenje sluznice, sa sletstvenom reparacijom i zarastanjem blisko priljubljenih malih usmina mogu da dovedu do formiranja mostića od vezivnog tkiva koji epitelizuju i spajaju ih.<sup>2,5,8</sup> Dakle, mogu se smatrati rezultatom greške u reparaciji.

Niži nivo estrogena pre puberteta navodi se kao značajan činilac u nastajanju labijalnih athezija.<sup>2,5,8,12</sup> Međutim, nema razlike u nivou estrogena u serumu u dece sa i bez athezija,<sup>12</sup> što negira ulogu hipoestrogenizma kao etiološkog faktora.

Opšte poznata činjenica da je koncentracija estrogena u serumu mnogo niža pre puberteta, verovatno čini ovu uzrastnu grupu podložnijom nastajanju athezija pri reparaciji malih ozleda, uzimajući u obzir dejstvo estrogena na kolagen, epitelizaciju i zarastanje rana ženskih genitalija.<sup>5,8,12</sup>

Eksperti uglavnom smatraju da asimptomatske athezije treba lečiti konzervativno.<sup>2,3,13</sup> Hirurška terapija je rezervisana za simptomatske athezije, kao i zbog neuspeha konzervativnog tretmana.<sup>3,9,13</sup>

Manuelno, ili hirurško razdvajanje trebalo bi, po mišljenju većine autora, raditi u opštoj anestezi, zbog mogućih emocionalnih trauma.<sup>3,9</sup>

Kod naše pacijentkinje athezije su bile asimptomatske, kao uzgredan nalaz pri pregledu, pa smo se odlučili za medikamentoznu terapiju. Uzimajući u obzir navedene prednosti betametazona u odnosu na estrogen, kao i jasnije prepo-

ruke u pogledu broja aplikacija dnevno i dužine lečenja, primenjen je Beloderm krem (0,05% betametazon).

## Zaključak

Labijalne athezije nisu redak poremećaj. Lako se otkrivaju pažljivim i detaljnim lekarskim pregledom. Značajno je zapaziti ih kada su asimptomatske, jer se mogu jednostavno konzervativno lečiti i time prevenirati moguće komplikacije.

Lokalna primena 0,05% betametazona u obliku krema, pokazala se veoma efikasnom i može se smatrati terapijom izbora.

Kod našeg pacijenta sa asimptomatskim athezijama, uočenim na lekarskom pregledu, terapija topičkom primenom betametazona se pokazala efikasnom.

## Literatura

1. Leung AK, Robson WL, Tay-Uyboco J. The incidence of labial fusion in children. *J Paediatr Child Health* 1993; 29 (3): 235-6.
2. Sanfilippo JS. Labial Adhesions. In: Kliegman RM, Behrman RF, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008, P 2275-76.
3. Tebruegge M, Misra I, Nerminathan V. Is the topical application of oestrogen an effective intervention in girls suffering from labial adhesions? *Arch Dis Child* 2007; 92 (3):268-71.
4. Bacon JL. Prepubertal labial adhesions: evaluation of a referral population. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 (2):327-31.
5. Seehusen DA, Earwood JS. Postpartum labial adhesions. *J Am Board Fam Med* 2007; 20 (4): 408-10.
6. Gaudens DA, Moh-Ello N, Fiogbe M, Bandre E, Ossoh BM, Yaokreh JB et al. Labial fusion in the paediatric surgery department of Yopougon University hospital (Cote d'Ivoire): 108 cases. *Sante* 2008;18(1):35-38.
7. Mayoglou L, Dulabon L, Martin-Alguacil N, Pfaff D, Schober J. Success of treatment modalities for labial fusion: a retrospective evaluation of topical and surgical treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22 (4): 247-50.
8. Schober J, Dulabon L, Martin-Alguacil N, Kow LM, Pfaff D. Significance of topical estrogens to labial fusion and vaginal introital integrity. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19 (5): 337-9.
9. Leung AK, Robson WL, Kao CP, Lin EK, Fong JH. Treatment of labial fusion with topical estrogen therapy. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 245-7.
10. Muram D. Treatment of prepubertal girls with labial adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12 (2): 235-6.

11. Myers JB, Sorensen CM, Wisner BP, Furness PD3rd, Passamaneck M, Koyle MA. Betamethason cream for the treatment of pre-pubertal labial adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19 (6):407-11.
12. Calgar MK. Serum estradiol levels in infants with and without labial adhesions: the role of estrogen in the etiology and treatment. *Pediatr Dermatol* 2007; 24 (4): 373-5.
13. Soyer T. Topical estrogen therapy in labial adhesions in children: therapeutic or prophylactic? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20 (4): 241-4.

## PREVENCIJA TROMBOEMBOLIZMA U ATRIJALNOJ FIBRILACIJI

G. Stojković, A. Stanković, D. Jovanović, D. Đokić

Odeljenje kardiologije Službe interne medicine, Opšta bolnica Leskovac

### SAŽETAK

Atrijalna fibrilacija je najčešća neprekidna aritmija u kliničkoj praksi, čija prevalenca raste sa godinama. Oko šest miliona evropljana ima atrijalnu fibrilaciju i ona dvostruko povećava mortalitet. Približno, svaki peti moždani udar je zbog atrijalne fibrilacije. Antitrombotičnu terapiju za prevenciju tromboembolija treba razmotriti za sve pacijente sa atrijalnom fibrilacijom ili flaterom, izuzimajući pacijente sa niskim rizikom ili kontraindikacijama. Koji će vid antitrombotične terapije biti primenjen, oralna antikoagulantna terapija ili antiagregaciona terapija aspirinom, zavisi od stepena rizika za tromboembolije (signifikantna je superiornost oralne antikoagulantne terapije). CHADS2 skor preporučuje se kao jednostavan početni korak za procenu rizika od mogućeg udara u nenaervalularnoj atrijalnoj fibrilaciji. Ukoliko je CHADS2 skor veći od 2, uvodi se hronična oralna antikoagulantna terapija sa postizanjem ciljnih vrednosti INR-a 2.0-3.0. U pacijenata sa CHADS2 skorom 0-1, koristi se CHADS2VASc skor, radi detaljnije procene. Procena rizika od krvarenja HAS BLED skorom mora biti deo procene pacijenta pre početka antitrombotične terapije. U zaključku antitrombotičnu terapiju za prevenciju tromboembolija treba razmotriti za sve pacijente sa atrijalnom fibrilacijom ili flaterom, izuzimajući pacijente sa niskim rizikom ili kontraindikacijama. Signifikantna je superiornost oralne antikoagulantne terapije nad aspirinom.

Ključne reči: atrijalna fibrilacija, prevencija, tromboembolizam

### SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia, its prevalence increases with age. 6.000.000 Europeans suffer from this arrhythmia today. Death rates are doubled by AF. Approximately every fifth stroke is due to AF. Antithrombotic therapy to prevent thrombo-embolism is recommended for all patients with AF or flutter except in those at low risk or with contraindications. What form of antiplatelet therapy will be used, oral anticoagulant therapy or aspirin-antiaggregation therapy depends on the degree of risk for thrombo-embolism (significant superiority of oral anticoagulant therapy). The CHADS2 score is recommended as a simple initial means of assessing stroke risk in non-valvular AF. For the patients with a CHADS2 score of >2, chronic OAC therapy is recommended in a dose-adjusted regimen to achieve an INR range of 2.0-3.0. In patients with CHADS2 score 0-1, is used CHADS2VASc score, for detailed assessment. Assessment of the risk of bleeding should be considered when prescribing antithrombotic therapy. In conclusion, antithrombotic therapy to prevent thrombo-embolism is recommended for all patients with AF or flutter except in those at low risk or with contraindications. OAC is significantly better than aspirin therapy.

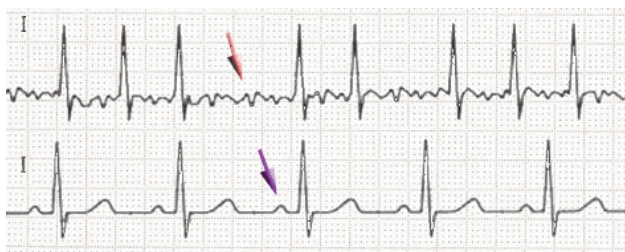
Key words: atrial fibrillation, prevention, thromboembolism.

### Uvod

Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća, neprekidna aritmija u kliničkoj praksi, sa učestalošću 1-2% u opštoj populaciji, sa tendencijom porasta u sledećih 50 godina.<sup>1,2</sup> Oko šest miliona evropljana danas ima paroksizmalnu ili perzistentnu AF. Prevalenca AF raste sa godinama, manja je od 0.5% između 40-50 godine života, 5-15% u 80-oj godini života, češća u muškaraca.<sup>1,2,3,4</sup> Veći rizik od razvoja AF za 25% je u onih koji su dostigli starost 40 godina.<sup>5</sup> Ona čini jednu trećinu svih hospitalizacija od kardijalnih aritmija, dvo-

struko povećava mortalitet, povećavajući incidencu moždanog udara (MU) i drugih tromboembolijskih komplikacija, srčane insuficijencije, disfunkcije leve komore, smanjujući toleranciju napora i kvalitet života. U kliničkom nalazu iregularni puls, uz nalaz pulsog deficita suspektan je za AF. Elektrokardiogram je neophodan za dijagnozu. Karakteriše ga odsustvo p talasa, sa „apsolutnom iregularnošću“, R-R intervala i najčešće brzim ventrikularnim odgovorom, što rezultuje gubitkom sinhronizovane kontrakcije pretkomora, brzim, asinhronim ventrikularnim odgovorom, koji dugoročno dovode do atrijalne i komorske kardiomiopatije (slika 1).

Adresa autora: Dr Gabrijele Stojković, tel. 016/251-228, 064/27-17-937, gabikardio@gmail.com



Slika 1. Atrijalna fibrilacija nasuprot sinusnog ritma

### Mehanizmi kojima AF povećava mortalitet

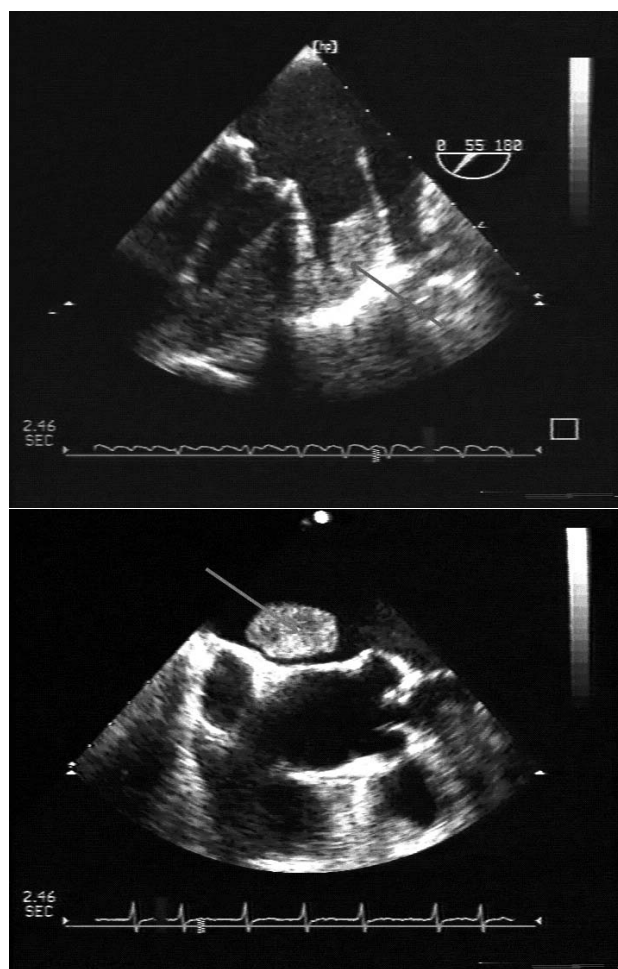
Poremećaj hemodinamike nastaje zbog akutog gubitka koordinirane atrijalne mehaničke funkcije, smanjujući udarni volumen za 5-15%. Ovaj efekat je izraženiji kod pacijenata sa smanjenom komplijansom komore, jer atrijalna kontrakcija značajno doprinosi punjenju komore. Visoka ventrikularna frekvenca takodje limitira ventrikularno punjenje kratkim dijasolnim intervalom. Frekvencijom posredovano interventrikularno ili intraventrikularno odlaganje provodljivosti može dovesti do disinhronije leve komore i dodatnog smanjenja udarnog volumena srca. Velike fluktuacije R-R intervala dovode do pulsog deficita. Dugotrajna komorska frekvenca 120-130 može dovesti do komorske kardiomiopatije, smanjenje srčane frekvence može vratiti normalnu funkciju leve komore i sprečiti dalju dilataciju i oštećenje pretkomore.<sup>6</sup> Sistemske tromboembolijske komplikacije dovode do nastanka moždanog udara (MU), tranzitornih ishemijskih ataka (TIA), silent ishemije mozga (slika 2). Svaki peti MU je zbog AF, pri tom nisu u obzir uzete silent AF.



Slika 2. Moždani udar

Rizik od MU i sistemskih tromboembolija (TE) u AF uslovljen je brojnim patofiziološkim mehanizmima:

1. Staza krvi u levom atrijumu, usled asinhronih atrijalnih kontrakcija koje smanjuju brzinu protoka u levom atrijumu, vizuelno se prezentuje pri transezofagealnoj ehokardiografiji (TEE) spontanim eho kontrastima, detektujući pacijente sa AF koji su na visokom riziku od TE i indikujući obaveznu primenu antikoagulantne terapije. Aurikula levog atrijuma je dominantan izvor TE, u 90% slučajeva.<sup>9</sup> TEE je specifičan i senzitivn metod za procenu funkcije aurikule leve pretkomore i otkrivanje trombotičnih masa (slika3).



Slika 3. Tromb u aurikuli leve pretkomore vidjen transezofagealnom ehokardiografijom.

2. Endokardijalne abnormalnosti-progresivna atrijalna dilatacija, endokardna denudacija, fibroblastična infiltracija ekstracelularnog matriksa.

3. Hiperkoagulabilno stanje-regionalna koagulopatija u atrijumu, koja se prezentuje hemostatskom i trombocitnom aktivacijom, inflamacijom i poremećajem faktora rasta.

**Faktori rizika za tromboembolije u atrijalnoj fibrilaciji**

Čvrsta povezanost AF i MU posredovana je embolijom iz aurikule leve pretkomore, 50% pacijenata sa AF ima arterijsku hipertenziju koja je nezavistan faktor rizika za MU. Ostaje otvoreno pitanje da li adekvatna terapija arterijske hipertenzije može smanjiti rizik od embolijskih moždanih udara u AF. Odmakla životna dob višestruko povećava rizik od TE komplikacija u AF. Starenje je udruženo sa fenomenima koji predisponiraju nastanak tromba (dijastolna disfunkcija, uvećanje leve pretkomore, nastanak kompleksnih aterosklerotičnih plakova u aorti, povećano stvaranje trombina). Periferna arterijska bolest, aterosklerotični plakovi u descendentnoj aorti, predhodni infarkt miokarda povećavaju rizik od TE u AF. Nedavni rezultati kliničkih ispitivanja sugeriraju da proteinurija povećava rizik od TE za 54%. MU su češći ako je glomerularna filtracija 45 ml/min., hronična bubrežna insuficijencija povećava rizik TE u AF, mada takvi pacijenti, zbog visokog mortaliteta i rizika od krvarenja nisu učestvovali u kliničkim studijama. Antitrombocitnu terapiju za prevenciju TE u AF treba razmotriti za sve pacijente sa AF ili flaterom, izuzumajući one sa malim rizikom za TE komplikacije (čista AF, starosno doba manje od 65 godina, ili postojanje kontraindikacija za njenu primenu). Tromboprofilaksa u bolesnika sa atrijalnim flaterom treba da sledi iste principe kao u pacijenata sa AF.

**Procena rizika za moždani udar u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom**

Koji će vid antitrombocitne terapije biti primenjen, oralni antikoagulansi (OAK) ili antiagregaciona terapija aspirinom, zavisi od stepena rizika za TE u AF. Uvodjenje OAK terapije ima smisla samo ako je izvodljiv i osiguran njen monitoring-redovna kontrola INR-a. Selekcija pacijenata za antitrombocitnu terapiju mora biti

zasnovana na apsolutnom riziku od MU, TE i krvarenja, na relativnom riziku i koristi za pacijenta. CHADS2 skor (srčana insuficijencija, hipertenzija, starosno doba, diabetes, MU) se preporučuje kao jednostavan početni korak za procenu rizika od MU u nevalvularnoj AF. Ukoliko je CHADS2 skorom veći od 2, uvodi se hronična OAK terapija sa podešavanjem doze do postizanja INR-a u rasponu 2.0-3.0, osim ako nema kontraindikacija za njenu primenu.<sup>8</sup>

**CHADS2 skor** (svi elementi nose po 1 poen izuzev MU koji nosi 2 poena )

KLINIČKE KARAKTERISTIKE	BODOVI
<b>S</b> srčana insuficijencija/disfunkcija leve komore (EF jednaka ili manja od 40%)	1
<b>H</b> arterijska hipertenzija	1
<b>A</b> godine života	1
<b>D</b> Diabetes mellitus	1
<b>S</b> predhodni MU/TIA (duplira rizik)	2

U pacijenata sa CHADS2 skorom 0-1, indicovana je detaljnija procena sa sveobuhvatnijim pristupom, sa razmatranjem više faktora rizika za TE, koristi se CHADS2VASc skor čija je važnost potvrđena u više nedavnih kliničkih studija.

Riziko faktori, scoring sistem sa akroninom CHA2DS2-VASc (maximum scora je 9 poena, elementi skora nose 1 ili 2 poena)

KLINIČKE KARAKTERISTIKE	BODOVI
<b>S</b> srčana insuficijencija/disfunkcija leve komore (EF jednaka ili manja od 40%)	1
<b>H</b> hipertenzija	1
<b>A</b> godine života >75	2
<b>D</b> Diabetes mellitus	1
<b>S</b> MU/TIA/thrombo-embolism	2
<b>V</b> vaskularna bolest	1
<b>A</b> godine života 65-74	1
<b>S</b> pol (ženski)	1

Svi faktori rizika za TE u AF podeljeni su u faktore visokog rizika u koje su uvršćeni:

- prethodni MU /TIA,
- godine života >75,
- mehanički veštački zalisci.

Faktori umerenog rizika (klinički relevant faktori - ne visokog rizika):

- srčana insuficijencija/disfunkcija leve komore (EF jednaka ili manja od 40% )
- hipertenzija
- diabetes mellitus
- vaskularna bolest
- godine života 65–74
- pol (ženski)
- vaskularna bolest (infarct miokarda, periferna arterijska bolest, kompleksni aortni plakovi)

Efekat umerenih faktora rizika je kumulativan, prisustvo 2 ili više faktora rizika daje dovoljan razlog za primenu OAK terapije, pritom treba naglasiti da se pomenuti faktori rizika za TE odnose isključivo na nevalvularnu AF.

Ukoliko je vrednost CHA2DS2-VASc manja od 2 dovoljna je terapija aspirinom, 75-325 mg dnevno, mada u većine pacijenata, sa jednim umerenim faktorom rizika, treba razmotriti primenu OAK terapije umesto aspirina, svakako uzimajući u obzir rizik od krvarenja i mogućnost bezbednog održavanja OAKT.<sup>9</sup>

Pacijenti bez faktora rizika su na niskom riziku (čista AF i starosno doba manje od 65 godina, bez faktora rizika) mogu koristiti aspirin 75-325 mg dnevno ili se antitrombocitna terapija ne preporučuje.

Za pacijente sa AF, koji imaju mehaničke srčane zalistke, preporučuje se da ciljnu vrednost OAK terapije treba zasnovati na vrsti i položaju proteze, sa održavanjem INR-a od najmanje 2,5 na mitralnom i najmanje 2,0 na aortnom ušću.

Pri izboru antitrombocitne terapije koriste se isti kriterijumi, bez obzira da li se radi o paroksizmalnoj, persistentnoj ili permanentnoj AF. Rizik za MU u paroksizmalnoj AF se ne razlikuje od rizika u persistentnoj ili permanentnoj AF i zavistan je od prisustva faktora rizika za MU. Stoga, pacijenti sa paroksizmalnom AF OAK terapiju treba da dobiju u skladu sa svojim rizikom.

Kombinovanu terapiju 75-100 mg aspirina i 75 mg klopidogrela dnevno za prevenciju MU

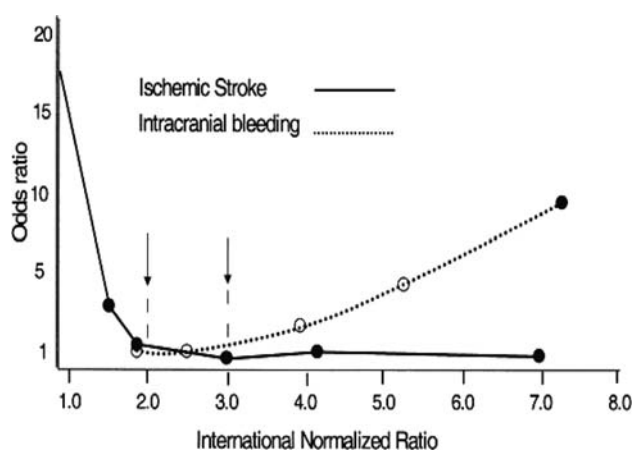
treba razmotriti kod bolesnika koji odbiju OAK terapiju, ili je ona kontraindikovana, (na primer nemogućnost monitoringa OAKT) i postoji nizak rizik od krvarenja.<sup>10</sup>

Procena rizika od krvarenja neophodna je kod uvodjenja antitrombocitne terapije bilo da se radi o OAK ili uvodjenju aspirina, pogotovu kod starijih.

### Oralna antikoagulantna terapija naspram antiagregacione terapije

Direktno poredjenje efekta oralne antikoagulantne terapije i aspirina u 9 kliničkih studija demonstrialo je signifikantnu superiornost OAK nad aspirinom u dozi od 75 mg dnevno sa redukcijom relativnog rizika za 39%, redukciji moždanog udara i klinički signifikantnih arterijskih embolija za 52%, bez značajnijeg rizika za velika krvarenja izmedju varfarina i aspirina u visoko rizičnih pacijenata.<sup>11</sup>

Efekat aspirina u prevenciji TE u AF je skroman, pogotovu u starijih od 75 godina. OAK terapija je superiornija i u odnosu na kombinaciju aspirina i klopidogrela bez razlika u riziku za krvarenje. Primenu kombinacije aspirina i klopidogrela treba razmotriti kao intermitentnu meru kada OAK terapiju moramo zameniti u pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja.



**Grafikon 1.** Odnos ishemijskog inzulta i intracerebralnog krvarenja u odnosu na intezitet OAK terapije u randomiziranim kliničkim studijama.

Kombinacija OAK sa antitrombocitnim lekovima je razmatrana, bez većeg korisnog efekta na smanjenje MU i vaskularnih događaja a sa

češćim krvarenjima. Ako uprkos OAK terapiji dodje do MU a INR je u optimalnom rasponu 2-3, bolje je podići nivo OAK terapije sa INR-om 3-3.5, nego dodati antitrombocitni lek, jer nagli rast rizika od krvarenja počinje tek sa dostizanjem INR-a od 3.5. Nema porasta rizika od krvarenja sa vrednostima INR- 2-3 u poredjenju sa nižim vrednostima INR-a (grafikon 1).

Odnos ishemijskog inzulta i intracerebralnog krvarenja u odnosu na intezitet OAK terapije u randomiziranim kliničkim studijama

### Procena rizika od krvarenja

Procena rizika od krvarenja mora biti deo procene pacijenta pre početka OAK terapije. Za procenu rizika od krvarenja koristi se HAS BLED scor.<sup>12</sup>

**HAS-BLED risk scor za krvarenje** (klinički maksimum skora je 9 poena)

KLINIČKE KARAKTERISTIKE	BODOVI
<b>H</b> Hipertenzija	1
<b>A</b> disfunkcija bubrega i jetre	1 ili 2
<b>S</b> MU	1
<b>B</b> krvarenje	1
<b>L</b> labilni INR	1
<b>E</b> starije životno doba (>65 godina)	1
<b>D</b> droge ili alkohol	1 ili 2

Ako je HAS-BLED risk scor za krvarenje veći ili jednak 3, ukazuje na visok rizik pacijenta za krvarenje, neophodan je oprez, redovne kontrole nakon započinjanja antitrombocitne terapije bilo OAK ili terapije aspirinom.<sup>12</sup>

### Zaključak

Antitrombocitnu terapiju za prevenciju tromboembolija treba razmotriti za sve pacijente sa atrijalnom fibrilacijom ili flaterom, izuzimajući pacijente sa niskim rizikom ili kontraindikacijama. Procena rizika za tromboembolije i rizika za krvarenje mora biti deo procene pacijenta pre početka terapije.

Devet kliničkih studija demonstriralo je signifikantnu superiornost OAK nad aspirinom u dozi od 75 mg dnevno sa redukcijom relativnog

rizika za 39% redukcijom moždanog udara i klinički signifikantnih arterijskih embolija za 52%, bez značajnijeg rizika za velika krvarenja između varfarina i aspirina u visoko rizičnih pacijenata.

### Preporuke za prevenciju tromboembolizma u atrijalnoj fibrilaciji 2010.

- Antitrombocitna terapija za prevenciju tromboembolizma se preporučuje svim pacijentima sa AF, isključujući one sa niskim rizikom (čista AF, starosno doba manje od 65 godina ili sa kontraindikacijama). I A
- Preporučuje se da selekcija bolesnika za antitrombocitnu terapiju treba biti bazirana na apsolutnom riziku za MU/ tromboembolizma i krvarenja, relativnom riziku ili koristi za pacijenta. I AA
- CHADS2 skor (srčana insuficijencija, hipertenzija, starosno doba, diabetes, MU) se preporučuje kao jednostavan početni korak za procenu rizika od MU u nenaervalvarnoj AF. IA
- Ukoliko je CHADS2 skoro veći od 2, uvodi se hronična OAKT sa podešavanjem doze do postizanje INR-a u rasponu 2-3, osim ako nema kontraindikacija za njenu primenu. IA A
- U pacijenata sa CHADS2 skorom 0-1, indikovana je detaljnija procena sa sveobuhvatnijim pristupom, sa razmatranjem više faktora rizika za TE, koristi se CHADS2VASc skor čija je važnost potvrđena u mnogim nedavnim kliničkim studijama. I A A
- Pacijenti sa jednim velikim ili preko dva klinički relevantna ne velika faktora rizika (faktora umerenog rizika) predstavljaju visoko rizične pacijente i neophodno je uvođenje OAK terapije. I A
- Pacijenti sa jednim klinički relevantnim ne velikim faktorom rizika su na umerenom riziku, antitrombocitna terapija se preporučuje, kao OAKT (IA) ili aspirin 75–325 mg dnevno. (I B)
- Pacijentima bez faktora rizika i niskom riziku (pre svega pacijentima sa čistom AF, mladim od 65 godina i bez faktora rizika, preporuču-

- je se primena aspirina u dnevnoj dozi 75–325 mg ili bez antitrombocitne terapije. I AB
- Za pacijente sa AF, koji imaju mehaničke srčane zalistke, preporučuje se da ciljnu vrednost OAK terapije treba zasnivati na vrsti i položaju proteze, sa održavanjem INR-a od najmanje 2,5 na mitralnom i najmanje 2,0 na aortnom ušću. I AB
  - Pacijentima sa atrijalnim flaterom preporučuje se primena antitrombocitne terapije kao za pacijente sa AF. I A C
  - Selekcija za antitrombocitnu terapiju treba biti primenjena na osnovu jedinstvenih kriterijuma (kako za paroksizmalnu, perzistentnu ili permanentnu AF). IIA BA
  - Za više pacijenata sa umerenim faktorom rizika trebalo bi razmotriti primenu OAK terapije pre nego za aspirin, polazeći od procenjenog rizika od krvarećih komplikacija. IIA BA
  - Pacijenti bez faktora rizika su na niskom riziku, (čista AF i životno doba ispod 65 godina, bez faktora rizika) mogu koristiti aspirin 75-325 mg dnevno, ili se antitrombocitna terapija ne preporučuje. IIA BB
  - Kombinovanu terapiju 75-100mg aspirina i 75 mg klopidogrela dnevno za prevenciju MU treba razmotriti kod bolesnika koji odbiju OAK terapiju, ili je ona kontraindikovana, (napr. nemogućnost monitoringa OAKT) i postoji nizak rizik od krvarenja. IIA B
  - Procena rizika od krvarenja neophodna je kod uvođenja antitrombocitne terapije bilo da se radi o OAK ili uvođenju aspirina, pogotovu kod starijih. IIA BA
  - Ako je HAS-BLED risk scor (hipertenzija, disfunkcija bubrega/jetre, MU, predhodno krvarenje ili predispozicija za krvarenje, varijabilni INR, stariji od 65 godina, istovremena primena droga/alkohola) za krvarenje veci ili jednak 3, ukazuje na visok rizik pacijenta za krvarenje, neophodan je oprez, redovne kontrole nakon započinjanja antitrombocitne terapije bilo OAK ili terapije aspirinom. IIA BB
  - Kod nevalvularne AF ili onih koji nisu na visokom riziku za tromboembolije pre hirurške intervencije ili dijagnostičke procedure koja nosi rizik od krvarenja, preporučuje se prekid OAK terapije (ili subterapijska OAK terapija) za 48h bez uvođenja heparina. IIA B
  - U suprotnom, kod pacijenata sa mehaničkim srčanim zaliscima, ili AF sa visokim rizikom za tromboembolije, potrebno je taj period bez OAK premostiti terapijskim dozama bilo UFH ili LMVH. IIA B
  - Posle hirurških procedura OAK terapija trebalo bi da bude nastavljena sa dozom održavanja (bez doze zasićenja) uveče (ili ujutro) posle operacije, pod pretpostavkom da postoji adekvatna hemostaza. IIA B
  - Stalna procena koristi, rizika i potrebe za antitrombocitnom terapijom, u stalnim vremenskim intervalima. IIA B
  - Prvi korak u terapiji bolesnika sa MU/TIA je regulacija nekontrolisane hipertenzije, sprovođenje imaging tehnika-kompjuterizovane tomografije mozga i magnetne resonance kako bi se isključila hemoragija. IIA C
  - U odsustvu krvarenja, primenu OAK terapije treba razmotriti tek 2 nedelje posle moždanog udara. U prisustvu hemoragije izostaviti je. IIA C
  - Kod velikog infarkta mozga razmotriti njeno dalje odlaganje, zbog rizika od hemoragične transformacije infarkta mozga. IIA C
  - U pacijenata sa AF i akutnom TIA, OAK terapiju bi trebalo primeniti posebno, u odsustvu cerebralnog infarkta ili hemoragije. IIA BC
  - U pojedinim pacijenata, sa klinički relevantnim - ne velikim faktorom rizika, žena mlađih od 65 godina, bez drugih rizika, smatra se da treba dati pre aspirin, nego OAK terapiju. IIA C
  - U toku hirurških intervencija prekid OAKT tokom 48h u visoko rizičnih pacijenata, treba premostiti davanjem NFH ili LMWH. IIB C
  - Kod bolesnika sa AF, kod kojih pored tretmana OAK terapijom uobičajenog intenziteta (INR2-3) dodje do moždanog udara ili sistemske embolije, razmotriti podizanje intenziteta antikoagulantne terapije na maksimalni nivo, sa ciljnom vrednošću INR- 3.0-3.5, pre nego dodati antitrombocitni lek. IIB C



### Preporuke za perikardioverzionu antikoagulantnu terapiju

- Za pacijente sa AF trajanja od 48 sati ili duže, ili kada je trajanje AF nepoznato, OAK terapija (INR 2,0-3,0) se preporučuje najmanje 3 nedelje pre i 4 nedelje posle kardioverzije, bez obzira na metod konverzije (elektrokonverzija/farmakološka konverzija). I B
- Za pacijente sa AF koji zahtevaju neposrednu/hitnu kardioverziju zbog hemodinamske nestabilnosti, preporučuje se heparin (i.v. UFH, bolus potom infuzija ili srazmerna terapijska doza LMWH). I C
- Commendations Classa Levelb Ref.c
- Posle neposredne/hitne kardioverzije u pacijenata sa AF trajanja 48h ili duže, nepoznatog trajanja, OAK terapija se preporučuje 4 nedelje posle kardioverzije. I B
- Za pacijente sa AF trajanja kraćeg od 48 h i sa visokim rizikom za MU, preporučuju se i.v. heparin ili LMWH pre kardioverzije, a potom dugoročna OAK terapija.IB
- AF trajanja dužeg od 48h, OAK terapija se preporučuje 4 nedelje posle neposredne/urgentne kardioverzije. I B
- U pacijenata na visokom riziku za MU, preporučuje se nastavak dugoročne OAK terapije (INR-2.0-3.0). Kao alternativa pre kardioverzionoj antikoagulantnoj terapiji preporučuje se transezofagealnom ehokardiografijom (TEE) vodjena kardioverzija, koja isključuje prisustvo tromba u levom atrijumu, ili aurikuli levog atrijuma. IB
- Za pacijente sa predhodno TEE vodjenom kardioverzijom u kojih nije identifikovan tromb, kardioverzija se preporučuje neposredno posle antikoagulantne terapije heparinom. Heparin treba nastaviti do uspostavljanja OAK terapije, koju treba održavati 4 nedelje posle konverzije. IB
- Za pacijente sa predhodno TEE vodjenom kardioverzijom, kojom je indentifikovan tromb, OAK terapija (INT 2.0-3.0) se preporučuje najmanje 3 nedelje, a zatim ponovna TEE da potvrdi rezoluciju tromba.IC
- Za pacijente sa atrijalnim flaterom, predhodnom konverzijom, preporučuje se antikoagulantna terapija kao za bolesnike sa AF. I C
- Kod bolesnika sa faktorima rizika za MU ili recidivantnim AF, OAK terapiju treba nastaviti doživotno, bez obzira na održavanje sinusnog ritma posle kardioverzije. Ila B
- Ako je rezolucija tromba evidentna na ponovljenoj TEE, kardioverziju treba uraditi, a primenu OAK terapije razmotriti za 4 nedelje od kardioverzije ili doživotno( ako su prisutni faktori rizika). Ila C
- Ako je tromb prisutan i na ponovljenoj TEE, uzima se u obzir alternativna strategija (kontrola frekvence). Iib C
- Za pacijente sa AF čije je trajanje sigurno kraće od 48 h, bez tromboembolijskih faktora rizika može se primeniti i.v. heparin, ili adekvatna terapijska doza LMWH pre kardioverzije, bez potrebe za post kardioverznom OAK terapijom. Iib C

### Literatura

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–521.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm-management and stroke prevention: the Atrial Fibrillation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–125.
4. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–1539.
5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
6. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 563–570.

7. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation:Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155–166.
8. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864–2870.
9. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
10. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.
11. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
12. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18.
13. A. John Camm, Paulus Kirchhof, Gregory Y.H. Lip, Ulrich Schotten, Irene Savelieva, Sabine Ernst et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010; 31, 2369–2429.

## ODABRANE TEME

**NOVINE U KLINIČKOM PRISTUPU I ENDOSKOPSKOJ TERAPIJI NEVARIKSNIH KRVAREĆIH LEZIJA U GORNJEM GASTROINTESTINALNOM TRAKTU****S. Grgov**

Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju Službe interne medicine, Opšta bolnica Leskovac

**SAŽETAK**

Od nevariksnih krvarećih lezija gornjeg gastrointestinalnog trakta najčešći je peptički ulkus (preko 80%), dok su ostali uzroci ređi. Prema najnovijim preporukama multidisciplinarnе grupe, inicijalna adekvatna resuscitacija pacijenata je neophodna sa plasiranjem nazogastrične tube u selekcioniranih pacijenata s obzirom na to da nalaz može imati prognostički značaj. Potrebe za transfuzijama krvi bi pre trebalo bazirati na rizicima od komplikacija zbog neadekvatne oksigenacije, nego na apsolutnim vrednostima nivoa hemoglobina. Preendoskopski tretman sa inhibitorima protonске pumpe doveo je do značajnog smanjenja broja pacijenata sa endoskopski visoko rizičnim stigmatama i do smanjenja potreba za endoskopskom terapijom krvarenja. Rana endoskopija omogućava klasifikaciju pacijenata sa niskim i visokim rizikom, dovodeći do značajnog smanjenja trajanja hospitalizacije pacijenata sa niskim rizikom. Endoskopska hemostatska terapija je indikovana za pacijente sa visoko rizičnim stigmatama (aktivno krvarenje ili vidljivi krvni sud u ulkusu). Klipseve, termokoagulaciju ili injekcije sklerozirajućih agenasa trebalo bi koristiti same ili u kombinaciji sa injekcijama epinefrina kod pacijenata sa visoko rizičnim lezijama. Histamin H2 receptor antagonisti, somatostatin i otreotid se ne preporučuju za pacijente sa krvarenjem iz peptičkog ulkusa, dok je visok nivo preporuka za inhibitore protonске pumpe koji smanjuju rekrvarenje i mortalitet nakon uspešne endoskopske hemostaze. U slučaju rekrvarenja, preporučuje se sekundarna endoskopska hemostaza, a u slučaju njenog neuspeha, hirurška intervencija.

Кljučne reči: nevariksne krvareće lezije, gornji gastrointestinalni trakt, terapijske preporuke.

**SUMMARY**

From nonvariceal upper gastrointestinal bleeding lesions, peptic ulcer is the most common (80%), while other causes are rare. According to the latest recommendations of a multidisciplinary group initial adequate resuscitation of patients is needed. Placement of nasogastric tube in selected patients may have prognostic significance. Need for blood transfusions should rather be based on the risk of complications due to inadequate oxygenation rather than the absolute values of hemoglobin levels. Preendoscopic treatment with proton pump inhibitors has led to a significant reduction in the number of patients with high-risk endoscopic stigmata and reduced need for endoscopic treatment of bleeding. Early endoscopy allows classification of patients with low and high risk, which reduces the duration of hospitalization of patients with low risk. Endoscopic hemostatic therapy is indicated for patients with high-risk stigmata (active bleeding or visible blood vessel in the ulcer). Clips, termocoagulation and injections with sclerosing agents should be used alone or in combination with injections of epinephrine in patients with high-risk lesions. Histamine H2 receptor antagonists, somatostatin and otreotide are not recommended for patients with bleeding peptic ulcers, while the high level recommendations for proton pump inhibitors that reduce rebleeding and mortality after successful endoscopic hemostasis. In the case of rebleeding recommended secondary endoscopic hemostasis and in case of its failure surgery.

Key words: nonvariceal bleeding lesions, upper gastrointestinal tract, therapeutic recommendations.

**Uvod**

Po lokalizaciji krvarenja mogu biti iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta (GIT) od usne duplje do Treitz-ovog ligamenta i iz donjih partija GIT. Incidencija krvarenja iz gornjeg GIT iznosi 48-160 slučajeva na 100.000 odraslih godišnje i mortalitetom od 10-14%.<sup>1</sup>

Adresa autora: Naučni saradnik prim. dr sc. Saša Grgov, internista-gastroenterolog, Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju Službe Interne medicine, Opšta bolnica Leskovac, Email: grgov@open.telekom.rs

Po toku, krvarenja mogu biti akutna i hronična. Akutna krvarenja u GIT, zbog dramatične kliničke slike i zahteva za urgentnom terapijom i dijagnostičkim procedurama, spadaju u red visokih prioriteta prehospitarnog i hospitalnog lečenja. Hronična krvarenja su sa jasno vidljivim krvarenjem iz gornjeg GIT, vidljivim krvarenjem iz donjeg GIT, okultnim i neprepoznatim krvarenjem za samog pacijenta i skrivenim krvarenjem iz nepoznatog mesta nakon inicijalne endoskopije.

Klinički znaci krvarenja u GIT su hematemeza, melena i hematohezija. Hematemeza označava povraćanje sveže krvi i / ili sadržaja izgleda taloga kafe. Prosečan gubitak krvi je oko 1000 ml. Melena označava pasazu crne tečne putridne stolice (sveža melena) ili formirane crne stolice (stara melena). Za promenu boje stolice potrebno je oko 8 sati i minimalna količina krvi od 50-100 ml. Prosečan gubitak krvi je oko 500 ml. Hematohezija označava prolazak sveže svetle krvi ili ugrušaka kroz rektum sa stolicom ili bez nje.

Različiti su uzroci krvarenja u gornjem GIT: peptički ulkus, gastroduodenalne erozije, ezofagitis, variksi, Mallory Weiss sindrom, vaskularne malformacije, tumori i retki uzroci kao što je aortoenteralna fistula i hemobilija. Od nevariksnih krvarećih lezija gornjeg GIT najčešći je peptički ulkus (preko 80%), dok su ostali uzroci ređi.<sup>2</sup>

Mada pacijenti sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom mogu krvariti na različitim mestima, rupturisani gastroezofagusni variksi su najteži i najčešći uzrok gastrointestinalnog krvarenja, čineći skoro 80% krvarećih epizoda u ovih pacijenata. Pri tome, oko 60-80% krvarenja kod pacijenata sa cirozom jetre je iz ezofagusnih variksa, a oko 7% iz gastričnih variksa. Variksi se razvijaju u 50-60% pacijenata sa cirozom jetre, a 30% njih ima jednu epizodu variksnе hemoragije za 2 godine od dijagnoze variksa. Varikсно krvarenje čini 2-20% svih gastrointestinalnih krvarenja i 50% teških, perzistenih krvarenja.<sup>3-7</sup>

### **Klinički pristup krvarenju u gornjem gastrointestinalnom traktu**

Prvi inicijalni korak u zbrinjavanju pacijenata sa gastrointestinalnim krvarenjem jeste procena ozbiljnosti krvarenja. Slede mere nadoknade volumena kroz široke intravenozne linije. Cilj ovih mera je stabilizacija vitalnih parametara i borba protiv akutno nastale anemije i hemodinamske nestabilnosti koji vitalno ugrožavaju pacijenta. Fizikalnim pregledom pacijenta vršimo primarnu procenu gubitka krvi i volumena. Pad arterijskog krvnog pritiska za više od 10 mm Hg i uvećanje frekvencije srčanog rada za više od

10 otkucaja u minuti ukazuje na gubitak krvi veći od 800 ml. Tahikardija i tahipneja sa hipotenzijom i pospanošću su znaci velikog gubitka cirkulišućeg volumena (preko 1500 ml). Vrednosti hemograma i hematokrita su realne tek posle 24 do 72 sata, zbog efekata hemokoncentracije i hemodilucije. Takođe, određuje se nivo elektrolita i azotnih materija, koagulacioni status i krvna grupa sa interakcijom. Digitorektalni pregled je obavezan kod svakog pacijenta.

Mere inicijalnog tretmana krvarenja u gornjem GIT razlikuju se u zavisnosti od procenjene težine krvarenja.

#### *Inicijalni tretman teškog krvarenja sa šoknim stanjem:*

- Teškim krvarenjem se smatra krvarenje sa gubitkom 25 do 30% volumena, hipotenzijom u miru, vrednostima arterijskog krvnog pritiska manjim od 100 mmHg, pulsom preko 120 u minuti i brojem respiracija preko 40 u minuti
- Obezbeđuje se disajni put, najmanje dve venske linije sa aplikacijom plazma ekspandera i slanih rastvora i eventualno plasira nazogastrična sonda radi evakuacije sadržaja iz želuca i kontrole krvarenja
- Plasira se urinarni kateter i meri diureza
- Ordinira se spora intravenozna infuzija sandostatina u dozi od 25 do 50 mikrograma na sat u toku 24 do 48 sati
- Primena najpre intravenoznog bolusa inhibitora protonске pumpe (IPP) u dozi od 80 mg a zatim infuzija 8 mg/kg tt
- Upotreba Minesota ili Sengstaken sonde se ne preporučuje dok se endoskopski ne utvrdi uzrok krvarenja
- Urgentna ezofagogastroduodenoskopija je važna dijagnostička i terapijska procedura

#### *Inicijalni tretman srednje teškog krvarenja:*

- Srednje teškim krvarenjem se smatra krvarenje sa gubitkom oko 15% cirkulišućeg volumena, vrednostima pulsa preko 100 u minuti i brojem respiracija preko 40 u minuti

- Treba odrediti i pratiti vitalne parametre (krvni pritisak, puls, hemogram, hematokrit, krvna grupa, broj respiracija)
- Obezbediti intravenoznu liniju i aplikovati kristaloidne rastvore (ringer laktat) u količini od 1-2 litra
- Uvesti plazma ekspandere ukoliko se radi o većem gubitku cirkulišućeg volumena (20%)
- Treba razmotriti plasiranje nazogastrične sonde
- Plasirati urinarni kateter
- Uraditi urgentnu ezofagogastroduodenoskopiju
- Primeniti sandostatin, kao i IPP intravenozno
- Isključiti sve favorizujuće faktore za krvarenje, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi i antikoagulansi

#### *Inicijalni tretman lakšeg krvarenja:*

- Procenjeni gubitak volumena iznosi oko 10 do 15%, vrednosti arterijskog krvnog pritiska su preko 100 mmHg, pulsa ispod 100 u minuti i respiracija od 14 do 20 u minuti
- Odrediti vitalne parametre
- Obezbediti najmanje jednu vensku liniju sa aplikovanjem najmanje jednog litra kristaloida
- Isključiti sve lekove koji favorizuju krvarenje iz gastrointestinalnog trakta
- Ordinirati intravenozno IPP
- Ezofagogastroduodenoskopiju primeniti kao važnu dijagnostičku i terapijsku proceduru.

#### **Preporuke za tretman pacijenata sa krvarenjem iz nevariksnih lezija u gornjem gastrointestinalnom traktu**

Internacionalnim konsenzusom iz 2003. godine date su preporuke za tretman pacijenata sa nevariksnim krvarenjem iz gornjeg GIT. Multidisciplinarna grupa od 34 eksperta iz 15 zemalja dala je najnovije modifikovane i proširene preporuke za tretman pacijenata sa nevariksnim krvarećim lezijama, koje su publikovane 2010. godine.<sup>8</sup> Prikazujemo ove preporuke prema važe-

ćim kriterijumima gradacije stepena preporuka (GRADE criteria – Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation).

#### **A. Resuscitacija, stratifikacija rizika i preendoskopski tretman**

*Inicijalna adekvatna resuscitacija* je neophodna kod pacijenata sa nevariksnim krvarenjem iz gornjeg GIT. Treba razmotriti plasiranje nazogastrične tube u selekcioniranih pacijenata s obzirom na to da nalaz može imati prognostički značaj.

*Prognostičke skale se preporučuju za ranu stratifikaciju pacijenata u one sa niskim i one sa visokim rizikom od rekrvarenja i mortaliteta (stepen preporuka: nizak, 1c)*

Klinički prediktori povećanog rizika od rekrvarenja i mortaliteta su: starost preko 65 godina, šok, loše opšte zdravstveno stanje, komorbiditet, niske inicijalne vrednosti hemoglobina, potrebe za transfuzijom, sveža krv na rektalnom pregledu, povraćanom sadržaju ili nazogastričnom aspiratu, sepsa, povećane vrednosti ureje, kreatinina i aminotransferaza.

Blatchford i preendoskopski Rockall skor uključuju kliničke i laboratorijske podatke za identifikaciju pacijenata koji zahtevaju intervenciju, dok kompletan Rockall skor sa učešćem endoskopskih pokazatelja služi u predikciji rekrvarenja i mortaliteta. Blatchford skor uključuje vrednosti hemoglobina, ureje, pulsa, sistolnog krvnog pritiska, prisustvo sinkope ili melene, oboljenja jetre ili srca. Selekcionirani pacijenti po ovom skorom mogu se uspešno tretirati kao nehospitalizovani, bez rane endoskopije.

Endoskopski prediktori povećanog rizika od rekrvarenja i mortaliteta su aktivno krvarenje (posebno arterijsko krvarenje u mlazu), nekrvareći vidljivi krvni sud ili adherentni koagulum, veličina ulkusa (preko 2 cm), lokalizacija ulkusa (posteriorni zid male krivine ili posteriorni zid duodenuma) i tip lezije (ulkus, variksi, karcinom). Upotreba endoskopskog Rockall skora omogućava tačniju dijagnozu i kraću hospitalizaciju pacijenata.

Kad je reč o krvarenju iz peptičkog ulkusa modifikovana Forrest-ova endoskopska klasifikacija ima veliki značaj u predikciji rekrvarenja i mortaliteta:

- Forrest Ia krvarenje (krvarenje u mlazu ili pulzaciono krvarenje) i Forrest Ib (slivajuće krvarenje) su sa mogućnošću rekrvarenja u 55% slučajeva i mortalitetom od 13%.
- Forrest IIa krvarenje (nekrvareći vidljivi krvni sud) je sa rekrvarenjem u 43% i mortalitetom u 11% slučajeva.
- Forrest IIb krvarenje (ulkus sa površinskim koagulomom) je sa mogućnošću rekrvarenja u 22% slučajeva i mortalitetom od 7%.
- Forrest IIc krvarenje (ulkus sa crvenim ili tamno plavičastim mrljama) je sa rekrvarenjem u 10% slučajeva i mortalitetom od 3%.
- Forrest III krvarenje (ulkus sa čistim dnom) je sa mogućnošću rekrvarenja u 5% slučajeva i mortalitetom od 2%.

*Transfuzije krvi trebalo bi ordinirati pacijentima sa nivoom hemoglobina od 70 g/l i manjim (stepen preporuka: nizak, 1c)*

Potrebe za transfuzijama u akutnim krvarećim stanjima bi trebalo određivati za svakog pacijenta na bazi opšteg stanja, hemodinamskog statusa i markera tkivne hipoksije. Po preporukama Američkog udruženja anesteziologa potrebe za preoperativnim transfuzijama krvi bi pre trebalo bazirati na rizicima od komplikacija zbog neadekvatne oksigenacije, nego na apsolutnim vrednostima nivoa hemoglobina. Ipak, transfuzije eritrocita su retko indikovane kad su vrednosti hemoglobina iznad 100 g/l i skoro uvek indikovane kad su vrednosti hemoglobina ispod 60 g/l.<sup>9</sup>

*Kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji preporučuje se korekcija koagulopatije što ne treba da utiče na odlaganje endoskopskog pregleda (stepen preporuka: nizak, 2c)*

Korekcija INR vrednosti može učiniti endoskopski tretman krvarenja iz gornjeg GIT uspešnijim, ali ne treba da utiče na odlaganje endoskopije. Ovu tvrdnju ne treba generalizovati na pacijente sa cirozom jetre zato što vrednosti protrombinskog vremena kod ovih pacijenata naj-

verovatnije nemaju značaja u predikciji rizika od krvarenja.<sup>10</sup> Korekcija koagulopatije u drugim stanjima može biti neophodna, zavisno od slučaja.

*Promotilitetna sredstva ne treba rutinski koristiti pre endoskopije u cilju poboljšanja dijagnostičkih mogućnosti (stepen preporuka: srednji, 2b)*

Promotilitetna sredstva tipa metoklopramida i eritromicina poboljšavaju vizuelizaciju, te mogu biti od koristi u slučaju očekivane veće količine krvi u gornjem GIT. Ipak, njihova rutinska primena se ne preporučuje.

*Selekcionirani pacijenti, sa akutnim krvarenjem iz peptičkog ulkusa, koji su sa niskim rizikom od rekrvarenja na bazi kliničkih i endoskopskih kriterijuma, mogu se otpustiti neposredno nakon endoskopskog pregleda (stepen preporuka: visok, 1a)*

Kriterijumi za rano otpuštanje pacijenta su: endoskopski čista baza ulkusa ili ravne pigmentisane mrlje u ulkusu (Forrest III krvarenje), hemodinamska stabilnost, nema značajnog komorbiditeta, laka dostupnost bolnice u slučaju potrebe i adekvatna pomoć ukućana. Pokazalo se da pacijenti koji su otpušteni po ovim kriterijumima nisu imali značajne neželjene događaje kao što je rekrvarenje, potrebe za hirurškim intervencijama i smrtni ishod unutar 30 dana praćenja. S druge strane, rano otpuštanje značajno je redukovalo cenu lečenja pacijenta u poređenju sa hospitalizacijom.<sup>11</sup>

*Preendoskopska terapija sa inhibitorima protonske pumpe (IPP) može poboljšati endoskopsku leziju i smanjiti potrebu za endoskopskom intervencijom, ali ne treba da odloži endoskopski pregled (stepen preporuka: srednji, 1b)*

Meta analize su pokazale da nije bilo statistički značajne razlike u pogledu mortaliteta, rekrvarenja i potreba za hirurškim intervencijama između pacijenata na intravenoznoj terapiji sa IPP i kontrolne grupe. Međutim, preendoskopski tretman sa IPP doveo je do značajnog smanjenja broja pacijenata sa endoskopski visoko rizičnim stigmatama i do smanjenja potreba za endoskopskom terapijom krvarenja.<sup>12,13</sup>

## B. Endoskopski tretman

*Rana endoskopija (unutar 24h) se preporučuje za većinu pacijenata sa akutnim krvarenjem u gornjem GIT (stepen preporuka: srednji, 1b)*

Pod ranom endoskopijom se podrazumeva endoskopski pregled u intervalu od 2 do 24 sata od inicijalne prezentacije. Rana endoskopija omogućava klasifikaciju pacijenata sa niskim i visokim rizikom, dovodeći do značajnog smanjenja trajanja hospitalizacije pacijenata sa niskim rizikom. Nedavni podaci pokazuju da rana endoskopija značajno smanjuje potrebu za hirurškom intervencijom kod starijih pacijenata.<sup>14</sup> Dalja analiza je pokazala da nije bilo dodatnog benefita od vrlo rane ili urgentne endoskopije (unutar 12 sati) prema ranoj endoskopiji (preko 12 sati) u pogledu učesća rekrvarenja, potreba za hirurškom intervencijom i mortaliteta.<sup>15</sup> U zaključku, savetuje se ciljano vreme za endoskopiju unutar 24 sata od prezentacije krvarenja.

*Endoskopska hemostatska terapija nije indikovana za pacijente sa nisko rizičnim stigmatama (čista baza ulkusa ili pigmentne mrlje u ulkusu)*

*Nalaz koaguluma u ulkusu zahteva ciljanu irigaciju radi uklanjanja koaguluma sa adekvatnim endoskopskim tretmanom lezije ispod koaguluma (stepen preporuka: srednji, 2b)*

*Uloga endoskopske terapije ulkusa sa adherentnim koagulumom (Forrest IIB lezija) je kontroverzna. Primena endoskopske terapije se može razmotriti, mada intenzivna terapija samo sa IPP može biti dovoljna (stepen preporuka: srednji, 2b)*

Snažno ispiranje vodenom pumpom adherentnog koaguluma u ulkusu može uspešno ekspozirati stigmata ispod koaguluma u 26% do 43% slučajeva i otkriti stigmata sa visokim rizikom u 70% slučajeva. Endoskopsku leziju prezentovanu nakon uklanjanja koaguluma, treba adekvatno tretirati. Različiti su podaci o riziku od rekrvarenja bez endoskopske terapije kod ulkusa sa adherentnim koagulumom koji ostaje adherentan i nakon ispiranja, od 0% do 8% ali i od 25% do 35% kod klinički visoko rizičnih pacijenata. Ovi različiti podaci su razlog kontroverzi po pitanju optimalne terapije adherentnog koagulu-

ma. Smatra se da endoskopska terapija može biti od koristi kod pacijenata sa adherentnim koagulumom, rezistentnim na snažno ispiranje vodom samo kod onih sa visokim rizikom od rekrvarenja, kao što su pacijenti sa ozbiljnim konkomitantnim oboljenjima, dok intenzivna terapija sa IPP bez endoskopske terapije je dovoljna kod pacijenata sa niskim rizikom od rekrvarenja.<sup>16</sup>

*Endoskopska hemostatska terapija je indikovana za pacijente sa visoko rizičnim stigmatama (aktivno krvarenje odnosno Forrest Ia i Ib lezija ili vidljivi krvni sud u ulkusu odnosno Forrest IIa lezija)*

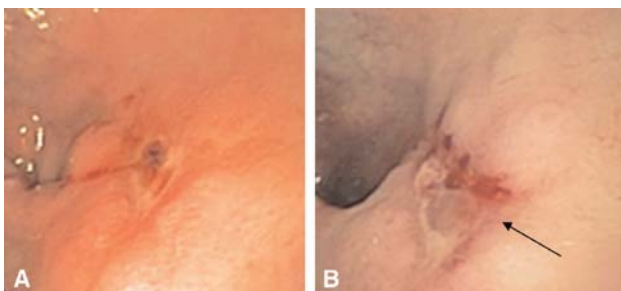
*Injekciona monoterapija epinefrinom je sa suboptimalnom hemostatskom efikasnošću i treba je kombinovati sa drugom endoskopskom metodom (stepen preporuka: srednji, 1b)*

Endoskopska injekciona terapija je najčešće korišćen metod za tretiranje krvarenja iz peptičkog ulkusa. Epinefrin se najčešće koristi za injekcionu terapiju, razblažen u fiziološkoj slanoj soluciji u odnosu 1:10.000 (slika 1). Smatra se da i veće razblaženje epinefrina (1:100.000) može biti približno efikasno. Ovom tehnikom se postiže sanacija krvarenja u visokom stepenu, ali je recidiv krvarenja prisutan u 10-30% ili u 6-36% slučajeva, te se smatra suboptimalnom. Ukoliko bi se smanjilo rekrvarenje, kao značajan faktor mortaliteta, moglo bi se očekivati potencijalno smanjenje mortaliteta. Egzaktan mehanizam delovanja injekcija epinefrina je kombinacija vazokonstrukcije, tamponade tkiva i agregacije trombocita. U slučajevima krvarenja u mlazu injekcijama epinefrina se teško može postići permanentna tromboza krvnog suda.<sup>17,18</sup>

*Klipseve, termokoagulaciju ili injekcije sklerozirajućih agenasa trebalo bi koristiti same ili u kombinaciji sa injekcijama epinefrina kod pacijenata sa visoko rizičnim lezijama (stepen preporuka: visok, 1a)*

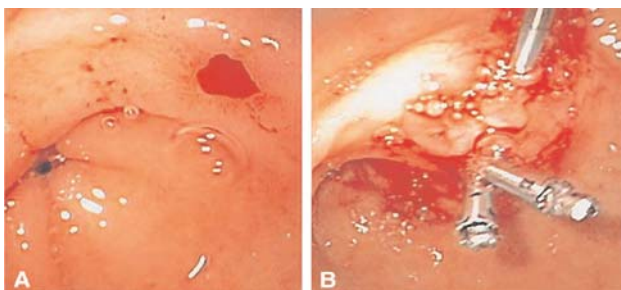
Monoterapija injekcijama epinefrina je mnogo efikasnija od medikamentozne terapije u pacijenata sa visoko rizičnim stigmatama, ali je manje efikasna od drugih endoskopskih monoterapija i od kombinovanih terapija sa dve ili više endoskopskih metoda. Mnogobrojne meta anal-

ize su pokazale da dodatkom sekundarne procedure epinefrinu, kao što su drugi injektati (alkohol, trombin, fibrinski lepak), termalne metode ili klipsevi, postiže se veća efikasnost od monoterapije epinefrinom.<sup>16,19-21</sup>

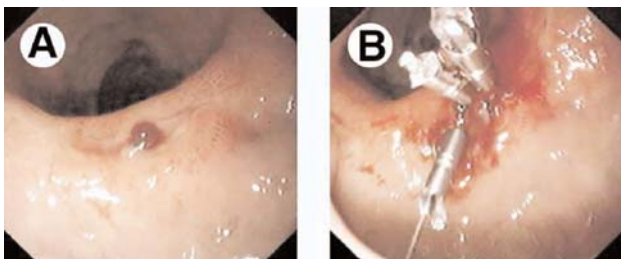


**Slika 1.** (A) Slivajuće vensko krvarenje iz duodenalnog ulkusa; (B) Nakon injiciranja razblažene solucije epinefrina (1:10.000) frakcionirano, ukupno 5 ml, uočava se oticanje i beljenje mukoze baze ulkusa, inicijalna hemostaza je postignuta.

Epinefrinom, u kombinaciji sa drugom metodom, značajno se redukuje rekrvaranje, potreba za hirurškim intervencijama i mortalitet u poređenju sa samo epinefrinom, kod pacijenata sa visoko rizičnim stigmatama.



**Slika 2.** (A) Aktivno slivajuće vensko krvarenje iz ulkusa antruma želuca; (B) Plasirana tri klipsa na krvareću leziju, postignuta je sanacija krvarenja.

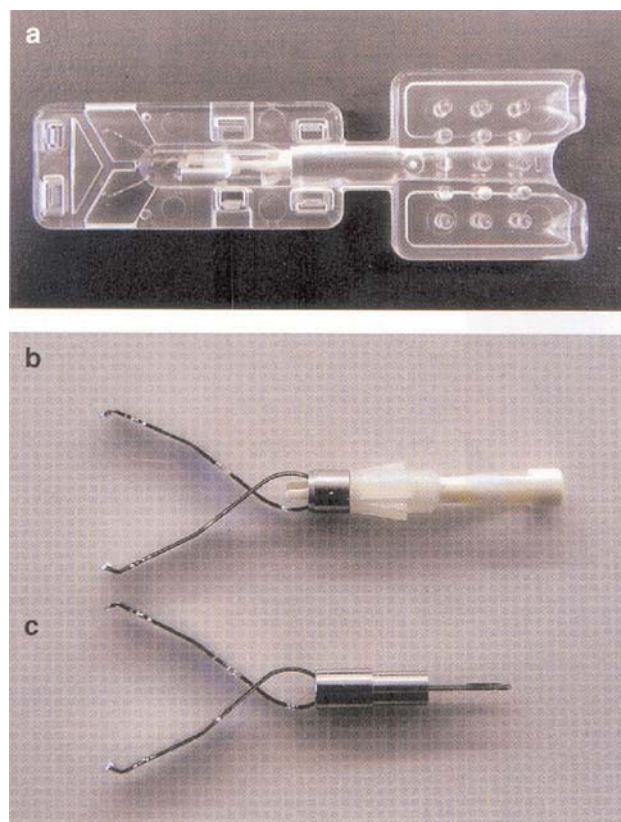


**Slika 3.** (A) Ogoljen krvni sud u ulkusu duodenuma; (B) Hemostaza je postignuta plasiranjem tri klipsa.

Monoterapija sa termalnim probama, sklerozantima, klipsevima, trombinom i fibrinskim lepkom je mnogo efikasnija od monoterapije epinefrinom, ili od farmakoterapije. Prema većini meta analiza klipsevi su superiorniji od injek-

cione monoterapije. Klipsevi, kombinovani sa injekcionom terapijom, su superiorniji od injekcione monoterapije ali ne od monoterapije klipsevima. Kombinovana terapija (injekciona sa drugim injektatom, termalnim metodama ili klipsevima) je superiornija od injekcione monoterapije, ali ne i od monoterapije klipsevima ili termalne monoterapije (slike 2 i 3).

Kada je reč o različitim endoskopskim modalitetima terapije krvarenja u gornjem GIT može se reći da je injekciona terapija različitim agensima (epinefrin, apsolutni alkohol, polidokanol, fibrinski lepak) efikasna i bezbedna, izuzev sklerozirajućih sredstava koja mogu dovesti do ekstenzivnih oštećenja tkiva. Takođe, pomenut je visok procenat rekrvaranja kod monoterapije epinefrinom. Termalne metode, kao što je elektrokoagulacija, fotokoagulacija i argon plazma koagulacija su efikasne, ali je moguće oštećenje tkiva. Hemoklipsevi su nove terapijske alternative sa efektom identičnim hirurškoj ligaturi.



**Slika 4.** EZ klips (a i b), rotacioni klips (c).

Hemoklipsevi deluju mehanizmom mehaničke kompresije izvora krvarenja. Mehanička kompresija krvarećeg suda je najvažniji faktor ini-



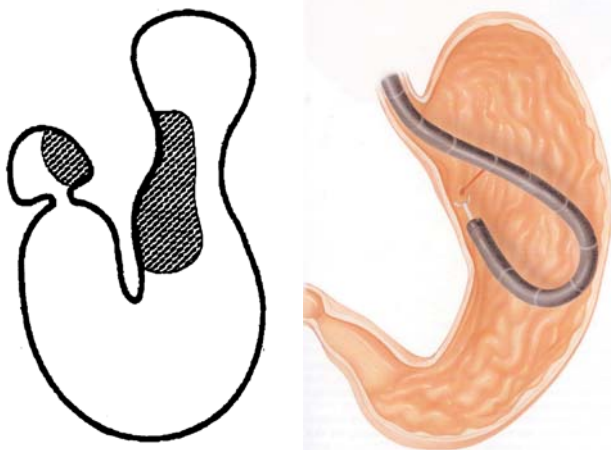
cijalne kontrole krvarenja. Rotacioni klipsevi koji su proizvedeni 1996. godine su bili nepogodni za aplikovanje, zahtevali su veći broj asistena, dužu pripremu klipseva i ponekad se aplikator otežano izvlačio iz endoskopa. Primenom novog tipa hemoklipisa ili EZ klipsa, koji su izumeli Watanabe i saradnici u saradnji sa Olympus-om prevaziđeni su problemi rotacionih klipseva (slika 4).

Prednosti primene hemoklipseva su:

- Direktno aplikovanje na ledirani krvni sud i komprimovanje krvarećeg mesta
- Posebna prednost kod arterijskog krvarenja
- Bezbednost – nema oštećenja krvareće lezije
- Nema ograničenja u broju primenjenih klipseva
- Rizik od rekrvarjenja je minimalan
- Intervencija se može ponavljati
- U slučaju neuspeha hemostaze klipsevima koristan su marker za radiologe kod primene transkateterske embolizacije.

Ograničavajući faktori primene klipseva su:

- Brzina – poželjna dva aplikaciona sistema
- Hronični ulkus sa fibroznom bazom
- Precizna identifikacija krvnog suda
- Lokalizacija krvareće lezije (slika 5)

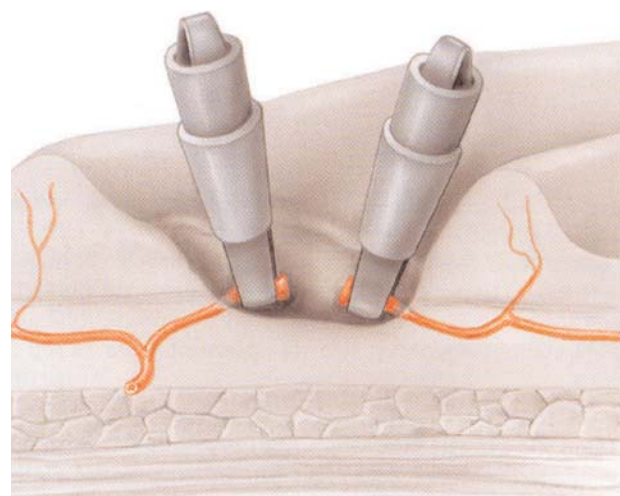


**Slika 5.** Zone gde je klips teško plasirati: gornje dve trećine zadnjeg zida ili male krivine korpusa želuca i zadnji zid bulbosa duodenuma (slika levo). Hemostaza krvarećeg ulkusa u proksimalnom delu želuca. Ulkus lokalizovan duž male krivine lakše je pristupačan u retrofleksiji. Međutim, provlačenje aplikatora za klipseve u retrofleksiji je otežano, te je pogodnije provući aplikator dok je endoskop ispravljen, otvoriti vrh klipsa u celini a onda okrenuti aparat u retrofleksiji (slika desno).

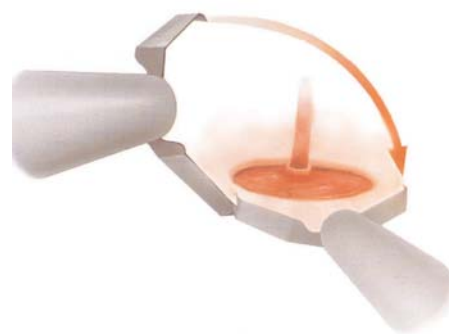
Pri plasiranju klipsa vrh bi trebalo orijentisati perpendikularno u odnosu na tok krvnog suda (slike 6-8).



**Slika 6.** Erodirani krvni sud protrudira u vertikalnoj poziciji (levo). Parcijalno erodirani krvni sud u bazi ulkusa sa jednom tačkom krvarenja (desno).



**Slika 7.** Kompletno erodirani krvni sud prolazi kroz bazu ulkusa sa krvarenjem na oba kraja gde se postavljaju klipsevi.



**Slika 8.** Orijentacija vrha klipsa može se vršiti manuelno. Vrh bi trebalo orijentisati perpendikularno u odnosu na tok krvnog suda.

*Rutinska sekundarna endoskopija se ne preporučuje (stepen preporuka: srednji, 2b)*

Prema ranijim shvatanjima postoji benefit od rutinske sekundarne endoskopije 24 sata nakon inicijalne endoskopske hemostaze u smislu smanjenja rekrvarjenja. Međutim, sa primenom visokih doza IPP i sa primenom savremene endoskopske terapije klipsevima, ili kombinovanom ter-

apijom, rutinska sekundarna endoskopija postaje nepotrebna, što su pokazali i rezultati najnovijih meta analiza. Jedino treba daljim ispitivanjima razmotriti eventualni benefit sekundarne endoskopije kod pacijenata sa visokim rizikom od rekrvarenja.<sup>22</sup> U zaključku, rutinska sekundarna endoskopija se ne preporučuje.

*Sekundarna endoskopska terapija se preporučuje u slučajevima rekrvarenja*

Kod sumnje na rekrvarenje primenjuje se sekundarna endoskopija i sekundarna endoskopska hemostaza. U slučajevima neuspeha sekundarne endoskopske hemostaze pacijent se upućuje na hiruršku intervenciju.

### C. Farmakološki tretman

*Histaminski H2 receptor antagonisti se ne preporučuju za pacijente sa akutnim krvarenjem iz peptičkog ulkusa*

*Somatostatin i oktreotid se rutinski ne preporučuju za pacijente sa akutnim krvarenjem iz peptičkog ulkusa*

*Terapiju intravenoznim bolusom, a nakon toga kontinuiranom infuzijom IPP, treba koristiti za smanjenje rekrvarenja i mortaliteta u pacijenata sa visoko rizičnim stigmatama koji su podvrgnuti uspešnoj endoskopskoj terapiji (stepen preporuka: visok, 1a)*

Meta analiza Laine-a i McQuaid-a (16) je pokazala da visoke intravenozne doze IPP (80 mg bolus + 8 mg/h kontinuirana infuzija 3 dana) nakon endoskopske terapije dovode do značajne redukcije rekrvarenja (RR 0.40), potreba za hirurškim intervencijama (RR 0.43) i mortaliteta (RR 0.41), dok niske doze IPP dovode do značajne redukcije rekrvarenja ali ne i hirurških intervencija i mortaliteta u poređenju sa placebom. Mada nedavni podaci ukazuju na povećan rizik od infekcije sa *Clostridium difficile* kod pacijenata koji su na terapiji IPP, smatra se da benefit od primene IPP kod pacijenata sa akutnim krvarenjem iz gornjeg GIT nadmašuje potencijalni rizik od njihove promene.<sup>23,24</sup>

*Pacijente treba otpustiti sa propisivanjem pojedinačne doze IPP u trajanju, zavisno od etiologije krvarenja (stepen preporuka: nizak, 1c)*

Epizode rekrvarenja su moguće i posle 3 dana od endoskopske terapije, te se preporučuje posle 72 h primena oralne pojedinačne doze IPP, mada doza i trajanje terapije IPP određuje etiologija krvarenja. Na primer, sanacija teškog ili komplikovanog refluksnog ezofagitisa je relativno niska sa pojedinačnom dozom IPP, te treba primeniti dvostruku dnevnu dozu. Upotreba IPP može dovesti do potencijalnih neželjenih efekata kao što je pomenuta infekcija sa *Clostridium difficile*, pneumonija i osteoporoza sa frakturama. Ovi nalazi su za sada ipak kontroverzni, tako da benefit primene IPP za sanaciju peptičkog ulkusa nadmašuje potencijalne rizike. Ipak, operaz je potreban kod dugotrajne primene IPP.<sup>25,26</sup>

### D. Neendoskopski i nefarmakološki hospitalni tretman

*Većinu pacijenata sa visoko rizičnim stigmatama krvarenja, koji su podvrgnuti endoskopskoj hemostazi, treba hospitalizovati u trajanju od najmanje 72 h (stepen preporuka: nizak, 1c)*

Većini visoko rizičnih ulkusnih lezija je potrebno 72 sata da bi postale lezije sa niskim rizikom od krvarenja. Mnoge studije su pokazale da praćenjem 30 dana od primenjene endoskopske hemostaze i visokih doza IPP čak 60-70% pacijenata doživi rekrvarenje u prvih 72 sata. Stoga, pacijente sa visokim rizikom od rekrvarenja ili sa visoko rizičnim endoskopskim stigmatama treba hospitalizovati najmanje 72 sata. Prva 24 sata treba intenzivno montirati pacijente na bazi povećanog rizika, kao što je hemodinamska nestabilnost, starije životno doba, težak komorbiditet, aktivno krvarenje pri endoskopskom pregledu i veličina ulkusa preko 2 cm.

*Perkutana embolizacija, ukoliko je dostupna, može se razmotriti kao alternativa hirurškoj intervenciji za pacijente kod kojih nije uspela endoskopska terapija krvarenja (stepen preporuka: nizak, 2c)*

Kod rekrvarenja, nakon inicijalne uspešne endoskopske hemostaze treba primeniti ponovnu endoskopiju i sekundarnu endoskopsku he-

mostazu. U slučaju perzistencije krvarenja pacijent se upućuje na hiruršku intervenciju, ili perkutanu embolizaciju kao alternativu hirurgiji, ukoliko se može primeniti u određenoj ustanovi. Perkutanu ili transkatetersku embolizaciju treba primeniti posebno kod pacijenata koji su visoko rizični za hiruršku intervenciju. I pored visoko selektivnih modernih tehnika embolizacije, komplikacije su moguće, kao što je crevna ishemija, sekundarna duodenalna stenoza, infarkti želuca, jetre i slezine.

*Pacijente sa krvarenjem iz peptičkog ulkusa treba testirati na H. pylori i lečiti eradikacionom H. pylori terapijom, ukoliko je infekcija prisutna, sa potvrdom eradikacije (stepen preporuka: visok, 1a)*

Meta analiza je pokazala da je eradikacija H. pylori značajno efikasnija od terapije sa IPP u prevenciji rekrvarenja iz peptičkog ulkusa.<sup>27</sup> Rekrvarenje je signifikantno niže u podgrupi pacijenata sa uspešno sprovedenom eradikacijom, što naglašava važnost potvrde eradikacionog uspeha.

*Ukoliko su H. pylori testovi u akutnom krvarenju negativni, treba ih ponoviti (stepen preporuka: srednji, 1b)*

Testovi na H. pylori u akutnom krvarenju u gornjem GIT mogu pokazati veći procenat lažno negativnih rezultata. Tačan mehanizam nije poznat, zavistan je od vrste testa i sugerise se mogućnost uticaja krvi na pH vrednost koja postaje alkalna, što utiče na pojavu lažno negativnih rezultata. Sistematska analiza 23 studije je pokazala da dijagnostički testovi za H. pylori infekciju, kao što je serologija, histologija, urea izdisajni test, brzi ureaza test, test antigena u stolici i kultura, imaju visoku pozitivnu prediktivnu vrednost (0.85 do 0.99) ali u stanjima akutnog krvarenja u gornjem GIT su sa niskom negativnom prediktivnom vrednošću (0.45 do 0.75), sa 25-55% lažno negativnih rezultata.<sup>28</sup> Ovi podaci sugerisu opreznost u interpretaciji inicijalno negativnih rezultata i ukazuju na potrebu ponavljanja testa tokom daljeg praćenja pacijenta.

### E. Acetil salicilna kiselina (ASA) i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

*Pacijenti sa prethodnim krvarenjem iz peptičkog ulkusa koji su na NSAIL uz dodat IPP ili koji su samo na inhibitorima ciklooksigenaze-2 (COX-2) i dalje su sa povećanim rizikom od rekrvarenja iz peptičkog ulkusa (stepen preporuka: srednji, 1b)*

Randomizirane kontrolisane studije su pokazale da nije bilo signifikantne razlike u učešću rekrvarenja ili komplikacija ulkusa (oko 4% do 6%) u periodu od 6 meseci kod pacijenata koji su bili na terapiji COX-2 inhibitorima i pacijenata koji su bili na tradicionalnim NSAIL sa dodatkom IPP.

*Kod pacijenata sa prethodnim krvarenjem iz peptičkog ulkusa koji moraju uzimati NSAIL, kombinacija IPP i COX-2 inhibitora se preporučuje za redukciju rizika od rekurentnog krvarenja i efikasnija je u odnosu na samo COX-2 inhibitore (stepen preporuka: srednji, 1b)*

Randomizirana klinička studija Chan-a i saradnika<sup>29</sup> je pokazala da je značajno manje rekurentnog krvarenja iz gornjeg GIT kod pacijenata na terapiji COX-2 inhibitorima uz dodat IPP (0%) u odnosu na pacijente koji su samo na COX-2 inhibitorima u periodu praćenja od jedne godine, što su potvrdili i rezultati drugih studija.<sup>30,31</sup>

Pojedine meta analize su ukazale na povećan rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija kod pacijenata koji su na COX-2 inhibitorima u poređenju sa placebom. Stoga, optimalan tretman pacijenata kojima je potrebna terapija NSAIL podrazumeva razmatranje gastrointestinalnog (GI) i kardiovaskularnog (KV) rizika. Po Kanadskoj konsenzus grupi, za pacijente sa niskim GI i KV rizikom, primena samo tradicionalnih NSAIL može biti prihvatljiva. Za pacijente sa niskim GI rizikom i visokim KV rizikom puna doza Naproxen-a ima manji potencijalni KV rizik od drugih NSAIL. U pacijenata sa visokim GI i niskim KV rizikom preporučuju se COX-2 inhibitori uz IPP. Kad su visoki i GI i KV rizik, a primena NSAIL je apsolutno potrebna, rizike bi trebalo po prioritetima odrediti: ako je primarni cilj smanjenje GI rizika COX 2 inhibitori

uz IPP se preporučuju, dok ako je primarno čuvati se povećanog KV rizika preferira se Naproxen od 500 mg 2 puta dnevno uz IPP. NSAID bi trebalo koristiti u najnižoj efektivnoj dozi i što kraće.<sup>32</sup>

*Kod pacijenata koji su na niskim dozama ASA i kod kojih je došlo do krvarenja iz peptičkog ulkusa, terapiju ASA trebalo bi ponovo uključiti u periodu kad procenjeni rizik od KV komplikacija nadmašuje rizik od krvarenja (stepen preporuka: srednji, 1b)*

Pacijentima koji su na niskim dozama ASA i razviju krvarenje iz peptičkog ulkusa, često se savetuje prekid terapije ASA do sanacije ulkusa. Međutim, prolongirana diskontinuacija terapije ASA povećava trombotični rizik kod pacijenata kojima je potrebna kardioprotekcija. Prekid terapije ASA je povezan sa tri puta većim rizikom od značajnih kardijalnih incidenata. Trombotični incident se uobičajeno dešava između 7-og i 30-og dana, a najčešće između 7-og i 10-og dana od prekida terapije ASA. Ovaj vremenski period je povezan sa inhibicijom trombocita u krvi koja traje oko 10 dana.<sup>33</sup> Randomizirana klinička studija na 156 pacijenata je pokazala da kod pacijenata koji su podvrgnuti endoskopskoj terapiji zbog krvarenja u gornjem GIT, ukoliko se neposredno nakon endoskopske terapije ponovo uključiti ASA zajedno sa intravenoznom ili oralnom terapijom IPP, dolazi do dvostruko većeg rizika od krvarenja iz peptičkog ulkusa ali to nije bilo statistički signifikantno, dok prekid terapije ASA je bio povezan sa signifikantno povećanim rizikom od mortaliteta unutar 8 nedelja.<sup>34</sup> U zaključku, pacijentima kojima je potrebna terapija ASA za kardiovaskularnu protekciju, trebalo bi ponovo otpočeti sa ovom terapijom u vremenu procenjenom individualno, kad rizik od kardiovaskularnih komplikacija nadmašuje rizik od krvarenja.

*Kod pacijenata sa prethodnim krvarenjem iz ulkusa koji zahtevaju KV profilaksu, primena samo Klopido-grela bi bila sa većim rizikom od krvarenja u odnosu na primenu ASA u kombinaciji sa IPP (stepen preporuka: srednji, 1b)*

Klopido-grel se smatra relativno bezbednim u pogledu gastrointestinalnih neželjenih efekata,

ali podaci pokazuju da monoterapija klopido-grelom je povezana sa visokim rizikom od rekrvarenja (9% do 14%).<sup>35,36</sup>

Udruženi rezultati dve randomizirane kontrolisane studije<sup>35,36</sup> su pokazali značajnu redukciju rekrvarenja sa terapijom ASA kombinovanom sa IPP u poređenju sa terapijom samo klopido-grelom (OR 0.06; CI 0.01 do 0.32), ali nije bilo signifikantne razlike u mortalitetu (OR 0.63; CI 0.24 do 1.64).

IPP mogu smanjiti inhibitorni efekat klopido-grela na trombocite. Inhibitorni efekat se zasniva na kompeticiji za citohrom P450 izoenzim CYP2C19, koji je potreban za konverziju proleka klopido-grela u aktivni metabolit. Pojedine opservacione studije<sup>37-39</sup> su pokazale da je ova interakcija značajna u pogledu kardiovaskularnih događaja, dok druge studije<sup>40-42</sup> to nisu pokazale. Randomiziranih studija na tu temu za sada nema. Američki koledž kardiologa, Američka asocijacija za srce i Američki koledž gastroenterologa preporučuju da pacijenti koji uzimaju ove lekove za sada ne menjaju terapiju. Američka administracija za hranu i lekove (U.S. Food and Drug Administration) smatra da postoji dovoljno dokaza o inhibiciji CYP2C19 enzima sa IPP, kao što je omeprazol, te da ove lekove treba izbegavati u kombinaciji sa klopido-grelom. Ipak, potrebna su dalja ispitivanja na ovom polju.

## Literatura

1. Targownik LE, Nabalamba A. Trend in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1459-66.
2. DiMaio CJ, Stevens PD. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17: 253-72.
3. Bosch J, Abraldes JG: Management of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis of the liver. *Semin Hematol* 2004; 41 (suppl 1): 8-12.
4. de Franchis R, Primignani M: Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 645-63.
5. de Franchis R: Updating consensus in portal hypertension: Report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-52.
6. Shah V, Garcia-Cardena G, Sessa WC, Groszmann RJ. The hepatic circulation in health and disease: Report of a single-topic symposium. *Hepatology* 1998; 27: 279-88.

7. McCormick PA, O'Keefe C: Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut* 2001; 49: 682-85.
8. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-13.
9. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; 105: 198-208.
10. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 141-8.
11. Gisbert JP, Legido J, Castel I, Trapero M, Cantero J, Mate' J, et al. Risk assessment and outpatient management in bleeding peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 129-34.
12. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, Howden CW, Moayyedi P, Forman D. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005415.
13. Lau JY, Leung WK, Wu JC, Chan FK, Wong VW, Chiu PW, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007; 356: 1631-40.
14. Cooper GS, Kou TD, Wong RC. Use and impact of early endoscopy in elderly patients with peptic ulcer hemorrhage: a population-based analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 229-35.
15. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:1-8.
16. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 33-47.
17. Park WG, Yeh RW, Triadafilopoulos G. Injection therapies for nonvariceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 343-54.
18. Hsu PI, Lin XZ, Chan SH, Lin CY, Chang TT, Shin JS, et al. Bleeding peptic ulcer: risk factors for rebleeding and sequential change in endoscopic findings. *Gut* 1994; 35: 746-9.
19. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:279-89.
20. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007; 56: 1364-73.
21. Vergara M, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005584.
22. Romagnuolo J. Routine second look endoscopy: ineffective, costly and potentially misleading. *Can J Gastroenterol*. 2004; 18: 401-4.
23. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; 171: 33-8.
24. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2308-13.
25. Roughead EE, Ramsay EN, Pratt NL, Ryan P, Gilbert AL. Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalisation for pneumonia. *Med J Aust* 2009; 190: 114-6.
26. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319-26.
27. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 617-29.
28. Calvet X, Barkun A, Kuipers E, Lanas A, Bardou M, Sung J. Is H. pylori testing clinically useful in the acute setting of upper gastrointestinal bleeding? A systematic review [Abstract]. *Gastroenterology* 2009; 134.
29. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a doubleblind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-6.
30. Chan F, Wong V, Wu J, Sung J. Combination of a cyclooxygenase (COX)-2 selective NSAID and a proton pump inhibitor for prevention of gastroduodenal ulcers in very high risk patients: a one-year, double-blind, randomized trial [Abstract]. *Gastroenterology* 2008; 134: A114.
31. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701-10.
32. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 481-96.
33. Aguejof O, Eizayaga F, Desplat V, Belon P, Dautrempuich C. Prothrombotic and hemorrhagic effects of aspirin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 523-8.
34. Sung J, Lau J, Ching J, Leung W, Wu J, Leung V, et al. Early reintroduction of aspirin with proton pump inhibitor after endoscopic hemostasis for peptic ulcer

- bleeding: final results of a double blinded randomized study [Abstract OPG-121]. *Gut* 2007; 56: A27.
35. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.
36. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 860-5.
37. Moayyedi P, Sadowski DC. Proton pump inhibitors and clopidogrel-hazardous drug interaction or hazardous interpretation of data? [Editorial]. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 251-2.
38. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmisko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8.
39. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009; 301: 937-44.
40. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989-97.
41. Dunn S, Macaulay T, Brennan D, Campbell C, Charnigo R, Smyth S, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial [Abstract]. *Circulation* 2008; 118: S815.
42. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Me'neveau N, et al; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-75.

## UPUTSTVO AUTORIMA

### Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, stomatologije i srodnih medicinskih grana, stručne radove, prethodna saopštenja, prikaze slučajeva, metode lečenja i hirurških tehnika, radove iz eksperimentalne medicine, istorije medicine i zdravstva, revijske radove po pozivu, radove sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i abstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

### Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu i pravilima "Ujednačenih zahteva za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima" ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") izmenjeno četvrto izdanje od 1993. godine izdato od strane Internacionalnog komiteta urednika biomedicinskih časopisa ("International Committee of Medical Journal Editors") objavljeno u časopisu JAMA (1993; 269:2282-2286) i Srpski arhiv za celokupno lekarstvo u vidu posebnog izdanja sa prevozom 1995. godine.

Svi poslani radovi moraju biti napisani po uputstvu. Radovi koji nisu po uputstvu, vraćaju se autorima na usaglašavanje, pre pristupanja recenziji. Uređivački odbor određuje recenzente iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti.

O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga Uređivačkog odbora. Glavni urednik zadržava pravo da uz prihvaćeni rad štampa po pozivu pribavljene komentare istaknutih stručnjaka iz odgovarajuće oblasti.

Radovi se razmatraju pod uslovom da se podnose samo ovom časopisu, da do tada nisu bili štampani, ili u isto vreme podneti za štampanje drugom časopisu. Može se štampati kompletan rad koji sledi ranije objavljene rezultate u vidu abstrakta u drugom časopisu.

Za ispravnost i verodostojnost podataka i rezultata odgovaraju isključivo autori. Štampanje rada ne znači da glavni urednik, urednici, Uređivački odbor i Redakcioni kolegijum prihvataju, potvrđuju i odgovaraju za rezultate i zaključke prikazane u radu.

Rad se prilaže u elektronskoj formi na CD-u i na dve kopije odštampane na laserskom štampaču. Rad se kuca sa duplim poredom, na formatu A4. Slobodna margina sa leve strane mora biti 4 cm, a

sa desne 1 cm. Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne strane. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom, kao i legende za ilustracije.

Svaka rukopisna komponenta rada mora početi sa novom stranicom sledećim redosledom: naslovna strana, rezime i ključne reči, tekst, zahvalnice, reference, tabele i legende za ilustracije.

Naslovna strana sadrži:

- naslov rada koji mora da bude kratak i informativan,
- ime, srednje slovo i prezime svakog autora i njegovo najveće akademsko zvanje,
- naziv odeljenja i institucije,
- naziv institucije kojoj pripada svaki koautor
- ime i adresa autora odgovornog za korespondenciju
- izvor finansiranja ili pomoć i prilozi za izradu rada.

*Rezime i ključne reči:* Rezime se nalazi na drugoj stranici i ne sme da prelazi 150 reči. Sadrži opis problema, cilj rada, primenjene metode, rezultate (statistička slučajnost) i glavne zaključke. Ispod rezimea navesti 3-5 ključnih reči koje se koriste, što olakšava indeksiranje rada.

*Tekst rada:* Nije neophodno, ali je uobičajeno da rad ima podnaslove: uvod, metode, rezultati i diskusija. Druge vrste radova, kao što su prikazi slučajeva, revijski radovi, urednički i uvodni radovi, mogu imati druge forme. Od navedene forme može se odstupiti i autorima se preporučuje da se konsultuju sa urednicima i glavnim urednikom.

*Uvod:* Sadrži cilj rada, jasno definisan problem koji se istražuje. Citirati reference iz relevantne oblasti, bez šireg prikaza radova i podataka sa zaključcima koji su objavljeni.

*Metode:* Opisati selekciju observacionog ili eksperimentalnog materijala (bolesnici ili laboratorijske životinje, obuhvatajući kontrolne grupe). Dati metode rada, aparate (tip, proizvođač i adresa) i postupak dobijanja rezultata što dozvoljava drugim autorima da ih ponove. Navesti reference za korišćene metode istraživanja, kao i statističke metode analize. Precizno navesti sve lekove i hemijske agense koji su upotrebljavani, generički naziv(i), doza(e) i načini davanja. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti broj u bolničkim protokolima.

*Statistika:* Opisati statističke metode obrade podataka za ocenu rezultata rada i njihovu verifikaciju, upotrebljena dizajn metoda. Ne duplirati podatke u grafikonima i tabelama, izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

**Rezultati:** Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

**Diskusija:** Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i podrobno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnova iz rezultata rada.

**Zahvalnice:** Pored određenih mesta u radu (fusnota na naslovnoj strani, dodatak) odaju se u slučajevima: a) saradnje i pomoć u autorstvu i pripremi rada, kao što je opšta pomoć od šefova i rukovodilaca odeljenja i institucija, b) tehnička pomoć, c) finansijska i druge materijalne pomoći i dr.

**Reference:** Reference se numerišu redosledom pojavljivanja u tekstu arapskim brojevima, a u popisu literature (reference) se pod tim rednim brojem citiraju autori. Način citiranja se obavlja prema zahtevima za pisanje tekstova u biomedicinskim časopisima prema uputstvu u Index Medicusu. Jugoslavenski časopisi koji se ne indeksiraju u Index Medicusu, skraćuju se na osnovu liste skraćenih naslova jugoslavenskih serijskih publikacija. U popisu citirane literature navoditi sve autore ako ih ima i do 6, a ako ih je više od 6, navesti prvih šest, za ostale staviti "et al." Treba izbegavati upotrebu abstrakta kao referencu, nepublikovana istraživanja i personalne komunikacije.

### Primeri citiranja referenci

**Standardni rad iz časopisa:** Nemlander A, Soots A, von Willebrand E, Husberg B, Hayry P. Redistribution of renal allograft-responding leucocytes during rejection. *J Exp Med* 1982; 156:1087-100.

Nikolić A, Banić M. Paroksizmalni torticollis u razvojnou dobu. *Med Pregl* 1989; 42(4):99-101.

**Knjige:** Nossal GJV, Ada GL. Antigens, lymphoid cells and the immune response. New York: Academic Press; 1971.

Stefanović S. Hematologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989.

**Poglavlje iz knjiga:** Levo Y, Pick AI, Frohlichmen R. Predominance of tipe Bence Jones proteins in patients with both amyloidosis and plasma cell dyscrasias. In: Wegwilius O, Pasternak A, editors. Amyloidosis. New York: Academic Press; 1976.p. 291-7.

**Magistarske i doktorske teze:** Youssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA): Univ. Of Pittsburg, 1988.

Adamov Z. Efekti dugotrajne ekspozicije živi (doktorska disertacija). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 1984.

Ostali i drugi publikovani materijali pri navođenju, videti u datom uputstvu za reference "Ujednačenih zahteva za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima" (*JAMA* 1993; 269:2282-2286. ili *N Engl J Med* 1997; 336:309 -15) srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2002; 130(7-8):293.

**Ilustracije:** Ilustracije i slike moraju biti profesionalnog kvaliteta. Slati originalne ilustracije, grafikone u kontrastnoj crno-belou tehnici i dve jasne Xerox kopije. Mogu se slati kompjuterom generisani grafikoni. Koriste se opšte prihvaćeni simboli. Veličina grafikona ili crteža ne treba da prelazi polovinu A4 formata, a maksimalno veličina može biti do A4. Legende za crteže i grafikone pisati na posebnou papiru.

Slati samo crno-bele fotografije (9x12 ili 18x12 cm), ne treba ih savijati, niti pisati nešto na poledjini i spajati. Na poledini slike lepi se papir sa podacima: redni broj slike, ime prvou autora, oznaka gornje strane, (strelica naviše). Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

Tabele se šalju na posebnim listovima, sadrže jedan naslov i obeležavaju se arapskim brojevima po redosledu pojavljivanja u tekstu. Skraćenice u tabeli se definišu u fusnoti. Legende za ilustracije se štampaju na posebnou listu sa duplim proredom i arapskim brojem ilustracije.

**Obrada tekstova na računaru:** tekstove unositi u Word-u, WordPad-u ili tekst editoru latiničnim pismom i memorisati u \*.doc ili \*.txt format zapisa. Skenirani materijal uraditi na 200 dpi veličine do 10 cm.

Glavnom uredniku se podnosi originalni rad i dve kopije teksta sa dva primerka ilustracija. Svi rezimeji treba da budu prevedeni na engleski jezik. Svaki rad podnet na štampu mora da ispunjava sve uslove navedene u prethodnom uputstvu. Radovi koji ne budu pripremljeni po navedenom uputstvu neće biti razmatrani za štampu. Rad se šalje poštom, u koverti odgovarajuće veličine, bez presavijanja. Rukopisi se ne vraćaju. Autori treba da poseduju kopije rada koji šalju.

Radove slati na adresu:

Podružnica SLD Leskovac  
Glavni i odgovorni urednik  
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
Leskovac, Ul. Svetozara Markovića br. 116



# Zaštiti srce, produži život

ACEI indikovani za prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Jednostavno doziranje jednom dnevno.



## Vivace® ramipril

1,25mg x 28 tableta  
2,5mg x 28 tableta  
5mg x 28 tableta  
10mg x 28 tableta



Actavis d.o.o.  
Đorđa Stanojevića 12, 11070 Novi Beograd  
Tel. 011/20-99-300; fax: 011/20-99-390  
[www.actavis.rs](http://www.actavis.rs)

 **actavis**  
creating value in pharmaceuticals



***Regulišite  
holesterol***

**Atacor<sup>®</sup>**  
Atorvastatin

 **ZDRAVLJE**  
Actavis company

**ACTAVIS d.o.o.**  
Đorđa Stanojevića 12, 11070 Novi Beograd  
Tel: 011/ 20 99 300, Fax: 011/ 20 99 390  
[www.actavis.rs](http://www.actavis.rs)

 **actavis**  
creating value in pharmaceuticals