



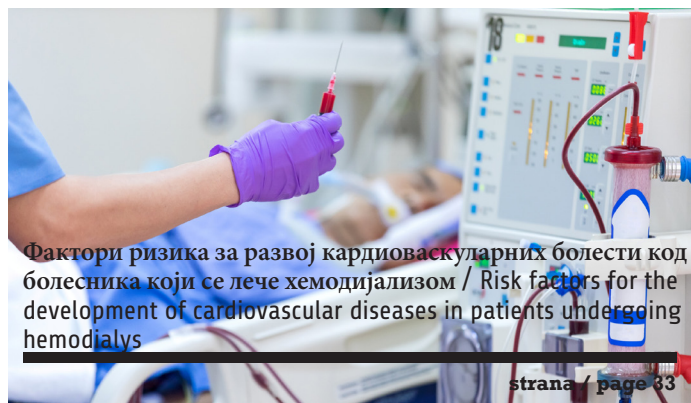
ORIGINALNI NAUČNI RAD / ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLE



**Faktori rizika i komorbiditeti koji predisponiraju fibrilaciju atrijsku /
 Risk factors and comorbidities that predispose to atrial fibrillation**

strana / page 8

СЕМИНАР / SEMINAR



Фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника који се лече хемодијализом / Risk factors for the development of cardiovascular diseases in patients undergoing hemodialysis

strana / page 33

КОМЕНТАР / COMMENT



Медицински конгреси и други научни и стручни скупови у доба пандемије COVID-19 / Medical congresses and other scientific and professional meetings during the COVID-19 pandemic

strana / page 42

REVIEW ARTICLE / PREGLEDNI RAD

New horizons of methotrexate application

Novi horizonti primene metotreksata

strana / page 20

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

**Intrahepatični holangio-
 karcinom sa
 fudroajantnim tokom**

**Intrahepatic cholangio-
 carcinoma with
 fudroaiant course**

strana / page 27

Izdavači / Publishers

Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija Kruševac
Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" Čuprija
Srpsko lekarsko društvo Podružnica Čuprija
Društvo za neuronauke "Sozercanje iz Šumadije", Kragujevac /
The Academy of Applied Preschool Teaching and Health Studies, Kruševac
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje" in Cuprija, Serbia
Serbian Medical Society Section Cuprija, Cuprija, Serbia
Society for Neuroscience "Sozercanje iz Sumadije", Kragujevac, Serbia

Vlasnik i nosilac autorskih prava© 2018 / Owner & Copyright© 2018

Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija, Kruševac
The Academy of Applied Preschool Teaching and Health Studies, Kruševac, Serbia

Glavni urednik / Editor in Chief

Prof. dr Dragutin Arsić, Čuprija (SRB)

Izvršni urednik / Executive Editor

Dr sci. med. Biljana Ilić, Čuprija (SRB)

Pomoćnici urednika / Deputy Editors

Prof. dr Isidor Jevtović, Beograd (SRB)
Prof. dr Dragan R. Milovanović, Kragujevac (SRB)
Dr sci. med. Mile Despotović, Čuprija (SRB)

Uređivački odbor / Editorial Board

Prof. dr Dušan Đurić, Beograd (SRB)
Prof. dr Rade Babić, Kosovska Mitrovica (SRB)
Prof. dr Milan Milisavljević, Beograd, (SRB)
Prof. dr Srđan Milovanović, Beograd (SRB)
Prof. dr Dejan Petrović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Laslo Puškaš, Beograd (SRB)
Prof. dr Dragan Ravanić, Kragujevac, (SRB)
Prof. dr Predrag Sazdanović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Miroslav Stojadinović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Radmila Veličković Radovanović, Niš (SRB)
Doc. dr Darko Laketić, Beograd (SRB)
Doc. dr Svetlana Stojkov, Novi Sad (SRB)
Dr sci. med. Goran Golubović, Čuprija (SRB)
Dr sci. med. Ljiljana Antić, Čuprija (SRB)
Dr sci. Slađana Arsić, Čuprija (SRB)
Dr sci. med. Momir Jovanović, Čuprija (SRB)
Dr sci. med. Nevenka Dobričić Čevrljaković, Kruševac, (SRB)
Dr Katarina Tomić, Kruševac, (SRB)
Dr Jasmina Jovanović Mirković, Čuprija (SRB)
Mr sci. med. Miroslav Mitrović, Beograd (SRB)
Dr med. spec. Slobodan Gajić, Čuprija (SRB)
Dr med. spec. Ivica Jocić, Čuprija (SRB)

Izdavački savet / Publishing Council

Dr Zorica Duković, Kruševac (SRB)
Dr Goran Radovanović, Čuprija (SRB)
Prof. dr Mihajlo Pantović, Kragujevac (SRB)
Dr sci. med. Christos Alexopoulos, Čuprija (SRB)

Međunarodni uređivački odbor / International Editorial Board

Prof. Daniela Malnar, Rijeka (HRV)
Prof. Maja Račić, Feniks, (USA)
Prof. Biljana Mijović, Foča (BIH)
Doc. Vladimir Biočanin, Travnik, (BIH)
Asst. Prof. Jadranka Georgijevska, Skopje, (MKD)

Redakcija / Editorial Staff

Dipl. ing. el. Zoran Živković
Dipl. def. Jelena Aleksandrić
Dipl. ekon. Danilo Strugarević
Dr med. Vojislav Stanojević
Dipl. farm. Marija Jovanović
Mast. mat. i dipl. bibliot. Jelena Nikolić,
Nikola Krstić

Redaktor i korektor za srpski jezik / Serbian Language Editing & Proofreading

Zorica Milenković, profesor srpskog jezika
Dr Vesna Todorov, profesor strukovnih studija

Redaktor i korektor za engleski jezik / English Language Editing & Proofreading

Dipl. filol. Igor Petrović
mast. filol. Zorana Jurinjak

Dizajn / Design

Radisav Stanković, Zedestino, Beograd (SRB)

Tehnička obrada / Technical Editing

Zoran Živković, Niš (SRB)

Štamparija / Press

Štampa se ćirilicom i latinicom, na srpskom i engleskom jeziku /
Printed in Cyrillic and Latin, in Serbian and English language
Dizajn studio RP, Čuprija (SRB)

Tiraž / Circulation

200 primeraka / 200 copies
Izlazi polugodišnje / Issued semiannually

Godišnja pretplata / Yearly Subscription

Za pravna lica 4.000,00
Za fizička lica 2.000,00
Foreign Countries, 50,00 Euros

Instrukcije za plaćanje / Bank transfer instructions

Tekući račun: 840-0000002106666-68 Poziv na broj: 2018; Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija; za PONS medicinski časopis (kopije uplatnica slati na adresu Redakcije).

Adresa / Address

Izdavač / Publisher

Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija
PONS Medicinski časopis, 37000 Kruševac, Balkanska 18
The Academy of Applied Preschool Teaching and Health Studies
PONS Medical Journal
37000 Kruševac, Balkanska 18

Redakcija / Editorial Office

Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija, Odsek Čuprija
PONS Medicinski časopis, 35230 Čuprija, Lole Ribara 1/2 / Srbija
The Academy of Applied Preschool Teaching and Health Studies
Department Cuprija
PONS Medical Journal, 35230 Čuprija, Lole Ribara 1/2, Serbia

Telefon / Phone

+381 (0)35/401-140

Faks / Fax

+381 (0)35/401-130

Elektronska pošta / E-mail

redakcija@ponsjournal.info

Internet sajt / Home Page

www.ponsjournal.info

Indeksiran / Indexed & Abstracted

SCIndeks, Index Copernicus

Skraćeni naslov / Abbreviated Title

PONS Med Č / PONS Med J

Prvi (nulti) broj PONS Medicinskog časopisa je izašao 3. juna 2004. godine /
The first (zero) issue of PONS Medical Journal was published on 3rd July 2004.

ISSN 1820-2411, eISSN 2406-1352, UDK 61, COBISS.SR-ID 115713804

ORIGINALNI NAUČNI RAD / ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLE

- Clinical course of coxsackievirus B (1-6) infection / Klinički tok infekcije koksakivirusom B (1-6)
Sladana Pavić, Marija Antić, Radmila Sparić, Aleksandra Pavić 3
- Faktori rizika i komorbiditeti koji predisponiraju fibrilaciju atrijske /
Risk factors and comorbidities that predispose to atrial fibrillation
Marijana Jandrić-Kočić 8

СТРУЧНИ РАД / PROFESSIONAL ARTICLE

- Едукација здравствених радника, здравствених и стручних сарадника на тему родно заснованог
насиља / Education of health care professionals, health associates and expert associates on gender-based
violence
Катарина Борић 14

REVIEW ARTICLE / PREGLEDNI RAD

- New horizons of methotrexate application / Novi horizonti primene metotreksata
*Vladimir Maksimović, Svetlana Goločorbin-Kon, Momir Mikov, Jelena Cvejić, Zora Pavlović Popović,
Saša Vukmirović* 20

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

- Intrahepatični holangiokarcinom sa fudroajantnim tokom /
Intrahepatic cholangiocarcinoma with fudroaiant course
Snežana B. Knežević, Biljana R. Srećković, Jelena A. Vulović, Marijana C. Jandrić-Kočić 27

СЕМИНАР / SEMINAR

- Фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника који се лече хемодијализом /
Risk factors for the development of cardiovascular diseases in patients undergoing hemodialysis
Марко Илић 33

КОМЕНТАР / COMMENT

- Медицински конгреси и други научни и стручни скупови у доба пандемије COVID-19 /
Medical congresses and other scientific and professional meetings during the COVID-19 pandemic
Драгутин Арсић 42

PRIKAZ KЊIGE / BOOK REVIEW

- Клиничка фармакологија у геријатрији / Clinical pharmacology in geriatrics
*Лана Нежић, Ранко Шкрбић, Свјетлана Стоисављевић Шатара, Наташа Стојаковић, Весна Вујић
Алексић, Бојана Царић, Данијела Мандић* 45

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa /
Instructions for authors for the preparation of manuscripts 47
-

Clinical course of coxsackievirus B (1-6) infection

Klinički tok infekcije koksakivirusom B (1-6)

Sladjana Pavić¹, Marija Antić¹, Radmila Sparić²,
Aleksandra Pavić³

1. Department for Infectious and Tropical Diseases, General Hospital Uziče, Uziče, Serbia
2. Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
3. School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

RECEIVED 30.01.2020.
ACCEPTED 18.09.2020.

Sladjana Pavić¹, Marija Antić¹, Radmila Sparić²,
Aleksandra Pavić³

1. Odeljenje za infektivne i tropske bolesti, Opšta bolnica Uziče, Uziče
2. Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd
3. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

PRIMLJEN 30.01.2020.
PRIHVAĆEN 18.09.2020.

ABSTRACT

Objective. Coxsackievirus B (1-6) infections are the common infections of children and adults. Clinical manifestations include fever, aseptic meningitis, pleurodynia, myocarditis, gastroenterocolitis, maculous exanthem. The clinical course of the infection is influenced by the characteristics of the host, as well as the virus serotype. The pathogenesis of the diseases is explained by the immune mediated mechanism and the direct cytotoxic effect of the virus.

Methods. Retrospectively analyzed virus serotype, clinical and biochemical data in patients with coxsackievirus B (1-6) infection. Patients who had an unclear febrile condition for more than six months were tested for autoantibodies.

Results. We examined a total of 378 patients with coxsackievirus B (1-6) infection (302 women, 76 men), age 19 to 79 years. The dominant symptoms were weakness, elevated body temperature, fatigue and muscle aches. In 55% the clinical course was fever of unknown origin, in 13% myalgia/pleurodynia, 9% acute gastroenterocolitis and acute myocarditis/pericarditis, 2% aseptic meningitis, 2.4% respiratory disease, 3% acute pancreatitis and 1% diabetes mellitus. Autoantibodies were detected in 69% of patients with fever of unknown origin. Antinuclear antibodies were most common, in 67%. Serotype B2 had 36% of these patients. Serotype B2 had 36% of these patients and serotype B4 had 14%.

Conclusion. The most common clinical form of coxsackievirus B (1-6) infection is an fever of unknown origin caused by a B2 serotype of the virus. In most of these patients, an elevated titre of antinuclear antibodies can be detected.

Key words: coxsackievirus infections; fever of unknown origin; autoantibodies.

APSTRAKT

Cilj. Koksakivirus B (1-6) infekcije su česte kod dece i odraslih. Manifestuju se kao febrilno stanje, aseptični meningitis, mijalgija/pleurodinija, miokarditis, gastroenterokolitis, makulozni egzantem. Na klinički tok infekcije utiču osobine domaćina i serotip virusa. Patogeneza bolesti je objašnjena imuno posredovanim mehanizmom i direktnim citotoksičnim efektom virusa.

Metode. Retrospektivno smo analizirali serotip virusa, kliničke i biohemijske karakteristike bolesnika sa koksakivirus B (1-6) infekcijom. Autoantitela su određivana kod bolesnika sa nejasnim febrilnim stanjem dužim od 6 meseci.

Rezultati. Ispitano je ukupno 378 bolesnika sa koksakivirus B (1-6) infekcijom (302 žene, 76 muškaraca), uzrasta od 19 do 79 godina. Dominantni simptomi su bili slabost, povišena telesna temperatura, umor i bolovi u mišićima. Kod 55% bolesnika klinički tok je bio nejasno febrilno stanje, kod 13% mijalgija/pleurodinija, 9% akutni gastroenterokolitis, 9% akutni miokarditis/perikarditis, 2% aseptični meningitis, 2.4% respiratorne bolesti, 3% pankreatitis, 1% diabetes mellitus. Kod 69% bolesnika sa nejasnim febrilnim stanjem detektovana su autoantitela, najčešće antinuklearna, kod 67%. Kod 36% ovih bolesnika detektovan je serotip B2, kod 14% serotip B4.

Zaključak. Najčešći klinički oblik koksakivirus B (1-6) infekcije je nejasno febrilno stanje uzrokovano B2 serotipom virusa. Kod većine ovih pacijenata detektovan je povišen titar antinuklearnih antitela.

Ključne reči: infekcija koksakivirusom; groznica nepoznatog porekla; autoantitela.

CORRESPONDENCE / KORESPONDENCIJA

Sladjana Pavić, Miloša Obrenovića 17, 31000 Uziče, Serbia, Department for Infectious and Tropical diseases, General Hospital, Phone: +381 64 150 63 30, E-mail: sladjanapj@gmail.com
Sladjana Pavić, Miloša Obrenovića 17, 31000 Uziče, Odeljenje za infektivne i tropske bolesti, Opšta bolnica Uziče, Tel: 064 150 63 30, E-mail: sladjanapj@gmail.com

INTRODUCTION

Enteroviruses of coxsackie group B are important causes of infections of children and adults. They are manifested by clinical forms of aseptic meningitis/encephalitis, myalgia and pleurodinia, myocarditis, maculous exanthem, respiratory infections, diabetes mellitus, fever of unknown origin and paralytic diseases.¹ There are 6 serotypes of viruses that affect the presence of various disorders.² Coxsackievirus B (1-6) can cause diabetes mellitus, chronic inflammatory myopathy, Sjogren's syndrome.³⁻⁵ The aim of the study was to analyze the clinical course of coxsackievirus B (1-6) infection in relation to the epidemiological characteristics and the virus serotype.

PATIENTS AND METHODS

We examined patients with coxsackievirus B (1-6) infection who was treated in the period from 01. 01. 2007. to 31. 12. 2017. at the Department of Infectious and Tropical Diseases of the General Hospital Uzice. We analyzed demographic data (sex, age), biochemical parameters, the virus serotype and clinical course of the infection. The study excluded patients with pre-diagnosed diabetes mellitus, chronic respiratory, cardiovascular, autoimmune and malignant diseases. The diagnosis of coxsackievirus B (1-6) infection was confirmed by identifying IgM class of antibodies or a quadruple increase in the IgG class of antibodies, at the Institute of Immunology and virusology "Torlak" in Belgrade and in accredited immunological laboratories in Uzice, using standard ELISA and neutralization tests. Hematological and biochemical analysis were determined using methods applied in the Republic of Serbia. The rheumatoid factor was determined by a standard latex-agglutination test in the microbiological laboratory of the General Hospital in Uzice. Antibodies to circulating citrulline peptide (anti-CCP) was identified using a standard ELISA method in the biochemical laboratory of the General Hospital in Uzice. Antibodies to thyroid peroxidase (TPO) and thyroglobulin (TG) were identified using a standard ELISA method in a biochemical laboratory of the Special Hospital for thyroid gland and metabolism diseases "Zlatibor". Antinuclear antibody (ANA) titre was detected in licensed immunological laboratories in Uzice by indirect immunofluorescence method on the HEp-2 substrate. The ANA titer over 1:80 was significant.

RESULTS

We examined a total of 378 patients with coxsackievirus B (1-6) infection, (79.9% were women, 20.1% men). The age of the patients was from 19 to 79 years (32.5 ± 10). Two patients were pregnant, one in the fifth, the other in the sixth month of pregnancy. Twenty-two patients (5.8%) were examined and treated in hospital conditions.

The dominant symptom was weakness (98%) with elevated body temperature (95%), which in most cases (91%) was up to 37.4°C. More than half of the patients (57%) felt weak and after three months of the onset of the disease and had a fever (55%). A large number of patients felt fatigue (94%) and muscle aches (91%). Fatigue was maintained in 53% of patients after three months, while a third of them felt muscle aches. Almost half of the subjects (49%) had a heart attack at the beginning, in the form of bumps or heart jumps, especially in physical effort. Pain in small joints was present in 24% of patients, while 10% of patients had this symptom after three months. A fifth of patients felt sensation of chest pain, and/or choking at the onset of the disease, while 6% of the same problems were experienced after three months. Gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhea) were present only at the onset of the disease in 12% of patients. Six months after the onset of the disease, third of patients had an increased fever, 24% still felt weakness and fatigue. Muscular pains were maintained in 15% of patients during this period, 10% had joint pains (Table 1).

Table 1. The symptoms and signs of patients with Coxsackie B viral infection.

Symptoms and signs	Onset of the disease	3rd Month	6th Month
Weakness	369 (97.6)	210 (55.6)	90 (23.8)
Fatigue	355 (93.9)	202 (53.4)	92 (24.3)
Myalgia	344 (91.0)	128 (33.9)	56 (14.8)
Joint pain	90 (23.8)	41 (10.8)	39 (10.3)
Headache	10 (2.6)	0	0
Fever	360 (95.2)	207 (54.8)	124 (32.8)
Cardiac complaints	185 (48.9)	35 (9.3)	10 (2.6)
Chest pain/choking	85 (22.4)	22 (5.8)	0
Diarrhea	13 (3.4)	0	0
Nausea/vomiting	33 (8.7)	0	0
Exanthema	3 (0.8)	0	0

numbers represent absolute values (%)

Almost a third of the patients had a slight lymphocytosis at the onset of the disease, which was maintained after 6 months in 2.4% of patients. A small number of patients had easily elevated muscle enzymes, creatine phosphokinase (10%) and lactate dehydrogenase (21%) (Table 2).

Table 2. The laboratory features of patients with Cocksackie B viral infection.

Laboratory test	Onset of the disease	3 rd Month	6 th Month
Lymphocytes			
Subjects with > 5.0x10 ⁹ /L	109 (28.8)	46 (12.2)	9 (2.4)
Mean (range) /L	8.4 (3.2-11.6)	8.1 (3.1-10.9)	7.2 (3.2-10.2)
Creatine phosphokinase			
Subjects with > 294 IU/L	38 (10.1)	0	0
Mean (range) (IU/L)	313 (29-510)	n.a.	n.a.
Lactate dehydrogenase			
Subjects > 378 IU/L	81 (21.4)	0	0
Mean (range) (IU/L)	429 (98 - 711)	n.a.	n.a.
Serum amylase			
Subjects with > 100 IU/L	10 (2.6)	0	0
Mean (range) (IU/L)	504 (22-52)	n.a.	n.a.

numbers in upper limits rows represent absolute values (%); n.a. - not applicable

Fever was prolonged in 55% of patients. Clinical form of myalgia and/pleurodynia had 13% of patients. In 9% of patients, the disease appeared in the form of acute gastroenterocolitis, and the same number of patients had acute myocardial/pericardial inflammation. Aseptic meningitis had 2% of patients. Respiratory disease had 2.4% of patients. Acute pancreatitis and diabetes mellitus were found in 3% and 1% of patients, respectively. The least patients (0.8%) had acute orchitis (Table 3).

Table 3. Clinical forms of coxsackie B infections.

Clinical forms	Frequency*	Coxsackievirus B serotypes**
Fever of unknown origin	207 (54.8)	2 (1-5)
Respiratory infection	9 (2.4)	2
Myalgia/pleurodynia	49 (12.9)	4 (1-5)
Myocarditis/pericarditis	33 (8.7)	5 (1-5)
Aseptic meningitis	7 (1.9)	2
Maculous exanthem	3 (0.8)	1 (1, 5)
Diabetes mellitus	5 (1.3)	4
Acute pancreatitis	10 (2.6)	4
Acute gastroenteritis	33 (8.7)	2
Acute orchitis	3 (0.8)	4

*number of subjects (%); **the most common (range)

The coxsackievirus B2 was identified in all patients with aseptic meningitis, respiratory clinical form and acute gastroenterocolitis. In 66% of patients with fever of unknown origin was identified B2 serotype, too. Serotype B4 was diagnosed in patients with acute pancreatitis and diabetes mellitus. The same serotype was found in 59.2% of patients with clinical form of myalgia/pleurodynia. Myocarditis/peri-

carditis and orchitis were in 75% of patients caused by serotype B5. In 63.6% of patients with maculous exanthem was detected serotype B1 (Table 4).

One pregnant woman had an elevated body temperature with gastrointestinal symptoms. The other pregnant woman had fever and maculous exanthem. In both cases, the symptoms lasted for seven days. Laboratory parameters were at physiological limits in both patients. High titres of anti-coxsackievirus B2 antibodies were confirmed in pregnant women with acute gastroenteritis, anti-coxsackievirus B1 and B3 antibodies in pregnant women with maculous exanthem. The obstetric examination found that coxsackievirus did not affect fetal development.

Patients who had a fever of unknown origin for more than six months were diagnosed for suspected autoimmune disease. Autoantibodies were detected in 69% of these patients. ANA were most common in 43.5%. Rheumatoid factor and anti-CCP antibodies were diagnosed in 24% of patients. Two patients had anti-TPO and anti-TG antibodies. The serotype B2 virus was detected in 67% of patients with ANA and both patients with anti-TPO and TG antibodies. In 33% of patients with ANA, the serotype B4 was detected.

Table 4. Autoantibodies in patients with fever of unknown origin.

Autoantibodies	Frequency*	Coxsackievirus B serotypes**
ANA	54 (43.5)	2, 4
anti-CCP	30 (24.2)	2
anti-TPO, TG At	2 (1.6)	2

*number of subjects (%); **the most common (range); ANA - antinuclear antibody; anti-CCP - antibodies to circulating citrulline peptide; anti-TPO - antibodies to thyroid peroxidase; TG At - teriglobulin antibodies)

DISCUSSION

Coxsackievirus B (1-6) cause various clinical forms of infection, from asymptomatic to chronic diseases. The high prevalence of IgG antibody titres against these viruses in children and adults has been proven in many countries.⁶⁻⁸ The group B viruses have been implicated in a variety of human diseases of the heart, pancreas and central nervous system.⁹ In our study, fever of unknown origin was the most common form of coxsackievirus B (1-6) infection caused by serotype B2. Although we did not examine the children's population, all patients with this clinical form were under 35 years of age, which corresponds to the results of already mentioned other studies.^{6,7} Our patients were mostly women. There is no information in literature on the prevalence of female sex among patients with coxsackievirus B (1-6) infection. Moreover, it has been shown that men are susceptible to these infections.¹⁰ All of our patients with fever of unknown origin and the appearance of autoantibodies after six months of the onset of the infection were women. This

data could explain the dominance of the female sex, since it has already been confirmed that autoimmune diseases are more common in women.¹¹ The symptoms of our patients corresponded to the clinical form of the disease. Hematological and biochemical parameters were non-specific and in accordance with the already described in coxsackievirus B (1-6) infection.¹²

The clinical form of respiratory infection and myalgia/pleurodynia in most of our patients was matched with other studies, as well as the number of patients with myocarditis/pericarditis.¹³ Suspect of acute coronary disease in two patients with pleurodynia was excluded by additional diagnosis. Similar examples have been described by other authors.¹⁴ The exact mechanism by which coxsackievirus B (1-6) induces damage to myocytes is unknown. The likely mechanisms involve immune-mediated and direct viral cytotoxicity. Infected myocytes may express antigens that confound the immune system's ability to recognize the body's own myocytes, triggering an immune response.¹⁵ The most common serotypes of B virus in pleurodynia and myocarditis were 4 and 5 respectively, which corresponds to our results.¹³ The onset of diabetes mellitus in patients with coxsackievirus B (1-6) infection was explained by the effect of the virus on mechanisms that induce the formation of autoimmunity to different beta-cell antigens.¹⁶ Earlier results indicate the correlation of coxsackievirus B (1-6) infection and the onset of diabetes mellitus in children.¹⁷ Our patients with diabetes mellitus were aged 22 to 50 years old, which corresponds to new studies that have proven the onset of diabetes mellitus after coxsackievirus B (1-6) infection in the adult population.¹⁸ These data are the basis for further progress in the development of coxsackievirus B1 → B6 vaccine.¹⁹ In the pathogenesis of acute and chronic inflammation of the pancreas caused by coxsackievirus B (1-6), factors of virus and host are involved. Household gene expression is an important factor for the outcome of infection.¹⁸ We did not have patients with chronic pancreatitis. Other researchers noticed the B4 serotype as the most common cause of infection in the onset of diabetes mellitus and pancreatitis, which is our finding too.^{19,20} The orchitis caused by coxsackievirus B (1-6), with an incidence of up to 40%, has also been described.²¹ There was a small number of patients with orchitis in our study. Although serotype B5 as a causative factor was confirmed in other study,²¹ in our patients it was B4. Serotype B5 was the cause of diseases in patient with splenomegaly.²² In addition to the aforementioned, there are no other causes of splenomegaly in these patients. None of our patients had a clinically or ultrasound proven splenomegaly. There was a small number of patients with maculous exanthem in our study. For most of these patients coxsackievirus B1 has been proven. The literature also rarely describes skin changes in coxsackievirus B (1-6) infection, but the serotype of the virus was B5.²³

Pregnant women in our study had an easier clinical form and the virus did not affect the fetal development. The effect of the virus on the fetus is most commonly manifested by spontaneous abortion, fetal myocarditis, or neurodevelopmental damage.²⁴

The most common serotypes of the coxsackievirus were B2 and B4 in our patients. Serotype B2 was the most common in patients with autoantibodies detected after 6 months. It is a human pathogen that causes a broad spectrum of disease. The various clinical symptoms of coxsackievirus B2 seem to be based on genetic diversity, as they are rapidly evolving viruses.²⁵ Triantafyllopoulou and coauthors associated on the coxsackievirus B4 as a possible trigger in the development of Sjogren's syndrome.⁵ Other researchers tested patients with autoimmune diseases and demonstrated that autoantibodies recognized coxsackieviral peptides in 37% of patients with Sjogren's syndrome and in 28% of patients with systemic lupus.²⁶ Association between coxsackievirus B1 → B6 infection and juvenile dermatomyositis has also been observed previously.²⁷ Some researchers have linked autoimmune-type diseases by mechanisms of persistent coxsackievirus B (1-6) infection.^{4,28,29} The sporadic expression of viral proteins during coxsackievirus B (1-6) persistence in the absence of significant viral replication may nevertheless lead to a chronic immune response and immuno-pathology.³⁰

Based on the results obtained, it can be concluded that the most common clinical form of coxsackievirus B (1-6) infection is an fever of unknown origin caused by a B2 serotype of the virus. The prolonged febrile condition for more than six months may be due to the onset of autoimmune disease for which the coxsackievirus B (1-6) was a possible trigger.

REFERENCES

1. Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Zaki SR. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *J Pathol* 2014; 235: 217-28.
2. Rueckert RR. Picornaviridae: the viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fundamental virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 477-522.
3. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011; 342: d35.
4. Tam PE, Fontana DR, Messner RP. Coxsackievirus B1-induced chronic inflammatory myopathy: differences in induction of autoantibodies to muscle and nuclear antigens by cloned myopathic and amyopathic viruses. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 196-204.

5. Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2004; 50: 2897-902.
6. Tao Z, Li B, Xu A, et al. Seroprevalence of coxsackievirus B3 in Yantai, China. *Jpn J Infect Dis* 2013; 66: 537-8.
7. Mavrouli MD, Spanakis N, Levidiotou S, et al. Sero-logic prevalence of coxsackievirus group B in Greece. *Viral Immunol* 2007; 20: 11-8.
8. Payment P. Antibody levels to selected enteric viruses in a normal randomly selected Canadian population. *Immunol Infect Dis* 1991; 1: 317-22.
9. Pallansch M, Roos, RP. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Knipe DM, ed. *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 723-75.
10. Vom Steeg LG, Klein SL. SeXX matters in infectious disease pathogenesis. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005374.
11. Ozcelik T. X chromosome inactivation and female predisposition to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 348-51.
12. Cunha CB, Cunha BA. Differential diagnosis in infectious disease. In: Cunha CB, Cunha BA, eds. *Antibiotic therapy*. 15th ed. New Delhi: Jay Pee Medical Publishing, 2016: 06-47.
13. Modlin JF. Coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Mandel, Douglas, Bennets, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2000: 1904-19.
14. Čanović P, Mijailović Ž, Gavrilović J, Gajović O. Epidemic pleurodynia - possible imitator of a coronary disease. *Med Čas* 2005; 39: 46-8. (in Serbian).
15. Kearney MT, Cotton JM, Richardson PJ, Shah AM. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J* 2001; 77: 4-10.
16. Richardson SJ, Morgan NG. Enteroviral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes: new insights for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 43: 11-9.
17. Stene LC, Oikarinen S, Hyöty H, et al. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes* 2010; 59: 3174-80.
18. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 122-9.
19. Hyöty H, Leon F, Knip M. Developing a vaccine for type 1 diabetes by targeting coxsackievirus B. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17: 1071-83.
20. Huber S, Ramsingh AI. 2004. Coxsackievirus-induced pancreatitis. *Viral Immunol* 2004; 17: 358-69.
21. Farris AB, Nielsen GP. Genitourinary infectious disease pathology. In: Kradin R, ed. *Diagnostic pathology of infectious disease*. 1st ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2010; 403-41.
22. Valestra PK, Fornos SH, Gian J, Cunha BA. Coxsackie B5 infection in an adult with fever, truncal rash, diarrhea and splenomegaly with highly elevated ferritin levels. *ID-Cases* 2016; 6: 14-6.
23. Drago F, Paolino S, Rebora A, et al. The challenge of diagnosing atypical exanthems: a clinico-laboratory study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 1282-8.
24. Tebruegge M, Curtis N. Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonat M* 2009; 14: 222-7.
25. Gullberg M, Tolf C, Jonsson N, et al. A single coxsackievirus B2 capsid residue controls cytolysis and apoptosis in rhabdomyosarcoma cell. *J Virol* 2010; 84: 5868-79.
26. Stathopoulou EA, Routsias JG, Stea EA, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Cross-reaction between antibodies to the major epitope of Ro60 kD autoantigen and a homologous peptide of Coxsackie virus 2B protein. *Clin Exp Immunol* 2005; 141: 148-54.
27. Christensen ML, Pachman LM, Schneiderman R, Patel DC, Friedman JM. Prevalence of Coxsackie B virus antibodies in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1365-70.
28. Chapman NM, Kim KS. Persistent coxsackievirus infection: enterovirus persistence in chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 323: 275-92.
29. Sane F, Moumna I, Hober D. Group B coxsackieviruses and autoimmunity: focus on Type 1 diabetes. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 357-66.
30. Whitton JL, Feuer R. Myocarditis, microbes and autoimmunity. *Autoimmunity* 2004; 37: 375-86.

Faktori rizika i komorbiditeti koji predisponiraju fibrilaciju atrijsa

Risk factors and comorbidities that predispose to atrial fibrillation

Marijana Jandrić-Kočić

Dom zdravlja, Krupa na Uni, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

PRIMLJEN 02.10.2019.

PRIHVAĆEN 22.09.2020.

Marijana Jandric-Kocic

Health Center, Krupa na Uni, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

RECEIVED 02.10.2019.

ACCEPTED 22.09.2020.

APSTRAKT

Cilj. Fibrilacija atrijsa (lat.fibrillatio atriorum, FA) predstavlja najčešću aritmiju u kliničkoj praksi kojom je pogođeno 1-2% svjetske populacije. Karakteriše je visokofrekventna ekscitacija atrijsa, posljedična asinhrona aatrijalna kontrakcija i nepravilna ekscitacijaventrikula. Faktori rizika i komorbiditeti predisponiraju FA promjenom ekstracelularnog matiksa, promjenom funkcije fibroblasta i masnih stanica, jonskih kanala, miocita, autonomnog nervnog sistema, endotelnim i vaskularnim promjenama. Istraživanje je imalo za cilj utvrditi faktore rizika i komorbiditete koji su statistički značajno povezani sa pojavom FA.

Metode. Istraživanje je studija presjeka obavljeno u Domu zdravlja Krupa na Uni u periodu od 01. 11. 2017. do 01.01.2019. Podaci su prikupljeni putem anamneze, fizikalnog pregleda, elektrokardiograma, laboratorijske dijagnostike, ultrazvučnog pregleda i dostupne medicinske dokumentacije. Obrada podataka vršena je standardnim statističkim metodama.

Rezultati. Studija je uključila 145 slučajno odabranih pacijenata, 96 (66.2%) žena i 49 (33.8%) muškaraca., prosječne starosti 63 ± 9.8 godina. FA je učestalija kod žena, starijih od 60 godina i osoba koje konzumiraju alkohol ($p < 0.05$). Komorbiditeti povezani sa FA su: hipertrofija lijeve komore, mitralna regurgitacija, hipertenzija, dijabetes, hronična opstruktivna bolest pluća i gojaznost ($p < 0.05$).

Zaključak. Rana detekcija, pravovremen i adekvatan menadžment komorbiditeta i faktora rizika FA sprečava ili usporava napredovanje FA, podiže kvalitet života oboljelih, smanjuje troškove zdravstvene zaštite i radnog apseentizma.

Ključne reči: aatrijalna fibrilacija; faktori rizika; komorbiditet.

ABSTRACT

Objective. Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice affecting 1-2% of the world population. It is characterized by high-frequency atrial excitation, consequent asynchronous contraction, and irregular ventricular excitation. Risk factors and comorbidities predispose to AF by altering the extracellular matrix, altering the function of fibroblasts and fat cells, ion channels, myocytes, the autonomic nervous system, endothelial and vascular changes. The study aimed to identify risk factors and comorbidities that were statistically significantly associated with the onset of AF.

Methods. The study was a cross-sectional study conducted at the Krupa Health Center at Uni in the period from 1 November 2017 to 1 January 2019. Data were collected through medical history, physical examination, electrocardiograms, laboratory diagnostics, ultrasound examination and available medical records. Data processing was performed using standard statistical methods.

Results. The study included 145 randomly selected patients, 96 (66.2%) women and 49 (33.8%) men., average age 63 ± 9.8 years. AF was more common in women older than 60 years and people consuming alcohol ($p < 0.05$). Comorbidities associated with FA are: left ventricular hypertrophy, mitral regurgitation, hypertension, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, and obesity ($p < 0.05$).

Conclusion. Early detection, timely and adequate management of comorbidity and risk factors of FA prevents or slows the progression of AF, raises the quality of life of patients, reduces the costs of health care and work absenteeism.

Key words: atrial fibrillation; risk factors; comorbidity.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Marijana Jandrić-Kočić, Dom zdravlja Krupa na Uni, Donji Dubovik, 79227 Krupa na Uni, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina, Tel. +387 65 050 822, +387 51 926 694, E-mail: marijanajandrickocic@gmail.com

Marijana Jandric-Kocic, Health Center Krupa na Uni, Donji Dubovik 79227 Krupa na Uni, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, Phone: +387 65 050 822, +387 51 926 694, E-mail: marijanajandrickocic@gmail.com

UVOD

Fibrilacija atrija (FA) predstavlja podvrstu supraventrikularne aritmije koju karakteriše visokofrekventna ekscitacija atrija sa posljedičnom asinhronom atrijskom kontrakcijom i nepravilnom ekscitacijom ventrikula. U elektrokardiogramu rezultira niskovoltaznim fibrilatornim oscilacijama izoelektrične linije i iregularnim ventrikularnim ritmom.¹ Fibrilacija atrija predstavlja najčešću aritmiju u kličkoj praksi kojom je pogođeno 1-2% svjetske populacije. Na liječenje FA, u prvom redu njenih komplikacija u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje se izdvaja 6-26 miliona dolara.¹ U patofiziologiji FA navode se dva glavna faktora, okidači ("trigeri") i faktori koji održava FA. U odnosu na prezentaciju, dužinu trajanja i spontanu terminaciju FA se klasifikuje na: prvi put dijagnostifikovanu, paroksizmalnu, perzistentnu, dugotrajno perzistentnu i permanentnu FA.¹ Kliničko klasifikovanje FA obuhvata sledeće podtipove: fokalna, poligenska, monogenska, postoperativna, valvularna, FA u pacijenata sa strukturnom bolesti srca i FA kod sportista.

Prezentacija simptoma kod FA varira u zavisnosti od frekvencije ventrikula, dužine trajanja aritmije, prisustva strukturne bolesti srca i percepcije bolesnika. Isti variraju od palpitacije, vrtoglavice, dispneje, stezanja u grudima, umora, te širokog spektra psihičkih tegoba. Fibrilacija atrija je povezana sa povećanim rizikom od moždanog udara, srčane dekompenzacije, kognitivnog propadanja i vaskularne demencije, te ima povećan opšti mortalitet, naročito kod žena. Terapija FA uključuje menadžment faktora rizika i komorbiditeta, prevenciju sistemskog tromboembolizma, održavanje sinusnog ritma, "rhythm control" i kontrolu frekvencije, "rate control".¹ Prevencija sistemskog tromboembolizma oralnim antikoagulantima (inhibitori agregacije trombocita, antagonisti vitamina K, novi oralni antikoagulansi) zahtijeva stratifikaciju rizika (CHA₂DS₂-VASc indeks) neovisno od obrasca prezentacije i terapijskog modaliteta FA.² Strategiju liječenja treba individualizovati na osnovu profila i težine simptoma, kardijalne patologije, prisutnih komorbiditeta i preferencije pacijenta. Održavanje ritma se preporučuje kod mlađih pacijenata sa izraženim simptomima, u odustvu multiplih komorbiditeta, otežanom kontrolom ventrikularne frekvencije u FA ili prisutnom tahikardiomiopatijom. Kontrola frekvencije podrazumjeva medikamentoznu terapiju, a kontrola ritma medikamentoznu terapiju i invazivne procedure (kardioverzija, kateterska ablacija).¹ Nastanak FA povezuje se sa faktorima rizika (demografskim, načinom života) komorbiditetima (kardijalnim, nekardijalnim) koji indukuju nastanak FA kroz promjene u ekstracelularnom matiks, funkciji fibroblasta i masnih stanica, promjene u jonskim kanalima, miocitima, autonomnom nervnom sistemu, endotelne i vaskularne promjene.²⁻⁴

Ciljevi istraživanja su bili da se utvrde faktori rizika koji predisponiraju fibrilaciju atrija i komorbiditeti povezani sa nastankom ove aritmije.

BOLESNICI I METODE

Ispitivanje je dizajnirano kao studija presjeka i sprovedeno je u periodu od četrnaest mjeseci, od 01. 11. 2017. do 01.01.2019. Ispitanici su registrovani u timu I porodične medicine Javne zdravstvene ustanove Dom zdravlja Krupa na Uni. Anketirano je 145 pacijenata u toku redovnog rada u ambulanti. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su dob između 20 i 79 godina i prisustvo elektrokardiografski verifikovane atrijske fibrilacije. Kriterijumi za neuključivanje u istraživanje bili su: starost iznad 79 godina, starost ispod 20 godina, osustvo elektrokardiografski verifikovane atrijske fibrilacije, prisustvo psihotičnih poremećaja i prisustvo malignih oboljenja.

Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda elektrokardiograma, laboratorijske dijagnostike, ultrazvučnog pregleda i dostupne medicinske dokumentacije. Prisustvo fibrilacije atrija utvrđeno je elektrokardiogramom. Iz elektronskog kartona preuzeti su podaci o starosti pacijenta. Informacije o konzumaciji alkohola i pušenju dobijene su anamnestički. Nakon mjerenja tjelesne težine i visine ispitanicima je određen indeks tjelesne mase (eng. Body Mass Indeks, BMI) kao odnos tjelesne mase izražene u kilogramima i kvadrata tjelesne visine izražene u metrima. Gojaznost je definisana kao BMI $\geq$ 25. Podaci o hroničnim bolestima preuzeti su iz elektronskog kartona. Prisustvo hipertrofije lijeve komore verifikovano je ehokardiografskim nalazom konsultanta. Ultrazvučni pregled štitne žlijezde izvršen je od strane operatera u JZU Dom zdravlja Krupa na Uni. Pacijentima sa ultrazvučno verifikovanim tiroiditisom određene su vrijednosti tiroksina (T₄) i tireostimulirajućeg hormona (TSH). Iste su podrazumjevale uzimanje 5 ml venske krvi u vakuum epruvetu sa etilendiamintetraacetnom kiselinom. Analiza TSH i FT₄ vršena je iz pune krvi pomoću enzimskog testa (Berlin Chemie AG, Menarini, Njemačka).

Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode: distribucija frekvencije obilježja i testiranje hipoteze, aritmetička sredina, standardna devijacija i procenti. Za utvrđivanje statističke značajnosti korišteni su χ^2 -test i t-test. Nivo značajnosti je definisan na najmanje 5% verovatnoće.

REZULTATI

Studija je uključila 145 pacijenata prosječne starosti 63 ± 9.8 godina (srednja vrednost, standardna devijacija) među kojima je bilo 96 (66.2%) žena i 49 (33.8%) muškaraca. Žene su imale statistički značajno češće prisustvo FA ($p < 0.05$). Najveći broj ispitanika bili su životne dobi 60-79 godina, 88 (60.7%) pacijenata, u dobi od 40-59 je bilo 56, a u dobi od 20-39 godina 1 ispitanik. Postoji statistički značajno veća učestalost FA kod ispitanika starosti iznad 60 godina ($p < 0.05$).

Alkohol je konzumiralo 56 (38.6%) ispitanika a cigarete je pušilo 69 (47.5%) ispitanika (Tabela 1). Postoji statistički značajan uticaj konzumiranja alkohola na nastanak FA ($p < 0.05$) dok pušenje nije statistički značajno povezano sa nastankom FA ($p > 0.05$). Prisutni komorbiditeti ispitanika bili su: hipertrofija lijeve komore (69.0%), mitralna regurgitacija (64.1%), hipertenzija (84.8%), dijabetes melitus tip 2 (68.3%), pretilost (62.1%), hronična opstruktivna bolest pluća (60.7%), hipotireoza (22.1%), insuficijencija srca (3.4%). Razvoj fibrilacije atriya je statistički značajno povezan sa hipertrofijom lijeve komore, mitralnom regurgitacijom, hipertenzijom, dijabetes melitusom tipa 2, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i pretilošću ($p < 0.05$). Ispitivanje nije verifikovalo statistički značajnu povezanost FA sa hipotireozom i srčanom insuficijencijom ($p > 0.05$).

Tabela 1. Faktori rizika i komorbiditeti ispitanika.

Varijabla	Da (%)	Ne (%)	Ukupno (%)	p
Konzumiranje alkohola	89 (61.4%)	56 (38.6%)	145 (100%)	$p < 0.05$
Pušenje	69 (47.5%)	76 (52.5%)	145 (100%)	$p > 0.05$
Hipertrofija lijeve komore	100 (69.0%)	45 (31.0%)	145 (100%)	$p < 0.05$
Mitralna regurgitacija	93 (64.1%)	52 (35.9%)	145 (100%)	
Hipertenzija	123 (84.8%)	22 (15.2%)	145 (100%)	
Dijabetes melitus tip 2	99 (68.3%)	46 (31.7%)	145 (100%)	
Pretilost	90 (62.1%)	55 (37.9%)	145 (100%)	
Hronična opstruktivna bolest pluća	88 (60.7%)	57 (39.3%)	145 (100%)	
Insuficijencija srca	5 (3.4%)	140 (96.6%)	145 (100%)	$p > 0.05$
Hipotireoza	32 (22.1%)	113 (77.9%)	145 (100%)	

*p-verovatnoća (χ^2 test)

DISKUSIJA

Istraživanje je utvrdilo statistički značajno češću pojavu FA kod žena, starijih od 60 godina i ispitanika koji konzumiraju alkohol. Istraživanje nije dokazalo statistički značajnu povezanost pušenja sa nastankom FA. Rodne razlike u incidenciji FA objašnjavaju se ekspresijom različitih jonskih kanala, proteina koji upravljaju kalcijumom i drugim transkripcijskim faktorima.⁵ Starenje je povezano sa višestrukim anatomskim, elektrofiziološkim, jonskim i metaboličkim faktorima koji predisponiraju nastanak FA. Kardiovaskularni komorbiditeti, oksidativni stres, upalni procesi, disregulacija kalcijuma, atrijska miopatija, disfunkcija vaskularnog endotela, inzulinska rezistencija i poremećen intracelularni metabolizam lipida omogućavaju nastanak i održavanje FA kod starijih osoba.⁶

Akutna intoksikacija alkoholom dovodi do promjena na atrijskim miocitima i utiče na autonomnu modulaciju stvarajući aritmogeni supstrat. Dugotrajno konzumiranje alkohola predisponira FA direktnim uticajem na supstrat lijevog atriya i interakcijom sa drugim faktorima rizika FA.⁷ Alkohol i njegov metabolit acetaldehid dovode do narušavanja odnosa ekscitacija-kontracija, inhibiranja oslobađanja kalcijuma iz sarkoplazmatskog retikula, izaziva oksidativni stres, oštećenja proteina i lipidnu peroksidaciju. Hipertenzija, pretilost, opstruktivna apneja u snu i kardiomiopatija mogu biti izazvane ili pogoršane konzumacijom alkohola.⁸ Iako istraživanje nije dokazalo statistički značajnu povezanost pušenja i FA literarni podaci navode da nikotin u cigaretama stimuliše simpatičku neurotransmisiju, mijenja provodljivost jonskih kanala, blokira prolazne kalijumske struje čime povećava električnu nestabilnost atriya i mogućnost nastanka FA. Pušenje indukuje proaritmogenu fibrozu atriya.

Gojaznost, hipertenzija i kardiomiopatija kao česti komorbiditeti mogu doprinijeti remodelovanju atrijske miokardne mase.⁸ Komorbiditeti statistički značajno povezani sa nastankom fibrilacije atriya bili su: hipertrofija lijeve komore, mitralna regurgitacija, dijabetes, hronična opstruktivna bolest pluća i gojaznost. Istraživanje nije dokazalo statistički značajnu povezanost srčane insuficijencije hipotireoze sa nastankom FA. Hipertrofija lijeve komore podstiče razvoj FA kroz hemodinamske, neuroendokrine i električne mehanizme. Hemodinamske promjene su rezultat remodelovanja lijevog atriya. Neuroendokrine procesi podrazumijevaju aktiviranja renin-angiotenzin-aldosteron sistema (eng. Renin Angiotensin Aldosterone System, RAAS). Hipertrofija lijeve komore za posljedicu ima promjenu vremena atrijske aktivacije i atrijskog napona, odnosno električno remodelovanje atriya.⁹⁻¹¹ Mitralna regurgitacija (eng. Mitral Regurgitation MR) je najčešća valvularna bolest srca i značajan faktor rizika za FA. Starija životna dob

oboljelih i remodeliranje lijevog ventrikula kao posljedica preopterećenja volumenom navode se kao mogući prekursori FA u MR.¹²

Hipertenzija indukuje strukturalni supstrat i povećava podložnost za atrijalnu fibrilaciju putem aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron (Renin Angiotenzin Aldosteron System, RAAS) i hemodinamskih promjena atrija.¹³⁻¹⁵ Angiotenzin II u hipertenziji indukuje fibrozu i hipertrofiju atrija, dovodi do promjene u ekspresiji jonskih kanala, narušava rukovanje kalcijumom u atrijskim kardiomiocitima, povećava oksidativni stres i stvara upalu.¹²⁻¹⁴ Hipertenzija vremenom rezultuje progresivnim zadebljanjem zida i hipertrofijom lijeve komore, sistolnom i dijasistolnom disfunkcijom lijeve komore, progresivnim proširenjem lijeve pretkomore i smanjenjem atrijske kontraktilnosti.¹⁵⁻¹⁸ Kontrolisane studije došle su do zaključka da je optimalna kontrola krvnog pritiska koja sprečava nastanak hipertrofije lijeve komore, neovisno o klasi antihipertenziva, imperativ u prevenciji FA kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom.¹³⁻¹⁶ Kod bolesnika sa razvijenom hipertrofijom lijeve komore i/ili visokim kardiovaskularnim rizikom inhibicija RAAS inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (eng. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors ACE) i blokatorima angiotenzin II receptora (eng. Angiotensin II Receptor Blockers, ARBs) statistički značajno smanjuju prvu pojavu atrijske fibrilacije.

Dijabetes melitus tipa 2 je značajan faktor u inicijaciji i održavanju fibrilacije atrija jer dovodi do promjene atrijskog promjera, vremena atrijske aktivacije i atrijskog napona.^{17,18} Remodelovanje atrija rezultat je fibroze koja nastaje kao posljedica oksidativnog stresa, povećane ekspresije profibrinolitčkih medijatora, povećane produkcije naprednih krajnjih produkata glikacije, povećane ekspresije kolagena tipa I i transformišućeg faktora rasta- β . Električno remodelovanje atrija uključuje promjenu morfologije atrijskog akcijskog potencijala, odnosno efektnog atrijskog razdoblja i njegove disperzije.¹⁹⁻²¹ Dijabetes melitus tipa 2 takođe dovodi do povećanog atrijskog prihvatanja holina i otpuštanja acetilholina što ukazuje na značaj autonomne disfunkcije u nastanku atrijske fibrilacije dijabetičara.²⁰⁻²² Literarni podaci ukazuju da terapija metforminom inhibira nastanak reaktivnih vrsta kiseonika u miocitima atrija, oslabljuje degradaciju miofibrila kao posledicu tahikardije i prevenira nastanak FA. Protektivna uloga metformina najjača u prve dvije do tri godine njegovog korištenja, nakon čega dolazi do njenog slabljenja.

Hronična opstruktivna bolest pluća (eng. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) kroz oksidativni stres i hroničnu sistemsku upalu podstiče remodelovanje atrija, povećanje refrakternosti atrijske muskulature, remodelovanje plućnih vena, nastanak plućne hipertenzije, hemodinamsko opterećenje i distenziju desnog atrijuma. Subop-

timalna plućna funkcija, hiperkapnija i visoke vrijednosti sistolnog krvnog pritiska plućne arterije predstavljaju nezavisni predilektor incidentne FA.²³⁻²⁵ Terapija HOBP β_2 agonistima povećava broj otkucaja, smanjuje koncentraciju kalcijuma i predisponira nastanak FA. Derivati ksantina u terapiji HOBP mijenjaju morfologiju atrijskog akcijskog potencijala i statistički značajno povećava učestalost FA.²³⁻²⁵ Dugotrajno korištenje oralnih kortikosteroida kod pacijenata sa HOBP u kontrolisanim studijama se povezuje sa dijabetesom, hipertenzijom, proširenjem lijevog atrija, srčanom insuficijencijom, ishemičnom bolešću srca koje, na direktan ili indirektan, način uzrokuje FA.¹⁷⁻¹⁹

Gojaznost indukuje hemodinamske promjene koje mogu rezultirati hipertrofijom lijevog ventrikula, plućnom arterijskom hipertenzijom, hipertrofijom desnog atrija i srčanom insuficijencijom.^{26,27} Neuroendokrine promjene u pretilosti nastaju kao posljedica aktivacije RAAS, povećane otpornosti na inzulin i hiperinzulinemije, povećane otpornosti na leptin i hiperleptinemije, aktivacije simpatičkog nervnog sistema, smanjenja adiponektina i prekomjerne ekspresije receptora za proliferator aktivatora peroksizoma.^{26,27} Gojaznost, naročito centralna, je povezana sa povećanim nakupljanjem masti između visceralnog perikarda i epikardnog sloja miokarda koja je bliskom odnosu sa desnim ventrikulom, plućnim venama i dijelom lijevog ventrikula. Parakrini efekti srčane masnoće kod pretilih pacijenata, zajedno sa modulacijom autonomnog nervnog sistema, mogu poslužiti kao okidači za razvoj atrijske fibrilacije i doprinijeti njenoj ozbiljnosti.²⁶

Iako istraživanje nije utvrdilo statistički značajnu povezanost srčane insuficijencije i hipotireoze sa nastankom FA, literarni podaci navode moguću povezanost istih kroz nekoliko mehanizama. Insuficijencija srca podstiče razvoj FA kroz hemodinamske, neuroendokrine i ćelularne mehanizme. Hemodinamske promjene su rezultat remodelovanja lijeve komore i mitralne regurgitacije. Neuroendokrine promjene nastaju kao posljedica aktiviranja RAAS, povećanja transformirajućeg faktora rasta β i adrenergičke aktivacije. Ćelularne promjene uključuju intracelularno opterećenje kalcijumom i promjenu izvanćelijskog matriksa.^{10,11} Literarni podaci ukazuju da smanjenje opterećenja lijeve pretkomore i zaustavljanje atrijske fibroze primjenom ACE inhibitora, ARBs, antagonista mineralokortikoidnih receptora (eng. Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRAs) i beta blokatora (eng. Beta adrenoceptor Blocking agents, BB) može spriječiti nastanak FA kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.¹⁴⁻¹⁷ S druge strane, primjena diuretika kod pacijenata sa insuficijencijom srca nerijetko je povezana sa elektrolitnim disbalansom koji inuže nastanak fibrilacije atrija. Hipotiroidizam pogoduje nastanku kardiovaskularnih faktora rizika, subkliničkih i manifestnih kardiovaskularnih bolesti koji predisponiraju nastanak FA.

Mnogobrojna istraživanja dokazuju povezanost hipotireoze sa pretilošću, dijabetesom, sistolnom hipertenzijom i upalnim procesima. Hipotiroidizam doprinosi nastanku hipertrofije lijeve komore, smanjuje kontraktilnost miokarda, pogoduje aterosklerotskim procesima i povećava rizika za nastanak srčane insuficijencije.²⁸⁻³⁰

U zaključku, istraživanje je utvrdilo da je fibrilacija atrijska značajno učestalija kod osoba ženskog pola, starijih od 60 godina i ljudi koji konzumiraju alkohol. Komorbiditeti značajno povezani sa fibrilacijom atrijske su hipertrofije lijeve komore, mitralna regurgitacija, dijabetes, hronična opstruktivna bolest pluća i gojaznost. Postoji potreba da se izabrani doktori porodične medicine kroz kontinuiranu medicinsku edukaciju upoznaju sa faktorima rizika, komorbiditetima i lijekovima koji predisponiraju nastanak fibrilacije atrijske. Rana detekcija, pravovremen i adekvatan menadžment komorbiditeta i faktora rizika fibrilacije atrijske rezultuje sprečavanjem ili usporavanjem napredovanja fibrilacije atrijske, podizanjem kvaliteta života oboljelih, smanjenjem troškova zdravstvene zaštite i radnog apsentizma.

LITERATURA

1. Velagić V. Inducibilost paroksizmalne fibrilacije atrijske nakon krioablacije plućnih vena. Disertacija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, 2017. (<http://medlib.mef.hr/3079/1/Velagi%C4%87-DIS-2017.pdf>).
2. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M, Van Gelder IC. Risk factor management in atrial fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7: 118–27.
3. Mashat AA, Subki MA, Bakhaider MA, et al. Atrial fibrillation: risk factors and comorbidities in a tertiary center in Jeddah, Saudi Arabia. *Int J Gen Med* 2019; 12: 71–7.
4. Lovrić Benčić M. Fibrilacija atrijske – najčešća postojana aritmija. *Kardiologija danas* 2016; 25: 167–76.
5. Ambrosi CM, Yamada KA, Nerbonne JM, Efimov IR. Gender differences in electrophysiological gene expression in failing and non-failing human hearts. *PLoS One* 2013; 8: e54635.
6. Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2567–76.
7. Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, et al. Association between smoking habits and the first-time appearance of atrial fibrillation in Japanese patients: Evidence from the Shinken Database. *J Cardiol* 2015; 66: 73–9.
8. Lin YK, Chen YA, Lee TI, Chen YC, Chen SA, Chen YJ. Aging modulates the substrate and triggers remodelling in atrial fibrillation. *Circ J* 2018; 82: 1237–44.
9. Seko Y, Kato T, Haruna T, et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodelling. *Sci Rep* 2018; 8: 6366.
10. Ferreira JP, Santos M. Heart failure and atrial fibrillation: from basic science to clinical practice. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 3133–47.
11. Ionin V, Zaslavskaya EL, Belyaeva OD, et al. New risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertension and obesity. [OP.2C.06]. *J Hypertens* 2016; 34: e23. (Abstract).
12. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 84–92.

13. Aronow WS. Hypertension associated with atrial fibrillation. *Ann Transl Med* 2017; 5: 457.
14. Dzeshka MS, Shahid F, Shantsila A, Lip GYH. Hypertension and atrial fibrillation: an intimate association of epidemiology, pathophysiology, and outcomes. *Am J Hypertens* 2017; 30: 733-55.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
16. Aksnes TA, Schneider MP, Kjeldsen SE, Wachtell K, Schmieder RE. Atrial fibrillation and renin angiotensin system blockade in hypertension. *Eur Cardiol* 2009; 5: 63-8.
17. Suo Y, Zhang Z, Fu H, et al. Inhibition of renin-angiotensin axis reduces the risk of thrombus formation in the left atrial appendage in patients with hypertension complicated by atrial fibrillation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2018; 19: 1470320318782623.
18. Krittayaphong R, Rangsin R, Thinkhamrop B, et al. Prevalence and associating factors of atrial fibrillation in patients with hypertension: a nation-wide study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 57.
19. Tadić M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: from mechanisms to clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108: 269-76.
20. Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, Wilton SB and Gillis AM. The Association between diabetes mellitus and atrial fibrillation: clinical and mechanistic insights. *Front Physiol* 2019; 10: 135.
21. Hayami N, Sekiguchi A, Iwasaki YK, Murakawa Y, Yamashita T. No additional effect of DPP-4 inhibitor on preventing atrial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rat as compared with sulfonylurea. *Int Heart J* 2016; 57: 336-40.
22. Hsueh W, Abel ED, Breslow JL, et al. Recipes for creating animal models of diabetic cardiovascular disease. *Circ Res* 2007; 100: 1415-27.
23. Shah V, Desai T, Agrawal A. The association between chronic obstructive pulmonary disease (copd) and atrial fibrillation: a review. *Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 1: 2.
24. Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2019; 276: 118-24.
25. Chen X, Lin M, Wang W. The progression in atrial fibrillation patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(60):102420-102427. dostupno na:10.18632/oncotarget.22092.
26. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37: 1565-72.
27. Lavie C, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2022-35.
28. Kim EJ, Lyass A, Wang N, et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J* 2013; 167: 123-6.
29. Kolettis TM, Tsatsoulis A. Subclinical hypothyroidism: an overlooked cause of atrial fibrillation? *J Atr Fibrillation* 2012; 5: 710.
30. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345: e7895.

NAPOMENA

Rad je prezentovan na IX kongresu lekara opšte medicine Srbije sa međunarodnim učešćem, Zlatibor, 26-29.09.2019. godine.

Едукација здравствених радника, здравствених и стручних сарадника на тему родно заснованог насиља

Education of health care professionals, health associates and expert associates on gender-based violence

Катарина Боричић

Центар за промоцију здравља, Институт за јавно здравље Србије "Др Милан Јовановић Батут", Београд

ПРИМЉЕН 09.12.2019.

ПРИХВАЋЕН 10.02.2020.

Katarina Boricic

Center for Health Promotion, Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanovic Batut", Belgrade, Serbia

RECEIVED 09.12.2019.

ACCEPTED 10.02.2020.

АПСТРАКТ

Циљ. Циљ овог рада је утврђивање квалитета акредитованих едукација на тему родно заснованог насиља здравственим радницима, здравственим и стручним сарадницима у Републици Србији.

Методе. Претрагом базе акредитованих програма континуиране едукације објављене на интернет страници Здравственог савета Републике Србије за период од јануара 2010. до јула 2019. године, издвојени су програми коришћењем кључних речи „насиље“, „породица“ „родно засновано“. За испитивање разлика између независних варијабли у односу на зависну варијаблу коришћен је χ^2 тест.

Резултати. Овај рад је показао да је две трећине едукација било намењено само здравственим радницима, док је здравственим радницима, здравственим и стручним сарадницима била намењена свака седма едукација. Ако се посматра врста установе, уочава се да је два пута више програма акредитовано од стране организација цивилног друштва у односу на број програма акредитованих од стране здравствених установа. Посматрано према временском периоду у коме су програми акредитовани, може се уочити тренд пораста броја програма. Међу акредитованим програмима, национални курсеви су чинили 42,6% акредитованих програма, док је сваки други програм био бесплатан. Постоји статистички значајна разлика између едукација које организују различите врсте установа у односу на врсту и цену едукације.

Закључак. Иако се у посматраном периоду уочава тренд пораста броја акредитованих програма који се баве темом родно заснованог насиља, и даље постоји простор за унапређење квалитета континуиране едукације у смислу повећања броја едукација са интерактивним методом рада, едукација намењених различитим профилима како здравствених радника тако и здравствених и стручних сарадника, као и бесплатних online едукација.

Кључне речи: родно засновано насиље; породица; едукација, медицинска, континуирана.

ABSTRACT

Objective. The aim of this study is to determine the quality of accredited education on the topic of gender-based violence to health care professionals, health and professional associates in the Republic of Serbia.

Methods. A search of a database of accredited continuing education programs published on the website of the Health Council of the Republic of Serbia for the period between January 2010 and July 2019. identified programs using the keywords "violence", "family" "gender-based". The χ^2 test was used to examine the differences between the independent variables versus the dependent variable.

Results. This study showed that two thirds of the training was intended for health care professionals, only while health care workers, health and professional associates were allocated for every seventh education. If the type of institution is observed, it can be noticed that twice as many programs are accredited by civil society organizations in relation to the number of programs accredited by health institutions. Considering the time period in which the programs are accredited, a trend of increasing number of programs can be observed. Among the accredited programs, national courses accounted for 42.6% of the accredited programs while every other program was free. There is a statistically significant difference between educations organized by different types of institutions in relation to the type and cost of education.

Conclusion. Although in the observed period there is an increasing trend in the number of accredited programs dealing with gender-based violence, there is still room to improve the quality of continuing education in terms of increasing the number of trainings with an interactive method of work, trainings aimed at different profiles of health professionals and health and professional associates, as well as free on line trainings.

Key words: gender-based violence; family; education, medical, continuing.

КОРЕСПОНДЕНЦИЈА / CORRESPONDENCE

Катарина Боричић, Институт за јавно здравље Србије "Др Милан Јовановић Батут", Др Суботића 5, 11000 Београд, Тел: 066 5023732, Емаил: kaca.boricic@gmail.com

Katarina Boricic, Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanovic Batut", Dr Subotica Street 5, 11000 Belgrade, Republic of Serbia, Phone: + 381 66 502-3732, E-mail: kaca.boricic@gmail.com

УВОД

Родно засновано насиље представља једно од најраширенијих кршења људских права у свету и настаје као резултат неравнотеже моћи између мушкараца и жена. Родно засновано насиље је јавно здравствени приоритет са озбиљним последицама по физичко, сексуално, репродуктивно и ментално здравље особе која је претрпела насиље. Починиоци насиља могу бити особе оба пола, али су то најчешће особе женског пола, и то пре свих женске особе које припадају вулнерабилним групама.¹ Процењена глобална преваленција родно заснованог насиља коју је објавила Светска здравствена организација показује да је 35% жена широм света доживело насиље у партнерском односу и ван њега.²

Када говоримо о преваленцији родно заснованог насиља у Републици Србији, до сада су реализована три истраживања применом различите методологије тако да је тешко поредити податке током времена и на међународном нивоу. Подаци ових истраживања показали су да се укупна преваленција родно заснованог насиља кретала од 18% до 28%.³ Иако је насиље и даље табу тема у Србији, о којој се нерадо говори како у јавности тако и међу здравственим радницима, предузете мере на националном нивоу, а пре свега доношење „Посебног протокола Министарства здравља Републике Србије за заштиту и поступање са женама које су изложене насиљу” 2010. године, предвиђају смернице у циљу препознавања, евидентирања и документовања родно засновано насиље од стране здравствених радника, здравствених и стручних сарадника у здравственим установама које се баве здравственом заштитом жена на сва три нивоа здравствене заштите. Лекари одређених специјалности (опште праксе, гинекологије и акушерства, психијатрије), медицинске и патронажне сестре, психолози и социјални радници чине оптимални „Стручни тим за заштиту жена од родно заснованог насиља” у здравственим установама на примарном нивоу здравствене заштите, док у установама вишег нивоа здравствене заштите могу се у тим укључити и лекари других специјалности у зависности од специфичности рада здравствене установе.³

Задатак „Стручног тима за заштиту жена од родно заснованог насиља” је да након реализованих едукација здравствених радника, здравствених радника и сарадника у здравственој установи, обавља стручни надзор њиховог рада који треба да је у складу са смерницама „Посебног протокола Министарства здравља Републике Србије за заштиту и поступање са женама које су изложене насиљу”.³ Иако је родно засновано насиље тема која је јавноздравствени приоритет, тренутни садржаји програма додипломске

и последипломске наставе се веома оскудно баве овом темом, тако да здравствени радници, здравствени радници и сарадници су након редовног школовања неприпремљени за практичан рад са особама које су жртве родно заснованог насиља. На основу свега реченог, произилази да је веома значајно да се ова тема integriше у садржај континуиране медицинске едукације како би се што већи број здравствених радника, здравствених радника и сарадника едуковао из ове области и стекао практичне вештине за рад.

Циљ овог рада је утврђивање доступности акредитованих едукација на тему родно заснованог насиља здравственим радницима, здравственим и стручним сарадницима у Републици Србији у периоду од јануара 2010 до јула 2019. године.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

На основу претраге базе акредитованих програма континуиране едукације објављене на интернет страници Здравственог савета Републике Србије за период од јануара 2010. до јула 2019. године, издвојени су програми на тему родно заснованог насиља. При претрази су коришћене кључне речи „насиље”, „породица” „родно засновано”. Период од 2010. године до 2019. године је одређен на основу чињенице да је од 2010. године на снази „Посебни протокол Министарства здравља Републике Србије за заштиту и поступање са женама које су изложене насиљу”. Подаци о врсти коморе у којој је програм акредитован, години када је програм акредитован, врсти едукације, циљној групи, месту одржавања едукације и цени едукације издвојени су као независне варијабле, док је врста установе која је акредитовала програм зависна варијабла. У статистичкој анализи података коришћена је дескриптивна и интерференцијална статистика а подаци су представљени табеларно. Разлика између независних варијабли у односу на зависну варијаблу испитана је коришћењем χ^2 теста. Ниво статистичке значајности је $p \leq 0,05$ а статистичка обрада прикупљених података урађена је уз помоћ статистичког програма „IBM Statistical Package for Social Science 22,0”.

РЕЗУЛТАТИ

Укупно је акредитовано 68 програма континуиране едукације у периоду од јануара 2010. до јула 2019. године. Сваки други програм је акредитован у Лекарској комори Србије (57,4%), што је за 10% више програма у односу на број програма акредитованих у комори медицинских сестара и техничара, док ниједан програм на тему родно заснованог насиља није акредитован у фармацеутској и стоматолошкој комори, као ни у бази за здравствене и стручне сараднике (Табела 1).

Посматрано према годинама када су програми акредитовани, може се уочити да је највећи број програма акредитован током 2018. године тј. 22,1% програма, док је најмањи број програма акредитован током 2013. године тј. 1,5% програма (Табела 1).

Табела 1. Дистрибуција карактеристика континуираних медицинских едукација, Република Србија, период 2010 до 2019. године

Едукација	n	%
Врста коморе		
Лекарска комора	39	57,4
Комора медицинских сестара и техничара	29	42,6
Стоматолошка комора	0	0,0
Фармацеутска комора	0	0,0
База здравствених и стручних сарадника	0	0,0
Година акредитације		
2010	5	7,4
2011	6	8,8
2012	6	8,8
2013	1	1,5
2014	6	8,8
2015	5	7,4
2016	6	8,8
2017	13	19,1
2018	15	22,1
2019	5	7,4
Врста установе		
Здравствена установа	24	35,3
Здравствена установа примарног нивоа здравствене заштите (дом здравља, завод)	14	58,3
Здравствени центар	1	4,2
Здравствена установа терцијарног нивоа	7	29,2
Здравствена установа на сва три нивоа здравствене заштите (институт/завод за јавно здравље)	2	8,3
Организације цивилног друштва	44	64,7
Удружења грађана	10	22,7
Струковна удружења, друштва, савези	34	77,3

Ако се посматра врста установе која је организатор програма континуиране едукације, уочава се да је највећи број програма акредитовано од стране организација цивилног друштва односно 64,7% програма, што је скоро два пута више у односу на број програма акредитованих од стране здравствених установа. Међу организацијама цивилног друштва, струковна удружења/савези/друштва су акредитовали највећи број програма (77,3%) а удружења грађана најмањи (22,7%), док су здравствене установе примарног нивоа здравствене заштите (58,3%) имали највећи број акредитованих програма, а здравствени центри најмањи (4,2%) (Табела 1).

Међу акредитованим програмима, највећи број програма су представљали национални курсеви (42,6%), док је најмањи број програма акредитован као национални конгрес или симпозијум (4,4%). Стручни састанци су чинили 38,2% акредитованих програма (Табела 1). Скоро два пута више акредитованих програма је намењено реализацији едукација на окружном нивоу (61,8%) у односу на број програма на националном нивоу.

Скоро подједнак број програма је предвидео да учесници плаћају (48,5%) односно не плаћају (51,5%) похађање едукације. Међу програмима који су бесплатни за учеснике едукације, 72,4% је било потпуно бесплатно, док је 28,6% едукација било потпуно бесплатно само за чланове удружења (Табела 2).

Посматрајући циљну групу којој је била намењена едукација, највећи број едукација је био намењен здравственим радницима високе, више и средње стручне спреме (69,1%), док је здравственим радницима и сарадницима била намењена свака шеста едукација, а здравственим радницима, здравственим и стручним сарадницима свака седма едукација (Табела 2).

Tabela 2. Дистрибуција карактеристика континуираних медицинских едукација, Република Србија, период 2010 до 2019. године, према врсти, циљној групи, месту одржавања и цени.

Едукација	n	%
Врста едукације		
Национални курс	29	42,6
Стручни састанак	26	38,2
Тест	10	14,7
Национални конгрес, симпозијум	3	4,4
Циљна група		
Здравствени радници	47	69,1
Здравствени радници и сарадници	11	16,2
Здравствени радници, здравствени сарадници и	6	8,8
Стручни сарадници	10	14,7
Место одржавања едукације		
Национални ниво	26	38,2
Окружни ниво	42	61,8
Цена едукације		
Са надокнадом	33	48,5
Без надокнаде	35	51,5

Ако посматрамо дистрибуцију карактеристика континуираних медицинских едукација према врсти установе, уочава се да је свака друга едукација коју организује здравствена установа национални курс или стручни састанак, док ниједна едукација није организована као тест или национални конгрес/симпозијум, док је свака трећа едукација коју организује организација цивилног друштва национални курс а најређе су едукације организоване као национални конгрес/симпозијум. Најчешће су едукације које организује здравствена установа бесплатне (70,8%), за разлику од организација цивилног друштва чије се едукације најчешће плаћају (59,1%) (Табела 3).

Ако посматрамо циљну групу и место одржавања едукације, здравствене установе најчешће организују едукације намењене здравственим радницима (75,0%) и то едукације на окружном нивоу (75,0%), а најређе едукације намењене здравственим радницима, здравственим сарадницима и стручним сарадницима (8,3%) и едукације на националном нивоу (25,0%), што је идентично и када се посматрају организације цивилног друштва (Табела 3).

Tabela 3. Дистрибуција карактеристика континуираних медицинских едукација према врсти установе, Република Србија, период 2010 до 2019. године

Варијабле	Врста установе		Вероватноћа
	Здравствена установа	Организација цивилног друштва	
	n (%)	n (%)	p
Врста едукације			
Национални курс	12 (50,0%)	17 (38,6%)	0,031 *
Стручни састанак	12 (50,0%)	14 (31,8%)	
Тест	0 (0,0%)	10 (22,7%)	
Национални конгрес/ симпозијум	0 (0,0%)	3 (6,8%)	
Циљна група			
Здравствени радници	18 (75,0%)	29 (65,9%)	0,545 *
Здравствени радници и сарадници	4 (16,7%)	7 (15,9%)	
Здравствени радници, здравствени сарадници и стручни сарадници	2 (8,3%)	8 (18,2%)	
Место одржавања			
Национални ниво	6 (25,0%)	20 (45,5%)	0,097 *
Окружни ниво	18 (75,0%)	24 (54,5%)	
Цена едукације			
Са надокнадом	7 (29,2%)	26 (59,1%)	0,018 *
Без надокнаде	17 (70,8%)	18 (40,9%)	

* χ^2 тест

Када варијабле које се односе на врсту едукације, циљну групу којој је намењена едукација, место одржавања едукације и цену едукације анализирамо према врсти установе која је организатор едукације, уочава се да постоји статистички значајна разлика када се посматра врста и цена едукације (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Током протекле деценије дошло је до одређеног напретка у спровођењу програма обуке на тему родно заснованог насиља за здравствене раднике, здравствене и стручне сараднике, с циљем да се побољша њихова способност пружања помоћи подршке особама које су преживеле насиље.⁴ Међутим, и даље се води полемика око тога да ли треба радити рутински скрининг за насиље у породици, посебно када су ресурси ограничени. Истраживања показују да се здравствени радници, здравствени и стручни сарадници суочавају са изазовима приликом спровођења превентивних мера, због неадекватне обуке која није задовољила мултидисциплинарни приступ, као и због недостатка времена, искуства, свести о ресурсима у заједници и доступности ефикасних интервенција за подршку женама и пружање даље заштите.^{5,6} Истраживања о ефикасности тренинга у оквиру постдипломске и

континуиране медицинске едукације сугеришу да такве активности побољшавају знање и ставове лекара о насиљу у породици, али пружају ограничене доказе да едукативне активности утичу на крајње исходе по пацијента.^{4,7,8} Захер и сарадници су у својој студији која представља систематски преглед литературе контролисаних рандомизованих студија, дошли до резултата да се знање лекара о насиљу у породици може значајно побољшати образовним интервенцијама које укључују активно учешће лекара и искуствено учење.⁹ Неке студије су показале да интерактивне радионице мењају ставове и перформансе клиничара и утичу на њихове свакодневне праксе за управљање особама које су преживеле насиље.^{10,11}

Са друге стране, радионице о насиљу у породици, у оквиру постдипломске наставе, нису дале значајан ефекат на њихово понашање у откривању особа које су претрпеле родно засновано насиље.¹²⁻¹⁵ Идентификација и управљање породичним насиљем није процес у једном кораку. Идентификација и управљање насиљем у породици може бити емоционално искуство не само за пацијента, већ и за пружаоца услуга, а неке студије су захтевале више од кратке интервенције за побољшање способности лекара за препознавање и управљање случајевима породичног насиља.^{16,17} Употреба сценарија са моделима типичних пацијената који су преживели насиље као саставни део обуке лекара на последипломској настави, је унапредила је њихово знање и вештине, што је резултирало већим бројем пријављених случајева насиља у породици.¹⁸

Резултат ове студије је показао да су национални курсеви чинили 42,6% акредитованих програма, као једину врсту едукације која предвиђа интерактивни радионичарски рад. Претходни систематски прегледи показују да е-учење може побољшати знање и вештине лекара, што резултира одрживим променама у понашању, у поређењу са едукацијама које садрже и радионичарски рад.^{16,19,20} У систематском прегледу показано је да је резултат две контролисане рандомизоване студије, у којима су коришћени интерактивни, веб дизајнирани модули, значајно побољшало знања и способности лекара да препозна и води случајеве насиља у породици.^{9,14,21} Међутим, дугорочни исходи на стварну промену понашања лекара и исходи у вези са перформансама здравствене заштите пацијената, као и исплативост оваквог начина учења, захтева даље истраживање.²² Резултат проистекао у овом раду да сваки други акредитован програм предвиђа да учесници плаћају похађање едукације, и то статистички чешће уколико је едукација организована од стране организација цивилног друштва, указује на чињеницу неопходности увођења бесплатних е-обука којима ће се обухватити већи број учесника који су прошли едукацију.

У једном систематском прегледу, аутори су показали да су битни елементи ефикасне едукације били мултидисциплинарни тренинзи лекара са

сесијама њиховог оснаживања у пружању подршке, у комбинацији са додатном обуком за вође и шампионе тимова, као и интервенције подршке у локалној заједници, попут повећања свести о родно заснованом насиљу у локалној заједници, подсетници за идентификацију особа које су преживеле насиље и побољшани приступ услугама подршке.⁹ То је потврдио и овај рад. Наиме, овај рад је указао на значај мултидисциплинарног и мултисекторског приступа при дизајнирању програма едукације, што је проистекло из добијеног резултата да сваки седми програм акредитован за здравствене раднике, здравствене и стручне сараднике у здравственим установама и локалној заједници.

Рад је показао да је две трећине едукација било намењено здравственим радницима, док је здравственим радницима, здравственим и стручним сарадницима била намењена свака седма едукација. Из свега наведеног произилази предлог да се мотивишу здравствени радници и сарадници или пак њихова струковна удружења са циљем акредитације више програма намењених здравственим и стручним сарадницима као што су психолози и социјални радници, а који су уједно и део Стручних тимова у здравственим установама и чија је улога веома значајна у превенцији, препознавању, процени и реаговању на насиље.

Ако се посматра врста установе која је организатор програма континуиране едукације, уочава се да је скоро два пута више програма акредитовано од стране организација цивилног друштва у односу на број програма акредитованих од стране здравствених установа. Међу здравственим установама, највећи број програма је акредитован од стране здравствених установа на примарном нивоу здравствене заштите, што указује на чињеницу да треба унапредити акредитацију едукација намењених здравственим радницима, здравственим и стручним сарадницима на секундарном и терцијарном нивоу здравствене заштите. Међу организацијама цивилног друштва, три четвртине едукација је акредитовано од стране струковних удружења/савеза/друштва, а свега једна четвртина од стране удружења грађана односно невладиних организација, што намеће потребу мотивисања невладиног сектора да акредитује више програма из ове области, који ће бити намењени ефикасној комуникацији и сарадњи различитих сектора у локалној заједници (полиције, центара за социјални рад, правосуђа, здравственог сектора, сектора цивилног друштва). Такође, организације цивилног друштва статистички чешће организују различите врсте едукације, са или без надокнаде у односу на здравствене установе.

Међу акредитованим програмима, национални курсеви су чинили 42,6% акредитованих програма, што указује на чињеницу да треба мотивисати организаторе едукације да у што већем броју акредитују

ову врсту едукације, јер поред ове врсте едукације осим предавања, једина предвиђа и интерактиван радиониچارски рад. Сваки други програм је предвидео да учесници плаћају похађање едукације, што указује на потребу размишљања о бесплатној е-обуци на даљину, јер би се на тај начин повећао број бесплатних програма и обухватио већи број здравствених радника, здравствених и стручних сарадника који су прошли обуку.

Можемо закључити да је у периоду од усвајања „Посебног протокола Министарства здравља Републике Србије за заштиту и поступање са женама које су изложене насиљу”, до данас, интензивирана акредитација програма на тему родно заснованог насиља. Међутим, тренд пораста броја програма у посматраном периоду није био континуиран, што указује на чињеницу да треба континуирано заговарати родно засновано насиље као приоритетну тему јавног здравља.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization, London School of Hygiene and Tropical Medicine, South African Medical Research Council. Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence. Geneva: WHO, 2013.
2. UNFPA and WAVE. Strengthening health system responses to gender based violence in Eastern Europe and Central Asia: a resource package. Vienna: UNFPA Regional Office for Eastern Europe and Central Asia, Turkey and WAVE Network and European Info Centre against Violence, 2014.
3. Министарство здравља Републике Србије. Посебан протокол Министарства здравља Републике Србије за заштиту и поступање са женама које су изложене насиљу. Београд: Министарство здравља Републике Србије, 2010.
4. Hamberger LK. Preparing the next generation of physicians: medical school and residency-based intimate partner violence curriculum and evaluation. *Trauma Violence Abuse* 2007; 8: 214-25.
5. Yeung H, Chowdhury N, Malpass A, Feder GS. Responding to domestic violence in general practice: a qualitative study on perceptions and experiences. *Int J Family Med* 2012; 2012: 960523.
6. Sprague S, Madden K, Simunovic N, et al. Barriers to screening for intimate partner violence. *Women Health* 2012; 52: 587-605.
7. Korenstein D, Thomas DC, Foldes C, Ross J, Halm E, McGinn T. An evidence-based domestic violence education program for internal medicine residents. *Teach Learn Med* 2003;15: 262-6.
8. McColgan MD, Cruz M, McKee J, et al. Results of a multifaceted intimate partner violence training program for pediatric residents. *Child Abuse Negl* 2010; 34: 275-83.
9. Zaher E, Keogh K, Ratnapalan S. Effect of domestic violence training: systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician* 2014; 60: 618-24, e340-7.
10. Haney K, Kachur E, Zabar S. A brief but multi-faceted approach improves clinicians' domestic violence confidence, competence and clinical performance. *Med Educ* 2003; 37: 488-9.
11. Kripke EN, Steele G, O'Brien MK, Novack DH. Domestic violence training program for residents. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 839-4.
12. Lo Fo Wong S, Wester F, Mol SS, Lagro-Janssen TL. Increased awareness of intimate partner abuse after training: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 249-57.
13. Coonrod DV, Bay RC, Rowley BD, et al. A randomized controlled study of brief interventions to teach residents about domestic violence. *Acad Med* 2000; 75: 55-7.
14. Harris JM, Jr, Kutob RM, Surprenant ZJ, Maiuro RD, Delate TA. Can internet-based education improve physician confidence in dealing with domestic violence? *Fam Med* 2002; 34: 287-92.
15. Brienza RS, Whitman L, Ladouceur L, Green ML. Evaluation of a women's safe shelter experience to teach internal medicine residents about intimate partner violence. A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 536-40.
16. Fordis M, King JE, Ballantyne CM, et al. Comparison of the instructional efficacy of Internet-based CME with live interactive CME workshops: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1043-51.
17. McCluskey A, Lovarini M. Providing education on evidence-based practice improved knowledge but did not change behaviour: a before and after study. *BMC Med Educ* 2005; 5: 40.
18. Shefet D, Dascal-Weichhendler H, Rubin O, et al. Domestic violence: a national simulation-based educational program to improve physicians' knowledge, skills and detection rates. *Med Teach* 2007; 29: e133-8.
19. Cook DA, Levinson AJ, Garside S, Dupras DM, Erwin PJ, Montori VM. Internet-based learning in the health professions: a meta-analysis. *JAMA*.2008; 300: 1181-96.
20. Cook DA, Levinson AJ, Garside S, Dupras DM, Erwin PJ, Montori VM. Instructional design variations in internet-based learning for health professions education: a systematic review and meta-analysis. *Acad Med*. 2010; 85: 909-22.
21. Short LM, Surprenant ZJ, Harris JM Jr. A community-based trial of an online intimate partner violence CME program. *Am J Prev Med*.2006; 30: 181-5.
22. Harris JM Jr, Novalis-Marine C, Amend RW, Surprenant ZJ. Promoting free online CME for intimate partner violence: what works at what cost?. *J Contin Educ Health Prof* 2009; 29: 135-41.

New horizons of methotrexate application

Novi horizonti primene metotreksata

Vladimir Maksimovic¹, Svetlana Golocorbin-Kon²,
Momir Mikov¹, Jelena Cvejic², Zora Pavlovic Popovic³,
Sasa Vukmirovic¹

1. Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

2. Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

3. Institute of Pulmonary Diseases, Sremska Kamenica, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

RECEIVED 26.11.2019.

ACCEPTED 29.02.2020.

Vladimir Maksimović¹, Svetlana Goločorbin-Kon²,
Momir Mikov¹, Jelena Cvejić², Zora Pavlović Popović³,
Saša Vukmirović¹

1. Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad

2. Odsek za farmaciju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad

3. Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad

PRIMLJEN 26.11.2019.

PRIHVAĆEN 29.02.2020.

ABSTRACT

Methotrexate is an anti-inflammatory and anticancer drug that has been used in the treatment of various oncological and inflammatory diseases (such as rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, psoriasis, sarcoidosis, etc.). Scientists are working on finding optimal formulation that will maintain its efficacy and improve safety and nanoparticles have shown to be carriers with great potential as they protect the drug from degradation while at the same time they increase absorption. In vivo and in vitro studies of numerous nanoparticle preparations have showed that they generally have appropriate characteristics and can be carriers for targeted delivery of methotrexate to the tissues affected by disease. Topical preparations of methotrexate, mainly for the treatment of psoriasis, have also been assessed in various research and have showed promising results. Further research is warranted by the obtained results and will hopefully lead to new methotrexate formulations that will be approved by regulatory authorities and used instead of existing ones to improve efficacy of the drug and patients' safety.

Key words: methotrexate; inflammation; administration, topical; nanoparticles; pharmaceutical preparations.

APSTRAKT

Metotreksat je antiinflamatorni i antineoplastični lek koji se koristi u lečenju različitih onkoloških i inflamatornih bolesti (poput reumatoidnog artritisa, zapaljenskih bolesti creva, psorijaze, sarkoidoze itd.). Naučnici rade na pronalaženju optimalne formulacije koja će zadržati efikasnost i poboljšati sigurnost, a nanočestice su se pokazale kao nosioci sa velikim potencijalom, jer štite lek od razgradnje, a istovremeno povećavaju apsorpciju. Studije in vivo i in vitro brojnih preparata nanočestica pokazale su da generalno imaju odgovarajuće karakteristike i mogu biti nosioci ciljane isporuke metotreksata tkivima koja su pogođena bolestima. Lokalni preparati metotreksata, uglavnom za lečenje psorijaze, takođe su ispitivani u raznim istraživanjima i pokazali su obećavajuće rezultate. Dalja istraživanja su opravdana do sada dobijenim rezultatima i nada je da će dovesti do novih formulacija metotreksata koje će odobriti regulatorna tela i koja će se koristiti umesto postojećih za poboljšanje efikasnosti leka i bezbednosti pacijenata.

Ključne reči: metotreksat; zapaljenje; primena, lokalna; nanočestice; farmaceutski preparati.

CORRESPONDENCE / KORESPONDENCIJA

Vladimir Maksimovic, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia, Phone: +381 69 26 99 534, E-mail: v.maksimovic.ph@gmail.com

Vladimir Maksimović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Tel: +381 69 26 99 534, E-mail: v.maksimovic.ph@gmail.com

INTRODUCTION

Methotrexate (MTX) is an anti-inflammatory and anti-cancer drug that has been widely used for the past 50 years. Anticancer effect is explained by folate antagonism, as MTX is a competitive inhibitor of , preventing regeneration from dihydrofolate to tetrahydrofolate, leading to DNA damage and cell death, thus directly inhibiting *de novo* pyrimidine synthesis.^{1,2} Anti-inflammatory effect of MTX might be related to several mechanisms, not all of them are investigated in details. It is being widely used due to its proven efficacy in treating certain inflammatory diseases. Mechanisms contributing to this effect are related to its interference with adenosine, cyclooxygenase/lipoxygenase and cytokines pathways. Methotrexate increases intracellular concentration of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside (AICAR) causing competitive inhibition of AMP deaminase and subsequently accumulation of intracellular adenine nucleotides that are converted extracellularly to adenosine.³ Adenosine suppresses cytokine and chemokine production and enhances the anti-inflammatory cytokine IL-10 production, thus regulating classical macrophage regulation.⁴ Methotrexate also inhibits prostaglandin PGE₂ production, as well as production of leukotriene LTB₄, a product of 5-lipoxygenase pathway.^{5,6}

USE OF METHOTREXATE IN INFLAMMATORY AND AUTOIMMUNE DISEASES

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune inflammatory disease for whose treatment MTX is the standard of care, approved by the FDA for RA in 1988, although more than 30 years earlier it was already known that RA patients can benefit from MTX therapy. Its role is now well established and benefits numerous patients with the disease.⁷

Inflammatory bowel disease (IBD) is an inflammatory disease characterized by uncontrolled inflammation of epithelial cell lining of the intestine. It is believed that this inflammation is triggered by abnormal intestinal mucosal immune response to environmental triggers. Factors contributing to the disease include gastrointestinal microbiota, diet, the architecture of gut lining cells and genetic factors. Main classification of IBD is into Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), but there is also unclassified IBD (IBD-U), an IBD without features of CD and UC.⁸ There is no known medicine or surgical treatment for the IBD, however anti-inflammatory agents such as corticosteroids, monoclonal antibodies (infliximab, adalimumab, certolizumab, and natalizumab), azathioprine, mercaptopurine and methotrexate are being used to manage symptoms of the disease.⁹ The first results of MTX administration in IBD patients were reported in 1987 by Kozarek, who found that

in majority of IBD patients receiving 25mg MTX intramuscularly for 12 weeks, prednisone doses could be tapered significantly. In some CD patients MTX contributed to mucosal healing. Although some reviews concluded that 25mg of MTX given i.m. weekly followed by 15mg of MTX given i.m weekly demonstrates efficacy for induction and maintenance of remission in adult CD patients, official American Gastroenterological Association guideline concludes that MTX is no more effective than placebo to induce remission of CD. In patients with UC there are contrary results regarding MTX as a monotherapy, with additional studies trying to definitely establish efficacy of MTX in CD patients. Currently, MTX is being increasingly used in combination with anti-TNF agents to prevent immunogenicity.¹⁰

In 1971, a weekly oral schedule of three MTX doses per 24h was introduced for the treatment of psoriasis by Weinstein. In this treatment, MTX can be used as a monotherapy or combination therapy. When used as a monotherapy, the response (reduction in PASI) in 70-80% patients can be achieved in 1 – 4 weeks. Combination therapy with other agents, such as cyclosporine or topical agents may be convenient to maintain efficacy while decreasing total cumulative dose and side effects. Biological agents, such as adalimumab and infliximab showed superiority over methotrexate in the treatment of psoriasis.¹¹ No close evaluation has been performed on side effects and related risk factors despite almost half century of MTX use in the indication. A retrospective study that collected the data between 2009 and 2014 showed no significant risk factors even after 1 year of MTX use, however elevated transaminases were observed in 20-30% of patients. These findings were independent of cumulative dose and treatment duration, implying that monitoring for of hepatotoxicity during the MTX treatment should be performed for every patient, regardless of associated comorbidities and health status.¹²

Another disease where MTX therapy finds its place is sarcoidosis. Sarcoidosis is a systemic disease characterized by presence of granulomas in any organ, most often in lungs and intrathoracic lymph nodes.¹³ Chronic sarcoidosis usually refers to disease that has been present in patients for more than 2 years. The first line therapy involves corticosteroids, however in patients that have disease for long time, alternatives are needed. First documented case of MTX use in sarcoidosis patients dates back to '60s. Throughout the years, MTX showed to be better alternative to corticosteroids due to its relative safety and known adverse effects. Even presence of liver disease due to sarcoidosis is not a contraindication to MTX treatment. When starting therapy, effect usually should not be expected for the first six months, a period during which the drug is often administered with corticosteroids. Corticosteroids dose is maintained during this period when tapering begins. Treatment is then continued

for 2 years at which time MTX is withdrawn. If symptoms show again, MTX is reinstituted as before. The acceptance rate among patients is high, reflecting its better toxicity profile compared with prednisone.¹⁴

METHOTREXATE COMBINED WITH NANOPARTICLES – FUTURE OF METHOTREXATE USE

Due to wide use of MTX in different indication and its associated adverse effects, there is a rising need to find better formulation that will improve delivery of the drug to targeted cells and tissues, while decreasing harmful effects on healthy surrounding cells and tissues as well as systemic toxicity. The most interesting research is based on preparation of suitable nanocarriers that will fulfill the expectations set for the targeted delivery. Nanoparticles (NPs) of size between 20 and 200 nm are considered appropriate, as small NPs with diameter less than 20 nm can be cleared through renal filtration, while large particles with diameter more than 200 nm can be rapidly eliminated by the reticuloendothelial system.¹⁵ Research has also been carried on incorporating bile salts in nanoparticles with drugs for oral administration to improve stability and reduce the leakage of the drug in small intestine, considering known effect that bile salts decrease the absorption of methotrexate in rat intestine.^{16,17} Bile acids can play a critical role as drug carriers in the form of chemical conjugates, complexation, mixed micelles formation as well as stabilized bile acid liposomes (bilosomes), and they are considered environmentally safe materials for drug design and delivery.^{18,19}

Numerous research studies are carried to optimize MTX therapy and one part of them focuses on nanocarriers filled with the drug. In general, nanocarriers have role in protecting the drug from degradation, improving drug absorption by facilitating diffusion through epithelium and improving intracellular penetration. Nanoparticles are materials with dimensions less than several hundred nanometers and are 2-4 times smaller than human cells. Due to this property, they represent great solution for avoiding unwanted drug effects on surrounding cells and tissues, targeting specifically cells affected by the disease.

One of the nanocarriers widely used is chitosan, a natural polysaccharide derived from chitin by deacetylation. It is biodegradable, biocompatible and non-toxic. Due to its cationic properties, it can form nanoparticles with anionic drugs, such as MTX. Many types of cancer are characterized by overexpression of folate receptors, making MTX a great candidate for use in cancer diagnosis. A study was conducted with goal to prepare a new radiopharmaceutical for breast cancer diagnosis. Methotrexate loaded chitosan nanoparticles were prepared by ionotropic gelation and

radiolabeled by Technetium-99m (99mTc). Out of two formulations, one showed better results, with average particle size of $169,000 \pm 10,316$ nm, polydispersity index 0.499 ± 0.020 and zeta potential 20.133 ± 1.144 mV, implying that particles were stable according to these parameters. Results demonstrated that radiolabeled MTX loaded chitosan nanoparticles showed two times higher incorporation in breast cancer cells than in normal cells, concluding that they can be used for breast cancer diagnosis in nuclear medicine center after additional research, less harming normal cells than other agents currently used.²⁰

Another research aimed at developing topical formulation of MTX-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs). In the treatment of psoriasis, MTX is usually administered orally and parenterally as it inhibits epidermal cell proliferation. Sustained drug release over a prolonged period is possible by using drug carriers and nano-dermatology is a field of rising interest due to possibility to maximize therapeutic effect and minimize adverse effect by topical administration of the drug. This way of administration is characterized by the ability of such nano-structures to create a mono layered lipid film on the skin, thus avoiding water evaporation, increasing skin moisture and hydration and resulting in better permeability. High-shear homogenization followed by ultrasound method was applied in preparation of the NLCs, which contained Witepsol S51, oleic acid and polysorbates 60 or 80. All formulations of MTX-loaded NLCs showed zeta potential between -36 and -40 mV, suggesting good skin permeation and long-term stability, which was proved after 28 days of storage at room temperature. There has been no statistically significant difference in entrapment efficiency between polysorbates 60 and 80. In vitro MTX release assay showed fast initial phase of drug release of $64 \pm 16\%$ and $64 \pm 10\%$, for NLC-P60 and NLC-P80, respectively in the first 2h, followed by sustained release until 8 h. Although initial phase of drug release is fast, this formulation proved to have great potential for use in psoriasis treatment due to gradual release of the drug, avoiding the loss of therapeutic agent and allowing its enhanced administration through the skin.²¹

Niosome nanoparticles are non-ionic surfactant-based vesicles which can encapsulate both hydrophilic and hydrophobic agents. They have bilayer structure - hydrophilic heads are opposite to aqueous solutions and hydrophobic heads are opposite to organic solutions, allowing them to be much more stable during the formulation process and storage compared to liposomes. In addition, niosomes preparation is cheaper, making them nanoparticles of great interest in pharmaceutical industry.²² Scientists have worked on preparing optimal MTX-loaded niosomes for topical administration in psoriasis treatment. Their research demonstrated that the percentage of drug retained in the skin for the nio-

somal suspension was found to be significantly higher ($p < 0.05$) as compared to the drug solution (with equivalent amount of drug) at all-time points. Although further pre-clinical research on suitable animal models is needed, these results are encouraging and hold promise for developing effective, stable and cheap MTX nanoparticles for topical administration in psoriasis treatment.²³

Combination chemotherapy and nanoparticles delivery shows great potential in cancer treatment. Abbasi and his colleagues formulated doxorubicin-methotrexate (DOX-MTX) nanoparticle combination and performed research in oral squamous cell carcinoma (OSCC) rat model. Study evaluated efficacy of i.v. and oral mode of DOX-MTX loaded nanoparticles compared to free DOX in terms of their potential to affect the expression level of Her2/neu. Both forms demonstrated high performance in affecting Her2 mRNA level, making them interesting for further research as potential therapy that can improve outcome of disease in invasive stages of OCSS.²⁴

Lymphatic system has significant role in immune response and cancer metastasis and delivering MTX in the lymphatic system is closely related to immune system. Nano-delivery of the drugs allows for transfer to the lymphatic system through diffusion into the intercellular space of porous lymphatic walls and use of reduced drug dose by maximizing its effect. Numerous research studies focus on in vitro tests, while Jang and colleagues studied MTX-loaded NPs in rats. NPs were prepared using Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) in internal oil phase and poly vinyl alcohol (PVA) in external aqueous phase. The smallest particle size was 110.5 ± 8.38 nm when PLGA concentration was 0.5% (w/v). In the study, MTX dose of 3g was selected for incorporation to NPs due to best particle characteristics, including encapsulation efficiency of 93.34 ± 0.51 %, drug loading of 93.34 ± 0.51 % and particle size of 163.7 ± 10.25 nm. Zeta potential showed no significant difference between different MTX doses and ranged from -17.3 ± 2.63 to -20.4 ± 1.54 mV. NPs had higher antiproliferative effects against cancer cells compared to the control group in in vitro toxicity studies and in vivo they demonstrated different PK characteristics than free MTX, having high lymphatic efficiency with low migration and accumulation in kidney and liver. These NPs represent great potential for effectively delivering MTX to lymphatic system while decreasing chances of adverse effects, most of which are related to its accumulation in kidney and liver.²⁵

NEW FORMULATIONS IN TOPICAL ADMINISTRATION OF METHOTREXATE

As described in previous paragraphs, scientists are working on finding optimal methotrexate formulation for topical administration, considering better safety aspects with less adverse effects, while effect of the drug is still maintained. The main problem with this approach is that methotrexate is hydrosoluble and has limited capacity for passive diffusion at the physiological pH due to dissociation.

Although methotrexate is usually given orally or parenterally for the treatment of rheumatoid arthritis, there is rising interest to find appropriate topical formulation. Ufasomes were for the first time prepared by Gebicki and Hicks and represent structures that are formed similar to phospholipid liposomes but made from pure long-chain fatty acids, specifically from oleic acid.²⁶ As with other small particles, scientists have worked on entrapping MTX into ufasomes for dermatological use. Vesicles were prepared by film hydration method and sonicated to form the uniform size vesicular dispersion. In parallel, plain MTX gel was prepared by using MTX solution into the previously made carbopol gel in a 2 : 1 ratio. The vesicular sizes were obtained in the range of 500nm to 1 μ m and the best entrapment efficiency was observed in the molar quantity 7 : 3 oleic acid to MTX ratio ($51.0 \pm 4.2\%$). pH of the drug was adjusted to 7.4 to normalize the effect of pH on skin permeation. Compared to plain gel, a significant increase in permeation was recorded from oleic acid vesicle dispersion - $13 \pm 3\%$ of MTX permeated through the skin from plain gel, while this percentage increased to $52 \pm 6\%$ from oleic acid vesicles. Release of MTX from the vesicle was slow, controlled, and uniform as compared to plain drug solution. Sharma and Arora chose this formulation that showed the best results for further research.²⁷

Use of a suitable galenic formulation of MTX for topical use might be also a treatment option due to its effects on keratinocytes in the vital epidermis or on inflammatory cells in the dermis. Potential therapeutic benefit was observed in indications like mycosis fungoides (premycotic stage), lymphomatoid papulosis and sequential application in combination with photodynamic therapy for actinic keratosis. Wohlrab and his colleagues wanted to develop an extemporaneous preparation that will be readily available and quality assured for use by physicians. In addition to a classic hydrogel, a tricoherent, amphiphilic cream (with and without penetration promoter) and micro-emulsion systems of the O/W and W/O type were examined. The analyses were conducted on four skin biopsies from a single donor. Release of MTX was significantly higher from the studied microemulsion systems than from the amphiphilic cream ("Basiscreme DAC"), however penetration tests showed that after the

application of amphiphilic cream, bioavailability of MTX in vital epidermis and corium, the relevant target compartments, is the highest. The drug was sufficiently stable in all analyzed preparations. Based on the study results, authors recommended following prescription: Methotrexate (acid form) 0.25/0.5 g and "Basiscreme DAC" ad 100.0 g.

There are few reported allergy reactions to systemic administration of the MTX, but there is no sufficient information to rule out potential reaction after topical use. However, available data does not suggest any relevant sensitization potential for MTX.²⁸ To be able to develop optimal MTX topical formulation, one should also think of suitable bioadhesive surfactant systems for skin delivery, such as liquid crystalline systems (LCSs) and microemulsions (MEs). They contain glycol copolymer-based silicone fluid (SFGC) as oil phase, polyether functional siloxane (PFS) as surfactant, and carbomer homopolymer type A (C971) dispersion at 0.5% (wt/wt) as aqueous phase. Group of researchers at Sao Paulo State University developed MTX-loaded LCSs and MEs and characterized them using polarized light microscopy, small angle X ray scattering, rheological studies, and bioadhesion assays. The study concluded that the proposed systems are suitable for the controlled release of MTX, with convenient texture profile and bioadhesion. Methotrexate was released faster when incorporated in ME rather than in LCS. The study also demonstrated that MTX-unloaded LCS and microemulsion are not cytotoxic, thus presenting additional potential formulation of MTX in topical administration.²⁹

CONCLUSION

Considering wide MTX use in treatment of various oncological and inflammatory diseases and its associated adverse effects, there is rising interest in finding optimal pharmaceutical formulations which will maintain MTX efficacy while avoiding adverse effects. Current research is mainly focused on incorporating MTX in nanoparticles for parenteral and oral administration, while there is also increase in number of research studies done with topical preparations of the drug. Nanoparticles protect the drug from degradation and improve absorption allowing targeted delivery of the drug. Although one would not expect topical administration of MTX to be unsafe, there is no sufficient information to rule out possible allergy reactions and further research is needed. There is a lot of in vitro and in vivo data of MTX characteristics and efficacy in nano-formulations, however next steps should be clinical studies in human that will confirm findings from preclinical research.

ACKNOWLEDGMENT

This research was supported by HORIZON2020 MEDLEM project No.690876 and the Project for Scientific and Technological Development of Vojvodina No. 114-451-2072-/2016-02.

CONFLICT OF INTEREST

All authors have no conflicts of interest that are relevant to the content of this review.

LIST OF ABBREVIATIONS

- AAICAR - 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside
- AMP - adenosine monophosphate
- CD - Crohn's disease
- IBD - inflammatory bowel disease
- IBD-U - unclassified inflammatory bowel disease
- LCS - liquid crystalline system
- ME - micro emulsion
- MTX - methotrexate
- NLC - nanostructured lipid carriers
- NP - nanoparticle
- OSCC - oral squamous cell carcinoma
- PASI - psoriasis area and severity index
- PFS - polyether functional siloxane
- PLGA - Poly(d,l-lactide-co-glycolide)
- PVA - poly vinyl alcohol
- RA - rheumatoid arthritis
- TNF - tumor necrosis factor

REFERENCES

1. Neradil J, Pavlasova G, Veselska R. New mechanisms for an old drug; DHFR- and non-DHFR-mediated effects of methotrexate in cancer cells. *Klin Onkol* 2012; 25(Suppl 2): 2S87-92.
2. Chen G, Fawcett JP, Mikov M, Tucker IG. Simultaneous determination of methotrexate and its polyglutamate metabolites in Caco-2 cells by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50: 262-6.
3. Montesinos MC, Takedachi M, Thompson LF, Wilder TF, Fernández P, Cronstein BN. The antiinflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-nucleotidase: findings in a study of ecto-5'-nucleotidase gene-deficient mice. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1440-5.
4. Haskó G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol* 2013; 4: 85.
5. Vergne P, Liagre B, Bertin P, et al. Methotrexate and cyclooxygenase metabolism in cultured human rheumatoid synoviocytes. *J Rheumatol* 1998; 25: 433-40.
6. Sperling RI, Benincaso AI, Anderson RJ, Coblyn JS, Austen KE, Weinblatt ME. Acute and chronic suppression of leukotriene B4 synthesis ex vivo in neutrophils from patients with rheumatoid arthritis beginning treatment with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 376-84.
7. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013; 124: 16-25.
8. Nemati S, Teimourian S. An overview of inflammatory bowel disease: general consideration and genetic screening approach in diagnosis of early onset subsets. *Middle East J Dig Dis* 2017; 9: 69-80.
9. Fakhoury M, Negrolj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res* 2014; 7: 113-20.
10. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 224-33.
11. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate: an old new drug in autoimmune disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1519-30.
12. Kim BR, Ohn J, Choi CW, Youn SW. Methotrexate in a real-world psoriasis treatment: is it really a dangerous medication for all? *Ann Dermatol* 2017; 29: 346-8.
13. Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and management of sarcoidosis. *Am Fam Physician*. 2016; 93: 840-8.
14. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999; 54: 742-6.
15. Jang JH, Jeong SH, Lee YB. Preparation and In Vitro/In Vivo Characterization of Polymeric Nanoparticles Containing Methotrexate to Improve Lymphatic Delivery. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3312.
16. Arafat M, Kirchhoefer C, Mikov M, Sarfraz M, Löbenberg R. Nanosized liposomes containing bile salt: a vesicular nanocarrier for enhancing oral bioavailability of BCS class III drug. *J Pharm Pharm Sci* 2017; 20: 305-18.
17. Chen G, Fawcett JP, Mikov M, Tucker IG. Monoketocholate can decrease transcellular permeation of methotrexate across Caco-2 cell monolayers and reduce its intestinal absorption in rat. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 953-9.
18. Kecman S, Škrbić R, Badnjević Cengic A, Mooranian A, Al-Salami H, Mikov M, Golocorbin-Kon S. Potentials of human bile acids and their salts in pharmaceutical nano delivery and formulations adjuvants. *Technol Health Care* 2020; 28: 325-335.
19. Parezanović GŠ, Lalic-Popovic M, Golocorbin-Kon S, Vasovic V, Milijašević B, Al-Salami H, Mikov M. Environmental transformation of pharmaceutical formulations: a scientific review. *Arch Environ Contam Toxicol* 2019; 77: 155-161.
20. Ekinici M, Ilem-Ozdemir D, Gundogdu E, Asikoglu M. Methotrexate loaded chitosan nanoparticles: Preparation, radiolabeling and in vitro evaluation for breast cancer diagnosis. *J Drug Deliv Sci Technol* 2015; 30: 107-13.
21. Pinto MF, Moura CC, Nunes C, Segundo MA, Costa Lima SA, Reis S. A new topical formulation for psoriasis: development of methotrexate-loaded nanostructured lipid carriers. *Int J Pharm* 2014; 477: 519-26.
22. Ge X, Wei M, He S, Yuan WE. Advances of non-ionic surfactant vesicles (niosomes) and their application in drug delivery. *Pharmaceutics* 2019; 11: 55.

23. Abdelbary AA, AbouGhaly MH. Design and optimization of topical methotrexate loaded niosomes for enhanced management of psoriasis: application of Box-Behnken design, in-vitro evaluation and in-vivo skin deposition study. *Int J Pharm* 2015; 485: 235-43.

24. Abbasi MM, Monfaredan A, Hamishehkar H, Jahanban-Esfahlan R. New formulated "DOX-MTX-loaded nanoparticles" down-regulate HER2 gene expression and improve the clinical outcome in OSCCs model in rat: the effect of IV and oral modalities. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 9355-60.

25. Jang JH, Jeong SH, Lee YB. Preparation and in vitro/in vivo characterization of polymeric nanoparticles containing methotrexate to improve lymphatic delivery. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3312.

26. Gebicki JM, Hicks M. Ufasomes are stable particles surrounded by unsaturated fatty acid membranes. *Nature* 1973; 243:2 32-4.

27. Sharma A, Arora S. Formulation and in vitro evaluation of ufasomes for dermal administration of methotrexate. *ISRN Pharm* 2012; 2012: 873653.

28. Wohlrab J, Neubert RH, Michael J, Naumann S. Methotrexate for topical application in an extemporaneous preparation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 891-901.

29. Cintra GA. Bioadhesive surfactant systems for methotrexate skin delivery. *Molecules* 2016; 21: 231.

Intrahepatični holangiokarcinom sa fudroajantnim tokom

Intrahepatic cholangiocarcinoma with fudroaiant course

Snežana B. Knežević¹, Biljana R. Srećković¹,
Jelena A. Vulović², Marijana C. Jandrić-Kočić³

1. Dom zdravlja, Kraljevo, Srbija
2. Opšta bolnica Paraćin, Služba anestezije i reanimacije, Paraćin, Srbija
3. Zdravstveni centar, Krupa na Uni, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

PRIMLJEN 13.10.2019.

PRIHVACEN 23.12.2019.

Snezana B. Knezevic¹, Biljana R. Sreckovic¹,
Jelena A. Vulovic², Marijana C. Jandric-Kocic³

1. Health Centre, Kraljevo, Serbia
2. General Hospital Paraćin, Anesthesia and Resuscitation Service, Paraćin, Serbia
3. Health Center, Krupa na Uni, Republic of Srpska, Bosnia and Hercegovina

RECEIVED 13.10.2019.

ACCEPTED 23.12.2019.

APSTRAKT

Holangiokarcinom je maligni tumor poreklom duktalnog epitela. Deli se na intrahepatične karcinome žučne kese i periferne holangiokarcinome. Prevalenca zavisi od regiona, etničke pripadnosti, pola i lokalizacije tumora. Najčešći simptomi su žutica, bol, mučnina, gubitak težine. Često se tumor otkrije u odmakloj fazi kada je dao lokalne i udaljene metastaze. Medijana preživljavanja kod pacijenata koji su u uznapredovaloj neresektabilnoj bolesti je 3,9 meseci.

Šezdesetogodišnja pacijentkinja se u januaru 2018. godine žalila na bol u epigastrijumu, gubitak težine i mučninu. Objektivno pozitivan Murphy znak i uvećana jetra. Ehosonografski jetra je lobulirana, heterogena, steatozna. U desnom režnju hipoehogene promene prečnika 12 mm. U laboratoriji: alfa-fetoprotein (AFP) 13,0 ng/mL, karci-
noembrionalni antigen (CEA) 7,25 ng/mL, karbohidrat antigen (CA) 19-9 56,7 U/mL, sedimentacija eritrocita 29, bilirubin 24,7 μmol/L, alanin aminotransferaza (ALT) 32 U/L, aspartat transaminaza (AST) 56 U/L, alkalna fosfataza 181 U/L, C-reaktivni protein 43,1 μg/mL, acidum uricum 561 μmol/L. Kompjuterizovana tomografija pokazala je uvećanu, lobuliranu, nehomogenu jetru, u kojoj se izdvajaju se nehomogene, heterodenzne promene neoštarih kontura, dimenzija 98x90x80 mm i 8x16 mm. Magnetna rezonanca to potvrđuje. Rendgen pluća prikazuje multiple metastaze. Biopsija jetre potvrđuje primarni malignitet žučnih puteva. Pacijentkinja palijativno lečena i egzistirala u martu, dva meseca od početka razvoja inicijelnih simptoma bolesti.

Prevenција holangiokarcinoma podrazumeva što ranije dijagnostikovanje obolelih u rizičnoj populaciji. Rana dijagnoza podrazumeva veće šanse za lečenje i nešto bolju prognozu.

Ključne reči: holangiokarcinom; žutica; jetra; palijativna nega; bol.

ABSTRACT

Cholangiocarcinoma is a malignant tumor originating from the ductal epithelium. It is divided into intrahepatic, gallbladder carcinoma and peripheral cholangiocarcinoma. The prevalence depends on the region, ethnicity, gender, and localization of the tumor. The most common symptoms are jaundice, pain, nausea, weight loss. The tumor is mostly found in the advanced stage when local and distant metastases are detectable. Median survival rate in patients who are in an advanced inoperable stage is 3.9 months.

A 60-year-old patient came in January 2018 with pain in the epigastrium, weight loss and nausea. Objectively positive Murphy sign and enlarged liver were found. The ultrasound showed a lobulated, heterogeneous, fatty liver with a tumor mass in the right liver lobe, measuring more than 12 cm in diameter. Laboratory findings: alpha-fetoprotein 13.0 ng/mL, carcinoembryonic antigen 7.25 μg/mL, carbohydrate antigen 19-9 56.7 U/mL, erythrocyte sedimentation rate 29, bilirubin 24.7 μmol/L, alanine aminotransferase 32.0 U/L, aminotransferase 56 U/L, alkaline phosphatase 181 U/L, C-reactive protein 43.1 μg/mL, uric acid 561 μmol/L. Computerized tomography showed an enlarged, lobular, non-homogeneous liver and non-homogeneous, as well as hetero-dense changes of indistinct contours, measuring 98x90x80 mm and 8x16 mm. All these findings were confirmed by magnetic resonance. Chest x-ray showed multiple metastases. Liver biopsy confirmed primary malignancy of the bile. The patient was treated palliatively and passed away in March, two months after the initially occurrence of disease symptoms.

Prevention of cholangiocarcinoma implies early diagnosis of patients in the risky population. Early diagnosis improves chances of treatment and a slightly better prognosis.

Key words: cholangiocarcinoma; jaundice; liver; palliative care; pain.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Snežana Knežević, Dom zdravlja, Jug Bogdanova 110, 36000 Kraljevo, Srbija, Tel. +38136301723, E-mail: lesta59@yahoo.com

Snezana Knezevic, Health center, Jug Bogdanova 110, 36000 Kraljevo, Serbia, Phone: +38136301723, E-mail: lesta59@yahoo.com

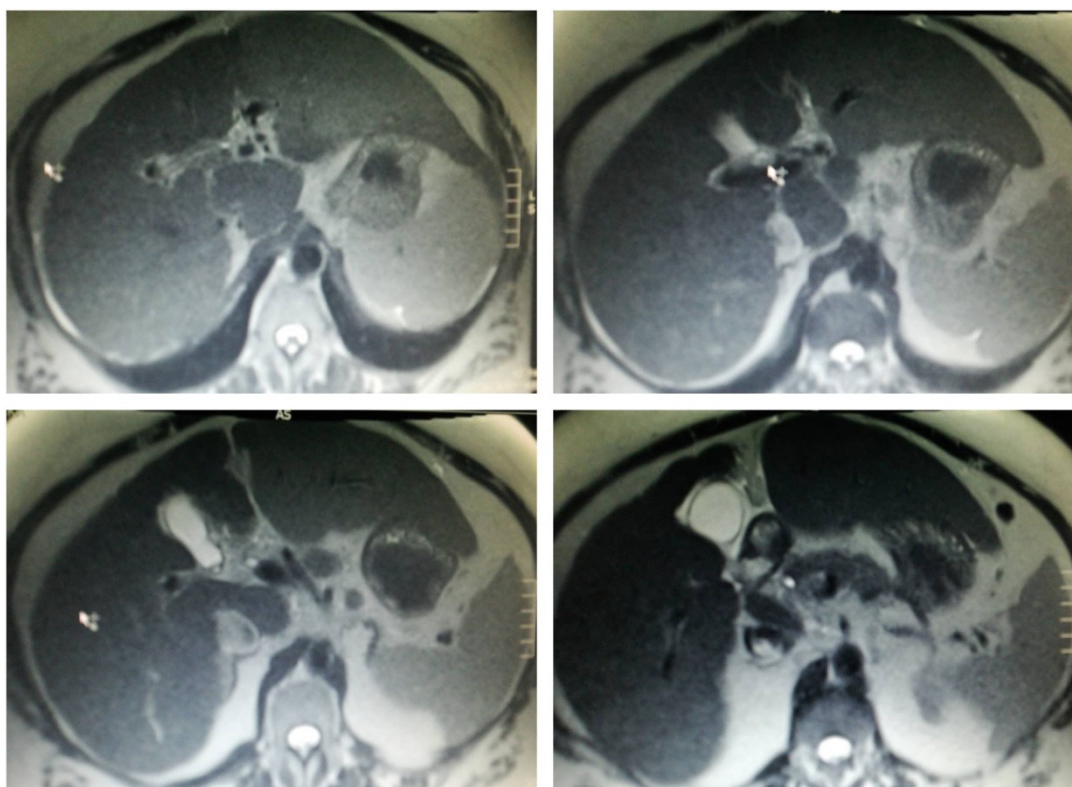
UVOD

Holangiokarcinom (CCA) je maligni tumor poreklom duktalnog epitela. Čini manje od 1% svih malignih tumora, oko 3% svih gastrointestinalnih tumora i 10-15% svih primarnih tumora jetre. Više od 90% ovih tumora su adenokarcinomi.¹ Postoji blago povećana učestalost javljanja bolesti kod žena (1,2–1,5 : 1,0).¹ Javlja se najčešće u sedmoj deceniji života.¹ Prema anatomskoj lokalizaciji, CCA se deli na intrahepatične, karcinome žučne kese, perihilarne i distalne holangiokarcinome. Poslednja dva se zajednički nazivaju ekstrahepatični holangiokarcinomi. Perihilarni CCA je najčešći tip, javlja se u oko 50-60% slučajeva.² Stopa smrtnosti od holangiokarcinoma je 2,3 do 3,4/100000.³ Najviša incidenca CCA je u zemljama istočne Azije, Kini, Japanu, Koreji i Tajlandu, sa 90/100000 obolelih.¹ Endemična infekcija metiljem jetre *Opisthorchis viverrini* kojim se ljudi inficiraju konzumiranjem žive ribe u istočnoj Aziji je faktor rizika koji je najviše povezan sa visokom incidencom CCA u ovoj regiji.^{1,4,5} U Evropi incidenca CCA je 0,3–3,5/100 000.¹ Najniža incidenca je kod belaca, sa 0,8/100000, dok je kod crnaca 0,7/100000.⁶ Prevalenca CCA zavisi od regiona, etničke pripadnosti, pola i lokalizacije tumora.⁴ Tokom poslednjih 30 godina incidenca CCA je u stalnom porastu.^{1,7} Trenutno je prognoza CCA loša, rana dijagnoza je teška, terapijske opcije ograničene i pacijenti prosečno žive 24 meseca nakon inicijalne dijagnoze bolesti.⁸

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja, uzrasta 60 godina, javlja se u januaru 2018. godine na pregled zbog bola u epigastrijumu i pod desnim rebarnim lukom, povremenih mučnina, gubitka apetita i smanjenja telesne težine za 10 kilograma. Inače je dugogodišnji i stalni pacijent jer boluje od reumatoidnog artritisa, arterijske hipertenzije i Hashimoto tireoiditisa, uzima redovno i odgovorno svoju terapiju i uredno se javlja na preglede. Palpatorno se pipu osetljiv ceo epigastrijum, uvećana jetra, koja prelazi desni rebarni luk kao i pozitivan Murphy znak. Upućena na hitnu ehosonografiju (EHO) abdomena, gastroenterološku konsultaciju, kao i laboratorijske pretrage. EHO ukazuje na uvećanu jetru, naročito levi režanj, dijametra do 150 mm. Jetra je lobulirana, heterogena, steatozna. U desnom režnju hipoehogene promene prečnika do 12 mm koje mogu biti sekundarni depoziti. Duž hepatoduodenalnog ligamenta par slivenih hipoehogenih limfonodusa ukupne veličine 26x16 mm. Endovideo-ezofago-gastroduodenoskopija je urednog nalaza, sledstvena endovideo-rektosigmoidoskopija takođe. U laboratoriji tumor markeri alfa-fetoprotein (AFP) 13,0 µg/L, karcinoembrionalni antigen (CEA) 7,25 ng/mL, karbohidrat antigen (CA) 19-9 56,7 µg/ml, ostale analize: sedimentacija eritrocita 29 mm/1h, eritrociti 3,97x10¹²/L, trombociti 127x10⁹/L, bilirubin 24,7 µmol/l, alanin aminotransferaza (ALT) 32 IU/L, aspartat transaminaza (AST) 56 IU/L, alkalna fosfataza 181 U/L, C-reaktivni protein 43,1 µg/L, acidum uricum 561 µmol/L. Hepatotropni virusi nisu potvrđeni. Hospitalizovana je na odeljenju hirurgije radi dalje dijagnostike. Kompjuterizovana tomografija (CT) abdomena pokazala je uvećanu, lobuliranu, nehomogenu jetru, gde se nakon aplikacije kontrasta izdvaja nehomogena, heterodenzna promena neoštih kontura, dimenzija 98x90x80 mm i još jedan promera 8x16 mm. Uvećani peripankreatični, hepatični, inferiorni dijafragmatični limfonodusi, najvećeg promera 23 mm (Slika 1).

Radiografija pluća je vizualizovala difuzne mikronodularne i nodularne senke od vrha do baza pluća. Magnetna rezonanca (MR) abdomena: jetra je uvećana na račun levog lobusa koji je skoro u celosti izmenjenog signala, desni lobus je lako lobuliranih struktura. Nema dilatacije intra i ekstrahepatičnih žučnih vodova. Periholecistično manja količina likvidnog sadržaja. Postkontrasno levi lobus i deo četvrtog segmenta pokazuje hipointezne fokalne lezije, pojedine međusobno slivene, najveća dimenzija 27 mm, u desnom lobusu diskretne hiperintezne lezije difuzno lokalizovane do 7,6 mm. Pankreas je bio homogen, u regiji glave hipodenzna promena jasnih kontura dimenzija 6,5 mm, u prvom redu odgovara cističnoj promeni. U nivou truncus coeliacus limfonodusi 7-15 mm, paraaortalno do 9 mm. Nema koštanih destruktivnih lezija. U međuvremenu se

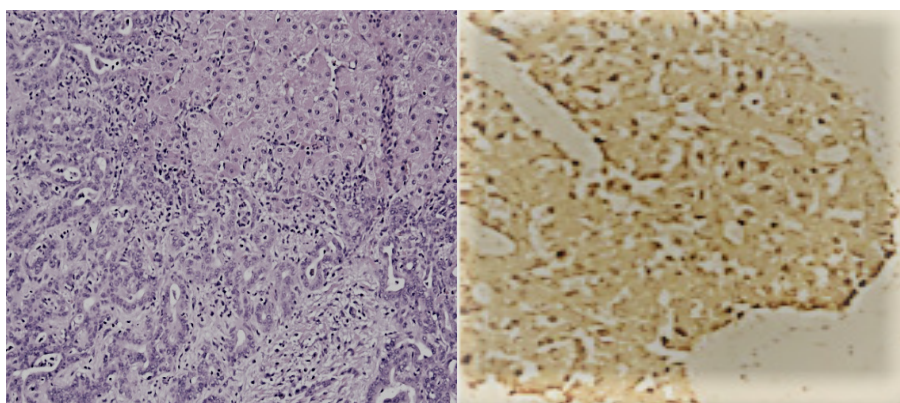


Slika 1. Kompjuterizovana tomografija abdomena.

pacijentkinji stanje rapidno pogoršava, oseća se loše, dolazi do razvoja ascitesa, hiperbilirubinemije i opšte slabosti. Sredinom februara urađena je laparoskopska biopsija jetre i makroskopski postavljena sumnja na cirozu jetre što nije patohistološki dokazano. Na umbilikalnom portu se uporno održavala ascitna sekrecija pa je postavljen receptakulum. Patohistološki u ascitesu nije bilo ćelijskih elemenata. Biopsija jetre je pokazala tkivo jetre fibronodularno izmenjeno, čine ga nodulusi parenhima i vezivne septe sa umnoženim žučnim kanalićima infiltrirano tumorskim ćelijama. Tumorske ćelije su pojedinačne ili u solidnim, trakastim ili mikrotubularnim aranžmanima, građene od umereno polimorfnih ćelija, eozinofilne citoplazme sa hipertrofičnim i hiperhromatičnim jedrima. Stroma je dezmodoplastična sa

perivaskularnom invazijom. Imunohistohemijski, tumorske ćelije eksprimiraju CK7, CK8, CK18, CK 19, CA19-9, AFP, CEA a negativne su na CDX2, ER, CA125, TTF-1, Hep Par Ag.

Opisana histomorfološka slika odgovara primarnom malignom tumoru porekla žučnih puteva. Onkološki konzilijum donosi odluku da se, zbog opšteg lošeg stanja pacijentkinje i lokalno uznapredovale bolesti, ne sprovodi specifično onkološko lečenje već samo suportivna i simptomatska terapija. Pacijetkinja je sa bolovima i otokom celog stomaka, požutela i malaksala. Krajem marta, nepuna dva meseca od početka maligne bolesti, pacijentkinja je preminula.



Slika 2. Histopatološki i imunohistohemijski nalaz biopsije jetre (HE x 100).

DISKUSIJA

Bolesti žučne kese su jedan od najsnažnijih faktora rizika za nastanak holangiokarcinoma. Tačan patološki supstrat je nepoznat, pretpostavlja se da hronično oštećenje mukoze i iritacija epitela imaju uticaja. Kamenci veći od 3 cm nose 9,2-10,1 veći rizik za nastanak karcinoma žučne kese od onih koji su manji od 1 cm.⁹ Gojaznost povećava rizik za razvoj holangiokarcinoma.¹⁰

Faktori rizika za holangiokarcinom su takođe brojne infektivne bolesti koje uzrokuju inflamaciju bilijarnog trakta (parazitarne, virusne, bakterijske - *Helicobacter pilory*), aflatoksin, zatim primarni sklerozirajući holangitis, ciroza jetre, duktalne ciste, zloupotreba alkohola, pušenje, diabetes melitus, inflamatorne bolesti creva, dugotrajna upotreba kontraceptiva i genetski polimorfizam.¹¹ Holangiokarcinom je češći kod žena, postoje teorije da endogeni estrogen i njegovi metaboliti imaju etiološku ulogu u nastanku bolesti.¹² Uobičajeni početni simptomi su žutica (84-90%), gubitak težine (35%), abdominalni bol (30%), mučnina i povraćanje (12-25%) i groznica (10%). Većina holangiokarcinoma se ne otkrije u ranom stadijumu bolesti jer su pacijenti asimptomatski.¹³ Tumor markeri, CA19-9 i CEA mogu olakšati postavljanje dijagnoze, mada nisu specifični jer mogu biti povišeni i kod nemaligne opstruktivne žutice. Ukoliko nakon dekompresije ostanu povišene vrednosti tumor markera, dijagnostiku usmeriti na potencijalni karcinom.^{1,14}

Ehsonografija je često inicijalna metoda za dijagnostiku holangiokarcinoma, vidimo dilataciju i mesto opstrukcije bilijarnog duktusa i diferenciramo druge solidne intrahepatične lezije.¹ Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca su definitivno glavni radioimidžing modaliteti za dijagnostiku i određivanje stadijuma CCA. Magnetna rezonanca i CT služe za procenu resektabilnosti tumora prikazom primarnog tumora, njegovim odnosom sa obližnjim krvnim sudovima i bilijarnim traktom, prisutnim metastazama i zahvaćenim limfnim čvorovima.^{1,15} Sva tri tipa holangiokarcinoma se prepoznaju kao odvojeni entiteti sa individualnim stejdžing sistemom.¹⁶ CT se koristi za preoperativno određivanje stadijuma nodularnog tipa, dok je difuzni tip težak ili nekada ga je nemoguće detektovati tehnikama snimanja. Na CT se prikazuje kao velika okrugla ili ovalna masa male atenuacija sa nepravilnim marginama. Satelitske lezije su uobičajene (65%), ali često loše vizuelizovane. Nepravilne ili tačkaste kalcifikacije mogu se videti u 20% slučajeva. Blaga segmentalna dilatacija žučnih kanala je čest nalaz. Tipično je progresivno tumorsko kontrastno pojačanje u kasnoj odloženoj fazi (10-15 minuta) i može pomoći u detekciji i karakterizaciji tumora. Portna venska invazija je čest nalaz. CCA treba razlikovati diferencijalno dijagnostički od metastaza, najčešće od adenokarcinoma

bilo koje primarne lokalizacije. Ovo nije moguće učiniti tehnikama snimanja, već zahteva histološki dokaz.¹⁷

Dodatni pregledi su neophodni za utvrđivanje patološke dijagnoze i korektno stadiranje bolesti. Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) i perkutana transhepatična holangiografija (PTC) omogućavaju citološke analize i aplikaciju stenta radi rešavanja bilijarne opstrukcije. ERCP ima prednost u prikazu bilijarne strukture i razlikovanju benignih od malignih promena.¹⁸ Ove metode anatomske prikazuju bilijarni trakt i stepen njegove zahvaćenosti tumorskim tkivom, što omogućava procenu resektabilnosti promena. Histološki posmatrano, tumor obično ima veliko centralno jezgro vlaknastog tkiva sa ćelijama adenokarcinomskog tipa na periferiji. Tumor često proizvodi mucin. Nodularni tip (95%) se razlikuje od difuznog tipa (5%). Holangiokarcinom možemo naći u obliku mucinoznog, signet ring cell, papilarnog, cističnog ili nedefinisanog oblika adenokarcinoma.¹⁹ Ekspresiju citokeratina CK7 nalazimo kod ćelija poreklom iz žučnih puteva kao i adenokarcinoma poreklom od navedenog tkiva.

Algoritam lečenja je podeljen na resektabilne i neresektabilne oblike holangiokarcinoma. Zbog toga je neophodna obimna preoperativna dijagnostika, da bi se odredili svi pacijenti kod kojih je moguća resekcija. Hirurško lečenje obično podrazumeva opsežne operacije, poput pankreatoduodenektomije ili proširene desne hepatektomije. Multidisciplinarni tim koji uključuje digestivne hirurge, radiologe i onkologe sa iskustvom treba detaljno da evaluiira rezultate pretraga, odredi stadijum bolesti i potencijalne terapijske opcije.^{1,16} Hirurško lečenje resektabilnih tumora je prva linija terapije i preporučeno je u svim vodičima. R0 resekcija sa zdravim marginama je cilj ovakvog lečenja i povezana je sa značajno višom stopom preživljavanja i nižom pojavom recidiva.²⁰ Adjuvantna terapija (radio i hemoterapija) može se razmotriti u dogovoru sa pacijentom, pri čemu treba ukazati na nizak nivo dokaza o korisnosti iste.¹ Godišnja stopa preživljavanja je 48-65%, a trogodišnja 23-35% bez adjuvantne hemoterapije.²¹ Postoperativno otkazivanje jetre ostaje najčešći uzrok smrti posle estenzivnih hepatektomija.²² Transplantacija jetre je terapijska opcija koja se takođe razmatra. Ranije se nije uzimala u obzir kao zbog visokog procenta recidiva i izostanka pozitivnog prognostičkog efekta.²³ Kliničke studije su jedna od mogućnosti, takođe. Lokalno uznapredovala i metastatska bolest se definišu kao neresektabilne.^{1,24} Kod njih treba da se razmotre hemoterapija, radioterapija, radioembolizacija gde ima tehničkih uslova kao i učešće u kliničkim studijama. Medijana preživljavanja uznapredovale neresektabilne bolesti je 3,9 meseci kod pacijenata koji nisu operisani, primali hemo ili radioterapiju, (u taj period se uklapa i naša pacijentkinja).²⁵ Palijativna nega sa odgovarajućom kontro-

lom bola i bilijarna drenaža ostaju kao terapijske opcije, sa personalizovanim pristupom svakom pacijentu.

Prevenција holangiokarcinoma pretpostavlja što ranije dijagnostikovanje obolelih u rizičnoj populaciji. Rana dijagnoza nudi veće šanse za lečenje i bolju prognozu. Vodiči preporučuju preglede koji uključuju radiološke dijagnostičke tehnike vizualizacije i određivanje vrednosti tumor markera u krvi kod visokorizičnih pacijenata, na 6 meseci, gde ključnu ulogu za kvalitetnu komunikaciju sa pacijentom i njegovo praćenje ima lekar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.^{1,26,27}

LITERATURA

1. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 28–37.
2. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215–29.
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71.
4. Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 221–32.
5. Sithithaworn P, Yongvanit P, Duenngai K, et al. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 301–8.
6. McLean L, Patel T. Racial and ethnic variations in the epidemiology of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Liver Int* 2006; 26: 1047–53.
7. Khan SA, Emadossadat S, Ladep NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD, Toledano MB. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol* 2012; 56: 848–54.
8. Blechacz B, Gores GJ. Tumors of the bile ducts, gallbladder, and ampulla. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, et al., eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Elsevier, 2010; 1171–84.
9. Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, Kathan SC. Gallbladder cancer in the 21st century. *J Oncol* 2015; 2015: 967472.
10. Lee BS, Park EC, Park SW, Nam CM, Roh J. Hepatitis B virus infection, diabetes mellitus, and their synergism for cholangiocarcinoma development: a case-control study in Korea. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 502–10.
11. Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH Consensus based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2014; 3: 458–68.
12. Sangrajrang S, Sato Y, Sakamoto H, et al. Genetic polymorphisms of estrogen metabolizing enzyme and breast cancer risk in Thai women. *Int J Cancer* 2009; 125: 837–43.
13. Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, Peltekian K, Alwayn I, Molinari M. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: A systematic review of the current literature. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 134–47.
14. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 204–7.
15. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 343–68.
16. Cai Y, Cheng N, Ye H, Li F, Song P, Tang W. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines. *Bio Science Trends* 2016; 10: 92–102.
17. Castaneda-Zuniga WR, Tadavarthy SM, Laerum E, Amplatz K. Anterior approach for biliary duct drainage. *Radiology* 1981; 139: 746–7.
18. Domagk D, Wessling J, Reimer P, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: A prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1684–9.
19. Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *World Health Organization Classification of tumours. pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press, 2000.
20. Furukawa T, Higuchi R, Yamamoto M. Clinical relevance of frozen diagnosis of ductal margins in surgery of bile duct cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 459–62.

21. van der Gaag NA, Kloek JJ, de Bakker JK, et al. Survival analysis and prognostic nomogram for patients undergoing resection of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23: 2642-9.

22. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362: 129-37.

23. Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Intractable Rare Dis Res* 2015; 4: 33-8.

24. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 1268-89.

25. Park J, Kim MH, Kim KP, et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study. *Gut Liver* 2009; 3: 298-305.

26. European Association for The Study of The Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.

27. Petrov-Kiurski MĐ, Zubanov VT, Živanović SR. Veštine interpersonalne komunikacije u radu lekara opšte medicine. *Opšta medicina* 2018; 24: 1-15.

Фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника који се лече хемодијализом

Risk factors for the development of cardiovascular diseases in patients undergoing hemodialysis

Марко Илић

Општа болница Ћуприја, Служба нефрологије и ендемске нефропатије са одсеком хемодијализе, Ћуприја

Marko Ilic

General Hospital Cuprija, Department of Nephrology and Endemic Nephropathy with Hemodialysis Service, Cuprija, Serbia

ПРИМЉЕН 21.10.2019.

ПРИХВАЋЕН 20.10.2020.

RECEIVED 21.10.2019.

ACCEPTED 20.10.2020.

АПСТРАКТ

Кардиоваскуларне болести су водећи узрок смрти код болесника који се лече хемодијализом. Код ових болесника присутни су различити традиционални и нетрадиционални фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести. У традиционалне факторе ризика спадају артеријска хипертензија, хиперлипидемија, шећерна болест, гојазност, пушење цигарета и смањена физичка активност. У нетрадиционалне факторе ризика спадају микроинфламација, хиперхомоцистеинемија, оксидативни стрес, малнутриција, секундарни хиперпаратиреоидизам, анемија, ретенција натријума и воде и повећан проток крви кроз васкуларни приступ за хемодијализу. У овом прегледном раду детаљније су описани узроци настанка, начини дијагностиковања и лечења за три традиционална фактора ризика а то су артеријска хипертензија, шећерна болест и хиперлипидемија као и за анемију, хиперхомоцистеинемију, секундарни хиперпаратиреоидизам и повећан проток кроз васкуларни приступ који припадају нетрадиционалним факторима ризика.

Кључне речи: бубрежна дијализа; кардиоваскуларне болести; фактори ризика.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in hemodialysis patients. These patients present various traditional and nontraditional risk factors for the development of cardiovascular disease. Traditional risk factors include arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes, obesity, cigarette smoking, and decreased physical activity. Non-traditional risk factors include microinflammation, hyperhomocysteinemia, oxidative stress, malnutrition, secondary hyperparathyroidism, anemia, sodium and water retention and increased blood flow through the vascular access for hemodialysis. This review article describes in more detail the causes, methods of diagnosis and treatment for three traditional risk factors, such as arterial hypertension, diabetes and hyperlipidemia, as well as anemia, hyperhomocysteinemia, secondary hyperparathyroidism and increased flow through the vascular access which represent non-traditional risk factors.

Key words: renal dialysis; cardiovascular diseases; risk factors.

КОРЕСПОНДЕНЦИЈА / CORRESPONDENCE

Др Марко Илић, Општа болница Ћуприја, Миодрага Новковића 78, 35230 Ћуприја, Тел. 063449342, E-mail: drmarkosilic@gmail.com

Marko Ilic, MD, General hospital Cuprija, Miodraga Novakovića 78, 35230 Cuprija, Serbia, Phone +381 63449342, E-mail: drmarkosilic@gmail.com

УВОД

Кардиоваскуларне болести су најчешћи узрок морбидитета и mortalитета код болесника који се редовно лече хемодијализом (ХД). Стопа кардиоваскуларног mortalитета код ових болесника износи око 9 % годишње и узрокована је постојањем различитих фактора ризика код болесника који се налазе у завршном стадијуму бубрежне слабости (ЕСРД) а лече се овом методом замене бубрежне функције (РРТ). Код ових болесника присутни су различити традиционални и нетрадиционални фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести. У традиционалне факторе ризика спадају артеријска хипертензија, хиперлипидемија, шећерна болест, гојазност, пушење цигарета и смањена физичка активност. У нетрадиционалне факторе ризика спадају микроинфламација, хиперхомоцистеинемија, повећана концентрација асиметричног диметиларгинина, оксидативни стрес, малнутриција, секундарни хиперпаратиреоидизам, анемија, ретенција натријума и воде и повећан проток крви кроз васкуларни приступ за хемодијализу. Истовремено присуство ЕСРД, лечење ХД и различитих фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести у овој популацији болесника је одговорно за висок mortalитет и морбидитет ради чега је веома важно правовремено откривање и лечење фактора ризика.^{1,2}

АРТЕРИЈСКА ХИПЕРТЕНЗИЈА

Артеријска хипертензија представља значајан традиционални фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника који се редовно лече ХД. Присутна је код 90 % болесника који се лече овом методом замене РРТ. Настаје због поремећаја хомеостазе натријума и воде, појачане активности симпатичког нервног система, повећане активности ренин-ангиотензин-алдостерон система (РААС), повећаног интердијализног приноса у телесној маси, скраћивања трајања дијализне сеансе и вантелесног уклањања антихипертензивних лекова ХД.

Главне клиничке последице артеријске хипертензије су развој хипертрофије леве коморе срца, срчане слабости, коронарне болести, настанак аритмија и нагле срчане смрти. Као посебан облик болести код ових болесника се издваја интрадијализна хипертензија која се дефинише као повећање средњег артеријског притиска $\geq 15\text{ mmHg}$ током сеансе ХД. Главни патофизиолошки механизми развоја интрадијализне хипертензије су: повећање запремине ванћелијске

течности и вазоконстрикција због повећане васкуларне резистенције током сеансе ХД. Стандардна прескрипција ХД укључује употребу дијализата са концентрацијом натријума која је релативно већа у односу на плазму болесника што за циљ има мањи губитак натријума и благ степен хипернатремије након ХД. При прескрипцији ХД потребно је индивидуално прилагођавати натријум у дијализату тако да његова концентрација буде од 135-140 mmol/l.

Лечење интрадијализне хипертензије подразумева процену суве телесне тежине, индивидуализацију концентрација натријума и калцијума у дијализату током ХД. Антихипертензивни лекови се употребљавају након адекватне контроле суве телесне тежине и рестрикције уноса натријума. Лекови прве линије за лечење артеријске хипертензије код болесника који се лече редовно хемодијализом су инхибитори конвертазе ангиотензина 1 (АЦЕи), блокатори рецептора за ангиотензин 2 (АРБ) и бета блокатори. У лечењу интрадијализне хипертензије се препоручује ординирање лекова за регулисање хипертензије који се одстрањују до 30% преко дијализне мембране а то су фосиноприл, квинаприл, рамиприл, лосартан, валсартан, телмисартан, ирбесартан, карведилол, бисопролол, амлодипин, дилтиазем, нифедипин, празосин и клонидин.^{3,4}

ХИПЕРЛИПИДЕМИЈА

Поремећај метаболизма липида представља значајан фактор ризика за развој коронарне болести код пацијената који се редовно лече ХД, а посебно код оних болесника који имају протеинурију нефротског ранга. Због повећаног губитка протеина мокраћом настаје хипоалбуминемија због чега се смањује онкотски притисак плазме, а повећава се стварање липопротеина и апопротеина у јетри. Падом концентрације албумина испод 20 g/l смањује се активност липопопротеинске липазе (ЛПЛ) и лецитин-холестерол-ацилтрансферазе (ЛХАТ). Истовремено долази и до губитака одређених аполипопротеина (Апо Ц2 који је активатор липопопротеинске липазе). Код ових болесника, редовно лечење ХД може довести до поремећаја метаболизма липида или утицати на промену већ постојећег. Главне одлике поремећаја метаболизма липида код болесника на ХД су повећана концентрација триглицерида (Тгл), липопротеина веома мале густине (ВЛДЛ), липопротеина интермедијарне густине (ИДЛ), оксидативно измењених честица липопротеина мале густине (окс ЛДЛ), липопротеина (а), изо облика липопротеина (а) мање молекулске масе

и аполипопротеина Ц3 (Апо Ц3) док су концентрације укупног и ЛДЛ холестерола у оквиру нормалних вредности а уз снижени ХДЛ холестерол.

Повећан оксидативни стрес код ових болесника повећава концентрацију окс ЛДЛ који заједно са изо обликом апопротеина (а) мале молекулске масе има значајну улогу у развоју атеросклерозе и руптури атеросклеротског плака. Употреба дијализатора са савременим биокомпатибилним високопропусним мембранама значајно смањује концентрацију триглицерида, ВЛДЛ, окс ЛДЛ, укупног холестерола и липопротеина а повећава ХДЛ. Употреба нефракционисаног хепарина доводи до ослобађања ЛПЛ везане за хепаран сулфат на ендотелним ћелијама а самим тим и до смањења њене концентрације и капацитета липолизе. За разлику од њих, хепарини мале молекулске масе позитивно утичу и смањују поремећај метаболизма липида код болесника на ХД. Хиперлипидемија истовремено представља и независан фактор ризика за развој кардиоваскуларних компликација и предиктор је кардиоваскуларног морталитета који се мора посматрати заједно са инфламацијом и малнутрицијом. У присуству инфламације и малнутриције повезаност између концентрације холестерола у серуму и стопе морталитета је обрнута.

Висока преваленција поремећаја метаболизма липида захтева и одговарајући протокол лечења. Први корак јесте хигијенско-дијететски режим са 35 Kcal/kg на дан а од тога 15 % протеина, 55 % угљених хидрата и < 30 % масти и < 200 mg холестерола. Код болесника са укупним Хол > 6,2 mmol/l и ЛДЛ > 4,14 mmol/l и Тгл < 5,65 mmol/l лекови избора су статини од којих су аторвастатин и флувастатин лекови прве линије. Циљни ниво ЛДЛ у примарној превенцији треба да буде < 3,36 mmol/l а у секундарној < 2,59 mmol/l. Циљни ниво Тгл у примарној превенцији треба да буде < 2,26 mmol/l а ХДЛ > 1,16 mmol/l (код мушкараца) и > 1,42 mmol/l (код жена). Ниво Липопротеина (а) код болесника на дијализи треба да буде < 0,3 g/l. Повећани ниво триглицерида, смањен ниво ХДЛ и неХДЛ > 3,36 mmol/l указују на повећан коронарни ризик те је потребно лечење и без повећаног ЛДЛ холестерола. Уколико се статинима не могу постићи циљне вредности холестерола, у терапију се уводи и езетимиб. Препарати фибрата се углавном метаболишу преко бубрега те њихова употреба није индикована када је клиренс ендогеног креатинина < 15 ml/min. У терапијској опцији за лечење изоловане хипертриглицеридемије су омега-3 полунезасићене масне киселине у дози од 3-4 g дневно и ниацин.⁵⁻⁸

ШЕЋЕРНА БОЛЕСТ

Дијабетесна болест бубрега један је од водећих узрока ЕСРД у свету. Дефинише се као оштећење бубрега код болесника који болују од шећерне болести типа 1 и типа 2. Иницијални стадијум поремећаја бубрежне функције је хиперфилтрација бубрега која се дефинише као јачина гломерулске филтрације (ЈГФ) > 150 ml/min/1,73m². Хиперфилтрација бубрега је типична карактеристика шећерне болести и сматра се да она настаје због повећане ресорпције глукозе и натријума преко специфичног рецептора SGLT-2 (енгл. Sodium Glucose Transporter-2) у епителним ћелијама проксималних тубула. У условима хроничне хипергликемије повећана ресорпција натријума и глукозе преко овог транспортера узрокује поремећај тубулско-гломерулског повратног механизма а то за последицу има смањен тонус аферентних артериола и повећану перфузију бубрега. Гломерулска хиперфилтрација представља специфичан циљ ренопротективне терапијске интервенције. Болесници са хиперфилтрацијом имају повећан ризик за развој микроалбуминурије која и дефинише стадијум инципијентне дијабетесне болести бубрега.

Микроалбуминурија се дефинише као перзистентно излучивање албумина у мокраћи у количини од 30-300 mg за 24 часа или 20-200 µg у минути или као однос албумина и креатинина (у узорку прве јутарње мокраће) од 30-300 mg/g. Микроалбуминурија се појављује пре других мерљивих промена у бубрежној функцији и показатељ је болести малих крвних судова бубрега. Повећана концентрација глукозе у крви има за последицу развој гломерулосклерозе, оживљавање тубулоинтерстицијума и прогресивно опадање ЈГФ. Од момента када се код болесника са шећерном болешћу појаве микроалбуминурија или протеинурија, ЈГФ просечно опада за 10-12 ml/min годишње. Хипергликемија, артеријска хипертензија, хиперлипидемија, албуминурија и протеинурија су најважнији независни фактори ризика за прогресију инципијентне дијабетесне болести бубрега. Осим наведених, у факторе ризика за прогресију ове болести спадају и анемија, гојазност, пушење, смањена физичка активност, пол, раса и старост.

Лечење болесника са почетном дијабетесном болешћу бубрега подразумева најпре уклањање фактора ризика за развој и прогресију болести и интензивну метаболичку контролу гликемије и артеријског крвног притиска. Терапијска употреба препарата инсулина и оралних антихипергликемијских лекова смањује ризик за развој и прогресију ове болести, а ниво гликолилизованог хемоглобина HbA1C код болесника

који се редовно лече ХД треба да износи 7-8,5 %. Блокада РААС лековима из групе АЦЕи као и АРБ има веома значајну улогу у успоравању прогресије хроничне бубрежне слабости код болесника са дијабетесном нефропатијом као и код болесника који не болују од шећерне болести а имају протеинурију $> 0,5-1 \text{ g/24h}$ без обзира на крвни притисак и пре појаве бубрежне слабости. Албуминурија $> 300 \text{ mg/24h}$ и протеинурија $> 500 \text{ mg/24h}$ у склопу манифестне дијабетесне болести бубрега представљају и независан фактор ризика за прогресију хроничне бубрежне слабости али су истовремено и показатељ ефикасности блокаде РААС постизањем комплетне ремисије протеинурије $< 0,5 \text{ g/24h}$ или парцијалне ремисије протеинурије $< 2,5 \text{ g/24h}$. Код болесника који болују од шећерне болести повишен крвни притисак убрзава опадање бубрежне функције а смањење артеријског притиска је праћено смањењем албуминурије и успоравање прогресије болести. Циљни крвни притисак код болесника са дијабетесном болешћу бубрега треба да буде $< 130/80 \text{ mmHg}$, а код болесника са протеинуријом $> 1 \text{ g/24h}$ треба да буде максимално $\leq 125/75 \text{ mmHg}$.

Последњих година су се из групе оралних антихипергликемијских лекова издвојили блокатори SGLT-2 транспортера за које је доказано да смањују гломерулску хиперфилтрацију и испољавају нефропротективно дејство тј. успоравају прогресију дијабетесне болести бубрега. Блокирањем SGLT-2 транспортера у проксималним тубулима повећава се доток натријума до макуле дензе (macula densa), активира се повратни тубулско-гломерулски механизам, повећава се вазоконстрикција аферентне артериоле, смањује се хидростатски притисак у капиларима гломерула а то за последицу има смањење ЈГФ. Осим што имају значајну улогу у оптималној контроли гликемије и нефропротективном деловању, у клиничким студијама EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и CANVAS-RENAL које су спроведене 2015. и 2017. године је доказан и кардиопротективни механизам блокаде SGLT-2 транспортера код болесника са доказаном срчаном слабешћу који се лече од шећерне болести типа 2. Резултати студије DAPA-HF објављени 2019. године су први показали да блокатори SGLT-2 транспортера изазивају исте протективне бенефите код пацијената без обзира на то да ли болују од шећерне болести или не те је почетком маја 2020. године Администрација за лекове и храну из Сједињених Америчких Држава одобрила коришћење лека дапаглифозин за лечење одраслих болесника који имају срчану слабост са редукованом ејекцијом фракцијом, без обзира на то да ли болују или не од шећерне болести типа 2.⁹⁻¹⁴

АНЕМИЈА

Анемија је веома честа компликација код болесника са хроничним болестима бубрега и јавља се када клиренс ендогеног креатинина падне испод $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Дефинише се као концентрација хемоглобина (ХГБ) мања од 110 g/l а присутна је у преко 90 % болесника који се редовно лече ХД. Код болесника са хроничним болестима бубрега првенствено је узрокована недостатком еритропоетина. Анемија преко хипоксије и оксидативног стреса доводи до ожиљавања тубулоинтерстицијума, прогресивног губитка интерстицијумских капилара, појачаног стварања ванћелијског матрикса, исхемије, оштећења и разарања тубула, смањење броја нефрона и прогресивног опадања ЈГФ. Хемодинамска адаптација доводи до оптерећења леве коморе волуменом. Повећан је дијастолни стрес зида леве коморе што доводи до постављања нових саркомера у низу (серијски) и повећања унутрашњег дијаметра леве коморе. Дилатација доводи до повећања стреса на зид коморе и паралелно постављање нових саркомера, задебљања зида и ексцентричне хипертрофије леве коморе. Уколико се анемија коригује у преддијализном периоду, спречава се ремоделовање леве коморе.

Корекција анемије и постизање нивоа ХГБ $> 110 \text{ g/l}$ праћена је регресијом хипертрофије леве коморе у току шест месеци од започињања терапије еритропетином. Скрининг за откривање анемије обухвата одређивање концентрације ХГБ, хематокрита, еритроцитних индекса, апсолутног броја ретикулоцита, сатурације трансферина гвожђем, феритин и ЦРП. Са применом еритропоетина треба започети када је концентрација ХГБ $< 110 \text{ g/l}$. Циљне вредности за ХГБ износе $110-120 \text{ g/l}$ а за хематокрит 33-36 %. Неодговарајући одговор на еритропоетин се дефинише као повећање ХГБ $< 1,0 \text{ g}$ месечно или као немогућност постизања циљног ХГБ применом рекомбинантног Хуманог Еритропоетина (рХуЕПО) у дози од $> 300 \text{ IU/kg}$ недељно у току 4-6 недеља. Код болесника који се лече хемодијализом ниво феритина треба да буде од $200-500 \text{ } \mu\text{g/l}$ а сатурација трансферина од 20-40 %. Број ретикулоцита се може користити за процену неодговарајућег одговора на рХуЕПО. Повећан број ретикулоцита указује на губитак крви или хемолизу а смањен на неефективну еритропоезу. Примена рХуЕПО може бити праћена стварањем аутоантитела и настанком аплазије еритроцитних прекурсора у костној сржи (ПРЦА). ПРЦА представља најтежу компликацију примене рХуЕПО а клинички се испољава као тешка, прогресивна, изолована анемија са изненадним почетком. Опадање концентрације хемоглобина приближно $0,1 \text{ g/dl}$ дневно

указује на могући развој PRCA. Дијагноза ПРЦА се доказује одсуством прекурсора еритроцита у костној сржи и откривањем анти ЕПО антитела.¹⁵⁻¹⁷

ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА

Хомоцистеин настаје метаболизмом есенцијалне масне киселине метионина који се деметилацијом претвара у Ц-аденозилметионин. Када Ц-аденозилметионин изгуби метил групу претвара се у хомоцистеин. Хиперхомоцистеинија се дефинише као концентрација укупног хомоцистеина у плазми $> 15 \mu\text{mol/l}$. Хомоцистеин се метаболише процесима реметилицје и транссулфурације. Реметилицја има два пута од којих први користи 5-метатетрахидрофолат (5-MTHF) који је метаболички активни облик фолата као даваоца метил групе уз присуство кофактора витамина Б12. Други пут користи бетаин као даваоца метил групе и није завистан од фолата. У процесу транссулфурације хомоцистеин се претвара у цистеин уз неопходно присуство витамина Б6 као кофактора. Недостатак фолне киселине, витамина Б6 и Б12 доприносе повећању концентрације укупног хомоцистеина у плазми.

Код болесника са хроничном болешћу бубрега концентрација хомоцистеина се повећава када ЈГФ падне испод $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Хиперхомоцистеинија настаје као последица смањене активности ензима кључних у метаболизму хомоцистеина а то су редуктаза 5-MTHF, синтетаза метионина и бета синтетеза цистатиона. Смањене активности ових ензима су последица смањених концентрација витамина Б6, Б12 и фолне киселине који служе као кофактори поменутих ензимима. Повећана концентрација хомоцистеина блокира активност ензима диетил-диамино-хидролазе (ДДХА) у ендотелним ћелијама који разграђује асиметрични диметиларгинин (АДМА) до цитрулина и диметиламина. АДМА је најзначајнији ендогени блокатор синтезе азотног оксида (НО) чије смањено стварање има кључну улогу у започињању атеросклерозе.

Код здравих особа нормална концентрација АДМА износи $< 1 \mu\text{mol/l}$ а код болесника на хемодијализи $< 2,2 \mu\text{mol/l}$ док у концентрацијама од $3-15 \mu\text{mol/l}$ блокира синтезу НО и започиње процес атеросклерозе. Код болесника на хемодијализи повећана концентрација АДМА настаје због смањене ензимске активности ДДХА. Атеросклероза повећава васкуларну резистенцију што узрокује развој артеријске хипертензије и оптерећење леве коморе притиском те настаје ремоделовање леве коморе. Болесници са концентричном хипертрофијом

леве коморе имају значајно већу концентрацију АДМА у плазми те АДМА представља независтан фактор ризика за хипертрофију леве коморе. Настанак концентричне хипертрофије ЛК ремети субендокардну коронарну перфузију због чега је хиперхомоцистеинија и независтан фактор ризика за развој исхемијске болести срца. У лечењу хиперхомоцистеиније код болесника на ХД дневно треба применити 5-15 mg фолне киселине, 1000 μg витамина Б12 и 50 mg витамина Б6.¹⁸⁻²¹

СЕКУНДАРНИ ХИПЕРПАРАТИРЕОИДИЗАМ

Поремећај метаболизма калцијума и фосфата настаје када ЈГФ падне испод $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Смањује се филтрација а повећава се екскреција фосфата. Када ЈГФ падне испод $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ губе се адаптациони тубулски механизам за фосфат те се смањује фракциона екскреција фосфата због чега настаје хиперфосфатемија која стимулише паратиреоидне жлезде да повећано стварају и луче паратхормон (ПТХ) а све то за последицу има развој секундарног хиперпаратиреоидизма (СХП). Даљим опадањем ЈГФ смањује се и стварање активног метаболита витамина Д – калцитриола. Узроци смањене концентрације калцитриола - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у хроничним болестима бубрега могу бити последица смањене активности 1-алфа хидроксилазе, нутритивног дефицита витамина Д, губитка калцидиола - $25(\text{OH})\text{D}_3$ преко бубрега због протеинурије, смањене фотоконверзије 7-дехидрохолестерола у кожи због уремије. Смањена концентрација калцитриола настаје и због повишене концентрације Фибробластног фактора раста 23 (ФГФ-23) у серуму.

ФГФ-23 је пептидни хормон који се секретује из остеоцита и остеобласта као одговор на орални унос фосфора или на повећање концентрације калцитриола у серуму. Један је од кључних молекула који је укључен у регулацију хомеостазе фосфора. Основно дејство му је повећање уринарне екскреције фосфата и супресија активације витамина Д у бубрезима. ФГФ-23 своје деловање остварује везивањем за трансмембрански фосфотирозин-киназа рецептор за чију потпуну активацију је неопходно присуство Клотхо (Klotho) солубилног корецептора чије присуство повећава афинитет за ФГФ-23. Концентрација ФГФ-23 почиње да расте у серуму болесника још у другом стадијуму хроничне болести бубрега док се концентрација солубилног корецептора Клотхо смањује. Доказано је да ФГФ-23 има директан утицај на срце доводећи до хипертрофије миокарда а повећана концентрација ФГФ-23 у серуму повезана је са већом стопом морталитета код болесника у ЕСРД. СХП доприноси

развоју васкуларних, валвуларних калцификација и кардиоваскуларних компликација.

Калцификација артерија може захватити интиму и/или медију и повезана је са повећаним депоновањем калцијума у атеросклеротске плакове, повећањем крутости артерија и развојем исхемијске болести срца. Калцификација валвула за последицу има настанак митралне и/или аортне стенозе. Фактори ризика за развој васкуларних калцификација код болесника у ЕСРД могу бити: променљиви (концентрација калцијума и фосфора у серуму, производ солубилитета, везачи фосфора који садрже калцијум, СХП, употреба витамина Д, поремећај метаболизма липида, инфламација, хипертензија, оксидативни стрес, хиперхомоцистеинија, завршни производи гликације) и непроменљиви (дужина лечења, пол и године старости). Специфичан облик васкуларне калцификације повезан са дијализом је калцифилакса која представља дифузну калцификацију медије малих и средњих артерија и артериола са пролиферацијом интима, тромбозом и улцерацијом коже и периферном гангреном. Резултат је повећаног производа солубилитета али и активног остеогеног процеса и присутна је у око 4 % болесника на ХД а удружена је са СХП, хиперкалцемијом, хиперфосфатемијом, малнутрицијом и хиперкоагулабилношћу.

Код болесника на ХД постојање васкуларних калцификација за последицу има ремоделовање миокарда и настанак концентричне хипертрофије леве коморе. Болесници који се лече овом методом РРТ имају високу преваленцију коронарних калцификација. Код ових болесника производ солубилитета већи од 5,2 је повезан са калцификацијом коронарних артерија. Митрална и аортна валвула су главна места за развој калцификација код ових болесника а доплер ехокардиографија је метода избора за дијагностиковање и процену хемодинамске значајности валвуларних поремећаја. Присуство васкуларних и валвуларних калцификација је значајан предиктор кардиоваскуларног морбидитета и морталитета код болесника у ЕСРД.

Лечење СХП започиње дијететским уносом фосфата у циљу спречавања прогресије хроничне слабости бубрега а према препорукама да би се спречила малнутриција минимални унос протеина треба да буде око 1,2 g/kg дневно што одговара уносу фосфата од 800-1000 mg. Везачи фосфора су лекови који приликом ингестије у дигестивном тракту стварају нерастворљива једињења фосфата што онемогућава њихову апсорпцију те се елиминишу путем столице.

Алуминијум хидроксид (дневна доза износи до 1200 mg) је један од представника ове групе лекова чије дуготрајно коришћење може бити повезано са накупљањем алуминијума и развојем токсичности те се код болесника на хемодијализи који користе овај лек мониторинг концентрације алуминијума ради на свака три месеца. Калцијум карбонат (дневна доза износи 3-6 g) је најчешће коришћени везач фосфора чију употребу ограничава хиперкалцемија, а најчешће због истовремене употребе са витамином Д и дијализним раствором са високом концентрацијом калцијума). Калцијум ацетат (дневна доза износи 3-6 g) је алтернатива за калцијум карбонат. Садржи мање елементарног калцијума, боље се подноси и боље регулише хиперфосфатемију и производ солубилитета.

Севеламер хидрохлорид (дневна доза износи 1,2-4,8 g) представља неалуминијумски и некалцијумски везач фосфора који се добро подноси и у значајној мери одстрањује фосфате из дигестивног тракта уз смањење и ЛДЛ холестерола. Његова употреба је повезана са хипокалцемијом и захтева употребу калцијума у дози од 1 g дневно. Добро поправља контролу интактног ПТХ и спречава хиперплазију паратириоидеа и епизоде хиперкалцемије. Лантанум карбонат (дневна доза износи 1,5-3 g) је такође неалуминијумски и некалцијумски везач фосфора. Има висок афинитет за фосфор и готово да се не ресорбије из дигестивног тракта. Доказано је да смањује испољавање информационе рибонуклеинске киселине за ПТХ тј. да смањује стварање ПТХ.

Активни метаболити витамина Д3 (калцитриол и алфа калцидиол) имају значајну улогу у лечењу СХП. Такође је доказано да аналози витамина Д блокирају РААС, успоравају прогресију хроничне бубрежне слабости и умањују хипертрофију леве коморе. Њихова примена може бити праћена и компликацијама у виду повећане концентрације калцијума и/или фосфата у серуму (повећани ризик од мекоткивних, васкуларних и валвуларних калцификација), развоја адинамичне болести костију због претеране супресије ослобађања ПТХ и развоја резистенције на активне метаболите витамина Д која је доказана код 30 % болесника. Употреба нових метаболита витамина Д као што је парикалцитол и доксеркалциферол смањују концентрацију интактног ПТХ код приближно 60 % болесника након 3-4 месеци употребе док се учесталост појаве хиперкалцемије и/или хиперфосфатемије знатно мање испољава у односу на лечење применом калцитриола.

Калцимитетици (чији су представници цинакалцет, етелкалцетид и евокалцет) представљају групу лекова који се такође користе у лечењу СХП. Везују

се за рецепторе осетљиве на калцијум на ћелијама паратиреоидних жлезда и регулишу секрецију ПТХ. Последица активације ових рецептора је смањена секреција ПТХ. Истовремено смањују концентрацију калцијума, фосфата и производ солубилитета а у односу на конвенционалну терапију доприноси бољој контроли СХП. Од наведених лекова је једино цинакалцет доступан у Републици Србији. Доза цинакалцета се титрира на сваке две недеље и креће се од 30-180 mg дневно.

Лечење СХП треба да омогући постизање жељених вредности параметара метаболизма калцијума и фосфата са циљним вредностима интактног ПТХ од 150-300 pg/ml; концентрације калцијума у серуму од 2,1-2,37 mmol/l; концентрације фосфора у серуму од 1,13-1,78 mmol/l уз производ солубилитета < 4,5. Код болесника који се лече овом методом РРТ а код којих је присутна хиперкалцемија, употреба раствора за дијализу са концентрацијом калцијума < 1,4 mmol/l доприноси бољој контроли болести. Модалитет дијализе такође утиче на клиренс фосфата. Конвенционална хемодијализа приближно одстрани 900 mg фосфата по третману у односу на конвенционалну хемодијалитацију која одстрани од 1030-1700 mg фосфата по третману. Већа учесталост дијализе и укупно дуже трајање дијализе у току недеље, значајно доприноси бољем одстрањивању фосфата из организма.²²⁻²⁹

ПОВЕЋАН ПРОТОК КРВИ КРОЗ ВАСКУЛАРНИ ПРИСТУП

Нативна артерио-венска фистула (АВФ) је анастомоза између радијалне артерије и цефаличне вене. Код болесника који се лече од хроничне бубрежне слабости АВФ треба креирати када је ЈГФ ≤ 20 ml/min/1,73m² а лечење овом методом РРТ треба започети када је ЈГФ ≤ 10 ml/min/1,73m². Под дејством артеријског протока крви долази до дилатације и задебљања зида венског дела АВФ (матурација или сазревање фистуле). Сазревање нативне фистуле треба да траје најмање један месец а идеално 3-4 месеца пре прве пункције. Повећан проток крви кроз АВФ представља фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести. Нормална брзина протока кроз АВФ износи 100-350 cm/s, а нормалан проток крви (Qav) износи од 500-1000 ml/min. Већи проток кроз АВФ повезан је већом енд-дијастолним дијаметром леве коморе и са повећаним енд-дијастолним волуменом леве коморе. Qav већи од 1000 ml/min оптерећује леву комору волуменом и подстиче адаптивне процесе за ремоделовање леве коморе по типу ексцентричне хипертрофије.

Високопроточна АВФ се дефинише као Qav > 1000 ml/min или као АВФ са протоком већим од 20 % минутног волумена срца (MVS). Високопроточна АВФ је озбиља али не тако честа компликација која се јавља код 1-8 % болесника на ХД. Компликација високопроточне АВФ је настанак феномена дисталне крађе (смањен проток крви кроз дистални сегмент артерије са појавом бледила, цијанозе, хладноће прстију, болова, поремећаја моторике до појаве улцерација и гангрене фаланги) и срчане слабости са великим минутним волуменом која се клинички испољава симптомима и знацима системске конгестије (застој венске крви у присуству повећаног минутног волумена срца). Код болесника на ХД, за процену ризика од декомпензације постојеће срчане слабости користи се однос протока крви кроз АВФ и минутног волумена срца (Qav/MVS) и ако је овај однос ≥ 30 % указује на повећан ризик од развоја срчане слабости са великим минутним волуменом. Ако је овај однос > 30 % онда је индикована хируршка реконструкција или израда новог васкуларног приступа.³⁰⁻³¹

ЗАКЉУЧАК

Фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника који се лече овом методом РРТ могу постојати појединачно али је најчешће истовремено присутно више њих који многоструко повећавају ризик за настанак ових поремећаја. У лечењу артеријске хипертензије код ових болесника веома је важно да се поред адекватног дијететског режима и ординирања лекова посебно води рачуна о контроли суве телесне тежине и индивидуализацији проскрипције ХД. Хиперлипидемија има значајну улогу у патогенези кардиоваскуларних компликација а преваленција болести коронарних артерија код ових болесника износи 40 %.

Висока преваленција артеросклерозе захтева рано откривање овог фактора ризика и примену одговарајуће терапије. Обзиром да дијабетесна болест бубрега представља један од водећих здравствених проблема у свету, рано дијагностиковање њеног инципијентног стадијума, адекватна гликорегулација и метаболичка контрола хиперлипидемије, лечење анемије, повишеног крвног притиска и блокада РААС спречавају прогресију дијабетесне болести бубрега и развој ЕСРД. Клиничка стратегија лечења анемије код болесника са хроничном болести бубрега има за циљ успоравање прогресије бубрежне слабости и спречавање развоја кардиоваскуларних компликација. Хиперхомоцистеинемија је значајан фактор ризика за развој кардиоваскуларних компликација. Адекватним лечењем се смањује концентрација укупног хомоцистеина у плазми за 25-30 % у периоду од једног до два месеца од момента започињања терапије. СХП представља веома чест поремећај значајан фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника у ЕСРД.

Пре започињања лечењем ХД неопходно је код сваког болесника проценити присуство васкуларних и валвуларних калцификација а ради издвајања оних код којих постоји ризик за прогресију калцификација коронарних артерија као и срчаних валвула а ради примене адекватног начина лечења. Стални васкуларни приступ у виду АВФ представља један од предуслова успешног лечења ових болесника. Планирање преемптивне израде васкуларног приступа омогућава добру функцију АВФ и адекватну ХД. Рано откривање свих фактора ризика и правовремено започињање лечењем има за циљ смањење кардиоваскуларног морбидитета и морталитета и побољшање квалитета живота код болесника који се редовно лече овом методом РРТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Petrovic D, Stojimirović B. Cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients – epidemiological analysis. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65: 893-900.
2. Johnson DW, Craven AM, Isbel NM. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: An evidence – based review. *Hemodialysis Int* 2007; 11: 1-14.
3. Denker MG, Cohen DL. Antihypertensive medications in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2015; 28: 330-6.
4. Van Buren PN, Inrig JK. Mechanisms and treatment of intradialytic hypertension. *Blood Purif* 2016; 41: 188-93.
5. Vaziri ND, Moradi H. Mechanism of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodialysis Int* 2006; 10: 1-7.
6. Petrović D, Nikolić A, Stojimirović B. Poremećaj metabolizma lipida u hroničnoj slabosti bubrega: dijagnostika i lečenje. *Med Čas* 2009; 43: 21-7.
7. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4 Suppl 3): 1-91.
8. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.
9. Staton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. *Am J Kid Dis* 2014; 63(2 Suppl 2): 3-21.
10. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2032-45.
11. Trevisan R, Dodesini AR. The hyperfiltering kidney in diabetes. *Nefron* 2017; 136: 277-80.
12. Toto RD. SGLT-2 inhibition. A potential new treatment for diabetic kidney disease? *Nephron* 2017; 137: 64-7.
13. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, Eid A, Booz WG, Zouein AF. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Failure Review* 2018; 23: 419-37.
14. McMurray JV, Solomon DS, Inzucchi ES, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.

15. European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 5): 2-32.
16. Cavill I. Iron and erythropoietin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5): 19-23.
17. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): 182-238.
18. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181-9.
19. Petrović D, Stojimirović B. Homocistein – faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. U: Radenković S, ur. *Kardionefrologija* 2. Niš: GIP "PUNTA", 2005: 31-6.
20. Zocalli C, Bode-Boger SM, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-7.
21. Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 824-33.
22. Petrović D, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatireoidizam-faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010; 63: 674-80.
23. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-15.
24. Juppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int* 2011; 79(Suppl 121): S24-S27.
25. Cannata-Andia JB, Carrera F. The pathophysiology of secondary hyperparathyroidism and the consequences of uncontrolled mineral metabolism in chronic kidney disease: the role of COSMOS. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 1(Suppl 1): 29-35.
26. Goodman WG. The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17(3): 209-16.
27. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3): 1-201.
28. Goodman WG. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 3): 2-8.
29. De Francisco ALM, Carrera F. A new paradigm for treatment of secondary hyperparathyroidism. *NDT Plus* 2008; 1(Suppl 1): 24-8.
30. Petrović D, Stojimirović B. Protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu – faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2007; 60: 183-6.
31. Mac Rae JM, Levin A, Belenkie I. The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern? *Semin Dial* 2006; 19: 349-52.

Медицински конгреси и други научни и стручни скупови у доба пандемије COVID-19

Medical congresses and other scientific and professional meetings during the COVID-19 pandemic

Драгутин Арсић

ПОНС Медицински часопис, Ћуприја

Dragutin Arsic

PONS Medical Journal, Cuprija, Serbia

ПРИМЉЕН 25.10.2020.

ПРИХВАЋЕН 29.10.2020.

RECEIVED 25.10.2020.

ACCEPTED 29.10.2020.

АПСТРАКТ

ПОНС медицински часопис традиционално извештава о научним и стручним конгресима и скуповима у медицини који су од потенцијалног интереса за наше лекарство и сестринство. Међутим, актуелна пандемија COVID-19 је унела скоро драматичне промене у организацију ових догађаја како у свету тако и код нас. Зато су и уобичајени прилози о медицинским научно-стручним скуповима у овом броју ПОНС медицинског часописа изостали. Уместо тога, у овом прилогу су анализирани актуелни изазови код нас и у свету у овој области, могућности и стратегије превазилажења и њихов будући утицај на организаторе и учеснике конгреса и других научних, стручних и едукативних скупова у медицини.

Кључне речи: медицина; конгреси као тема; организација и администрација.

ABSTRACT

PONS Medical Journal traditionally reports on scientific and professional congresses and meetings in medicine that are of potential interest to our physicians and nurses. However, the current pandemic COVID-19 has introduced almost dramatic changes in the organization of these events both in the world and in our country. That is why the usual articles about medical scientific and professional meetings in this issue of the PONS medical journal were missing. Instead, this article analyzes the current challenges in our country and in the world in this area, opportunities and strategies for overcoming them and their future impact on the organizers and participants of congresses and other scientific, professional and educational medicine in medicine.

Key words: medicine; congresses as topic; organization and administration.

КОРЕСПОНДЕНЦИЈА / CORRESPONDENCE

Проф. др Драгутин Арсић, ПОНС Медицински часопис, Академија васпитачко-медицинских струковних студија, Крушевац, Одсек Ћуприја, Лоле Рибара 1/2, 35230 Ћуприја, Tel. 035 401 140, E-mail: redakcija@ponsjournal.info

Prof. Dragutin Arsic, MD, PhD, PONS Medical Journal, The Academy of Applied Preschool Teaching and Health Studies, Krusevac, Department Cuprija, 35230 Cuprija, Lole Ribara 1/2, Serbia, Phone +381 35 401 140, E-mail: redakcija@ponsjournal.info

ПОНС медицински часопис традиционално извештава о научним и стручним конгресима и скуповима у медицини који су од потенцијалног интереса за наше лекарство и сестринство. Две рубрике часописа, најавна догађаја и извештај са скупа, читаоцима су презентоване најбитније информације са циљем промоције значаја непосредног окупљања здравствених радника, ради размене знања и искустава. Међутим, актуелна пандемија COVID-19 је унела скоро драматичне промене у организацију ових догађаја, како у свету тако и код нас. Многи претходно планирани научни и едукативни скупови су отказани, један део је одложен и мањи број одржан у измењеним околностима, најчешће са редукованим бројем учесника или преласком у виртуелно окружење.^{1,2} У једној скорашњој иностраној анализи управо је документовано да је током пандемије 41% претходно заказаних конгреса неколико великих медицинских удружења било отказано, 18% таквих догађаја су одложени, 5% су одржани у интернет окружењу, а тек 36% је одржано у планираном термину.³ Зато су и уобичајени прилози о медицинским научно-стручним скуповима у овом броју ПОНС медицинског часописа изостали. Уместо тога, анализирани су актуелни изазови код нас и у свету у овој области, могућности и стратегије превазилажења и њихов будући утицај на организаторе и учеснике.

Одржавање конгреса и других сличних скупова медицинских удружења веома је важно због широког дијапазона њихових основних циљева: промоција и поспешивање међусобне сарадње научника и здравствених радника, едукација, истраживања, креирање здравствене политике, развој каријере и професионалних вештина, маркетиншки аспекти учешћа компанија чија је активност у вези са медицинским истраживањима из здравственом заштитом као и социјалне интеракције учесника.¹ Многи од ових циљева се не могу остварити, бар не у потпуности, без личног контакта и непосредне интеракције чланова удружења и других учесника медицинских конгреса. Ипак, садашње прилике, за које се разумно очекује да ће трајати бар још неко време, до постизања колективног имунитета, неминовно намећу прихватање виртуелног (интернет, онлајн) окружења као најбезбеднијег решења за организацију научно-стручних скупова са аспекта превенције трансмисије вируса и контроле пандемије. У зависности од технолошких и логистичких могућности, организаторима је на располагању широк дијапазон информатичких алата. Електронски записи који се могу архивирати и накнадно прегледати, преноси уживо, вебинари, онлајн округли столови и дискусије, форуми и други садржаји дигиталних социјалних мрежа, само су неке од могућности савремених информатичких

платформи за одржавање виртуелних конгреса, конференција и програма континуиране медицинске едукације.⁴

Конгреси, симпозијуми, семинари, курсеви и други програми едукације лекара и сестара код нас су сасвим извесно на сличан начин погођени актуелном пандемијом. Иако систематска истраживања и анализе овог проблема нису још широко доступни, увид у доступне изворе, попут садржаја интернет сајтова наших реномираних медицинских удружења и институција, указује да су текстови у електронској форми тренутно основни програми формалне континуиране медицинске едукације. Један део медицинских скупова је одржан путем дигиталних платформи, али се као такви не могу формално вредновати учесницима у смислу активности потребне континуиране едукације. Наиме, актуелна регулатива која се односи на едукацију здравствених радника и сарадника не предвиђа одржавање конгреса, симпозијума, курсева, семинара и стручних састанака у виртуелном окружењу. Нека научно-стручна удружења, као што је нпр. Српско лекарско друштво упутило је одговарајућу иницијативу надлежнима за неопходним измена и допунама прописа зато што су, како се процењује, неопходни и други видови on-line едукације.⁵ Међутим, вредновање учешћа на било ком медицинском научно-стручном скупу, у сврху обавезе формалног испуњења квантума професионалне едукације, као што је напред већ поменуто, само је један, иако важан, аспект организације тих догађаја. Зато је неопходно да се већ сада размишља како и на који начин је пандемија променила наше виђење медицинских научних и стручних састанака и која се искуства стечена сада могу надаље користити.

Пандемија ће, како неки већ сада предвиђају, трајно изменити будуће медицинске скупове. Очекује се да ће организатори све више прихватити „хибридни“ модел који ће комбиновати физичко присуство учесника и активну партиципацију помоћу удаљене регистрације путем дигиталних мрежа. Намера је, при томе, да се искористе све могуће предности онлајн окружења и да се обезбеди пуна интеракција предавача и полазника.⁶

Неки сегменти конференција попут пленарних излагања, рада у малој групи или курсева могу да се емитују и путем моћних канала преноса дигиталних података попут 5Г мрежа или преноса уживо. Социјална интеракција полазника који не присуствују самом догађају може да се оствари коришћењем погодних информатичких платформи заснованих на широком умрежавању у реалном и накнадном времену, уз размену дигиталних података

и њихово архивирање у одговарајуће репозиторијуме отвореног приступа.⁷ Употребом најразличитијег, савременог хардвера и софтвера, корисницима може пружити осећај проширене, вештачке или помешане стварности. Виртуелни светови медицинских конгреса, симпозијума, састанака и курсева будућности могу да буду тако дизајнирани да изгледају попут гледалишта или конгресних центара на више нивоа.³ Постоје, јасно, сасвим извесне, очекиване тешкоће као што су ограничења социјалних интеракција и технички изазови али се чини да су предности знатно веће. Преобликовање традиционалне конференције у виртуелну платформу пружа и јединствене могућности за примену иновативних организационих модела уз повећање капацитета медицинске професије за резилентност према будућим сличним изазовима као што је актуелна пандемија.⁸

У закључку, здравствени радници, окупљени око својих удружења и професионалних институција су одлучно одговорили на изазов који је наметнула актуелна пандемија организацији научно-стручних скупова. Добрим делом прешавши у у онлајн окружење, оптимизацијом тренутно расположивих техничких ресурса, омогућили су одржавање трансфера знања и вештина и критичку дебату и у врло сложеним медицинским и социо-економским приликама. Тиме је очувана ова важна делатност лекарства и сестринства и стечена су велика искуства која ће помоћи и у будућем раду. Очекује се, зато, да ће већ у наредном броју нашег часописа, на овом месту поново бити „нове-старе“ рубрике које доносе вести са наших медицинских научних и стручних скупова.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Society of Radiology (ESR). Medical conferences in the post-COVID world: a challenge, and an opportunity. *Eur Radiol* 2020; 30: 5533–5.
2. Sidpra J, Chhabda S, Gaier C, Alwis A, Kumar N, Mankad K. Virtual multidisciplinary team meetings in the age of COVID-19: an effective and pragmatic alternative. *Quant Imaging Med Surg* 2020; 10: 1204–7.
3. Chase J, Davis G, Kossler T, Kushkuley B, Morgan S. Impact of COVID-19 on Medical Conferences and Live Events. Kansas City: Intouch Group, 2020. (www.intouchsol.com/blog/impact-of-COVID-19-on-medical-conferences-and-live-events/). (Accessed on Oct 11th 2020)
4. Gottlieb M, Egan DJ, Krzyzaniak SM, Wagner J, Weizberg M, Chan T. Rethinking the approach to continuing professional development conferences in the era of COVID-19. *J Contin Educ Health Prof* 2020; 40(3): 187–91.
5. Predlog izmene i dopune Pravilnika o bližim uslovima za sprovođenje kontinuirane edukacije za zdravstvene radnike i zdravstvene saradnike. Beograd. Srpsko lekarsko društvo, 2020. (<http://www.sld.org.rs/dotAsset/80695.pdf>)
6. Woolston C. Learning to love virtual conferences in the coronavirus era. *Nature* 2020; 582: 135–136.
7. Porpiglia F, Checcucci E, Autorino R, Amparore D, Cooperberg MR, Ficarra V, Novara G. Traditional and virtual congress meetings during the COVID-19 pandemic and the post-COVID-19 era: is it time to change the paradigm? *Eur Urol* 2020; 78: 301–3.
8. Rekawek P, Rice P, Panchal N. The impact of COVID-19: Considerations for future dental conferences. *J Dent Educ* 2020. (doi: 10.1002/jdd.12330). (Online ahead of print).

Клиничка фармакологија у геријатрији

Clinical pharmacology in geriatrics

Лана Нежић, Ранко Шкрбић, Свјетлана Стоисављевић Шатара, Наташа Стојаковић, Весна Вујић Алексић, Бојана Царић, Данијела Мандић

Бања Лука: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, 2018: 546.

ISBN 978-99976-26-16-5.

UDK 615.03-053.9.

COBISS.SR-ID 7517720.

Lana Nezic, Ranko Skrbic, Svjetlana Stoisavljevic Satara, Natasa Stojakovic, Vesna Vujic Aleksic, Bojana Caric, Danijela Mandic

Banja Luka: Faculty of Medicine, University of Banja Luka, 2018: 546.

ISBN 978-99976-26-16-5.

UDK 615.03-053.9.

COBISS.SR-ID 7517720.

Књига „Клиничка фармакологија у геријатрији“ је стручна монографија коју су написали клинички фармаколози Медицинског факултета у Бањој Луци са циљем да представе доступно знање из геронтофармакологије и да публикација буде од користи лекарима у рационалној фармакотерапији. Монографија се састоји из четири целине: Општи принципи клиничке фармакологије у геријатријској популацији, Фармакотерапија обољења органских система релевантних за геријатријску популацију, Геријатријски синдроми и фармакотерапија и Проблеми и препоруке у геронтофармакотерапији које укључује клиничка испитивања лекова код особа старије животне доби.

Предговор, кога потписује Лана Нежић у својству главног и одговорног уредника публикације, снажним порукама упечатљивошћу већ на почетку надахњују читаоца. Реченица да је „однос према старима мера наше истинске човечности“ једна је од оних мисли које се памте и одражавају основни мотив како писања тако и читања ове књиге. Даље се наводи да је старење универзално, скопчано са бројним предрасудама, да постоје бројни разлози због чега је геријатријска фармакотерапија изазов као што су коморбидитети, физиолошке промене у старењу, полифармација и да многи лекови заправо никада нису ни испитивани у старијој популацији у оквиру темељних, добро дизајнираних клиничких студија. Можемо да се, заиста, потпуно сложимо са свиме реченим, додајући још неколико важних аспеката које су у књизи обрађени.

Специфичне теме које су детаљно описане заслужују посебну пажњу јер имају не само практични већ и истраживачки значај. У делу о геријатријским

синдромима описани су чести проблеми старих особа као што су ризик од пада, когнитивни поремећаји, уринарна инконтиненција и синдром крхкости. У делу посвећеном клиничким испитивањима налазе се теме попут адхеренце, полифармације, грешке у медијацији и неодговарајуће прописивање лекова код особа старије животне доби. Лекари који се у свом свакодневном раду срећу са фармакотерапијским проблемима старих људи и истраживачи у области фармакотерапије ове популације, имаће посебну корист од ових поглавља. Важно је и то што је велики део текста посвећен безбедности фармакотерапије старих особа укључујући обиље описа нежељених дејстава лекова, дозирања, интеракција лекова и значајан број јатрогених, посебно лековима изазваних синдрома. Разматрања већег броја инструмената клиничке процене намењених евалуацији различитих аспеката геронтофармакологије такође су од посебног интереса, како са академског, тако и са практичног аспекта. Техничка и графичка опрема публикације такође заслужују одличне оцене.

Књига „Клиничка фармакологија у геријатрији“ је прва публикација из ове области у Републици Српској и представља веома вредан допринос медицинској струци и науци. Монографија је промовисана на Конгресу фармаколога Српског фармаколошког друштва који је одржан крајем 2019. у Новом Саду и наишла је на изузетан пријем. Све то, као и висок квалитет њеног садржаја и технички формат, актуелност обрађених тема и савремени демографски, социо-економски и културолошки токови модерне цивилизације, говоре да ће веома широк круг читалаца, чији су рад и интересовања везани за медину и сродне гране, овом драгоценом књигом бити истински обрадовани.

Проф. др Драган Р. Миловановић, клинички фармаколог
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Универзитетски клинички центар Крагујевац

Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

Instructions for authors for the preparation of manuscripts

PONS Medicinski časopis je naučni časopis sa recenzijom koji objavljuje originalne rezultate eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, preglede, stručne radove, prikaze slučajeva, razrade naučnih metoda, prikaze knjiga, izveštaje sa naučnih i stručnih skupova, novosti u ekonomici zdravstva, informatici i menadžmenta u zdravstvu, radove iz istorije medicine, analize društvenih aspekata zdravstvene zaštite, radove medicinske etike, pisma uredniku kao i druge prikladne sadržaje iz oblasti medicine i srodnih grana. Podneti rukopisi podležu prethodnoj oceni od strane nezavisnih recenzenata. PONS Medicinski časopis objavljuje radove napisane na srpskom ili engleskom jeziku.

Uređivanje časopisa i postupak sa rukopisom sledi uputstva Akta o uređivanju naučnih časopisa Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (www.mpn.gov.rs) i preporuke Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals") (www.icmje.org), Komiteta za etiku u izdavaštvu: COPE (<http://publicationethics.org>) i Međunarodnog udruženja medicinskih urednika (www.wame.org). Uređivanje naučno-stručnih sadržaja časopisa je potpuno nezavisno.

Dostavljanje rukopisa i dalji postupak. Rukopisi se podnose u elektronskoj formi putem sistema za onlajn uređivanje časopisa, SCIndeks ASISTENT, pristupom na link : <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> a samo izuzetno na e-mail adresu časopisa: redakcija@ponsjournal.info. Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljivao, kao i da nije u toku razmatranje za njegovo objavljivanje. U slučaju aplikacije elektronskim putem izjavu sa potpisima skenirati u pdf ili jpg formatu i poslati zajedno sa rukopisom. Objavljeni radovi se ne honorarišu, a podnet materijal se ne vraća autorima. Autorska prava intelektualne svojine publikovanih sadržaja se prenose na izdavača, pri čemu autori zadržavaju pravo nekomercijalnog korišćenja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda.

Kategorizacija rukopisa. Kategorizacija članaka koje se objavljuju u časopisima je sledeća: a) originalni naučni rad (sadrži rezultate izvornih istraživanja, informacije u radu moraju biti obrađene i izložene tako da se eksperimenti mogu ponoviti, a analize i zaključci, na kojima se rezultati zasnivaju, proveriti), b) prethodno sopštenje (sadrži naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući proveru i ponavljanje iznesenih rezultata), c) pregledni rad (predstavlja celovit pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji je u pregledu sakupljen, analiziran i komentaran), d) stručni rad (predstavlja koristan prilog iz područja struke čija problematika nije vezana za izvorna istraživanja i primarno se odnosi na proveru ili reprodukciju u svetlu poznatih istraživanja radi širenja znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse). Druge, osnovne kategorije radova su sledeće: pregled literature, prikaz slučaja i drugi prikaz, uvodnik, kratki članak, seminar, iskustva iz prakse, istorijat medicine, komentar, naučna kritika, intervju, bibliografija, prevod i projekat. Kategorizaciju podnetih rukopisa vrši glavni i odgovorni urednik.

Tehnička priprema. Rukopis se priprema na računaru u MS Office Word-u ili ekvivalentnom tekstualnom editoru. Format stranice je A4, sa svim marginama 2,5 cm. Koristiti font Times New Roman, veličina 12 ("points"), sa izborom tastature srpska latinica ili ćirilica ili engleski ("keyboard language"), dvostruki prored ("double space"), obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučen ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jednobrazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti samo

PONS Medical Journal is a scientific, peer reviewed journal which publishes original results of experimental and clinical researches, examinations, specialized researches, case reports, elaborations of scientific methods, book reviews, reports of scientific and specialized meetings, the health economy news, health informatics and management, medical history researches, analyses of social aspects of health care, medical ethics researches, letter to the editor, together with other appropriate contents in medical domain and other related fields. Submitted manuscripts are peer-reviewed by independent expert reviewers. PONS Medical Journal publishes researches written in Serbian or English language.

Editorial management and procedure with manuscript, follow instructions of the Documents on editing scientific journals of the Ministry of Education, Science and Technological Development of Republic of Serbia (www.mpn.gov.rs) and recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals) (www.icmje.org), the Committee on Publication Ethics: COPE (<http://publicationethics.org>) and the World Association of Medical Editors (www.wame.org). Editorial management of the professional and scientific journal content is completely independent.

Submission of manuscripts and further action. Manuscripts are submitted electronically through the SCIndeks ASSISTANT, the online journal management system, approaching it by the link <http://aseestant.ceon.rs/index.php/pomc/user> and only exceptionally by e-mail address of the journal: redakcija@ponsjournal.info. With the article, you are due to contribute a statement with signatures of all the authors that the article was not published and that it is not being considered to be published elsewhere. In case of the electronic application, you are to scan the statement with the signatures in pdf or jpg format and send it along with the manuscript. Published papers are not a subject of paying and the submitted material is not returned to the authors. Intellectual Property Copyright of published contents is transferred to the publishers, whereby authors retain the rights of non-commercial fair use for scientific and technical purposes: education, research, criticism and review.

Categorization of the manuscript. Categorization of articles published in journals is the following: a) the original scientific article (includes results of original research, information in the papers must be elaborated and exposed so that the experiments can be repeated, and the analyses and conclusions, on which the results are based, can be checked), b) preliminary reports (includes scientific results whose character requires urgent publication, but does not have to allow checking and repeating of certain results), c) review article (represents a complete review of a certain problem on the basis of already published material that is collected, analyzed and commented in the review), d) professional article (represents a useful contribution from the field of the profession whose problem is not related to the original research and is primarily related to the review or play in the light of known research in order to spread knowledge and adaptation of original research needed by science and practice). Other, principal article categories are the following: literature review, case report and other review, editorial, short communication, seminar, professional practice, history of medicine, comment, scientific criticism, interview, bibliography, reprint/translation and project. The categorization of submitted manuscripts is done by the editor in chief.

MS Office Word or similar text editor. The page format is A4 with all margins size 2.5 cm. Use font Times New Roman, size 12 ("points"), with Serbian Latin or Cyrillic or English keyboard language, double space, justify, tabs (size) 1.27 cm. In the entire

velika slova i/ili numeraciju bez korišćenja stilova kao što su "Bold", "Underline", "Italic". Pridržavati se pravila kucanja, iza znaka interpunkcije ostaviti jedno prazno mesto, a za veće praznine koristiti tabulator. U tabelama koristiti samo mrežu („grid“) bez upotrebe isprekidanih, punih ili duplih linija. Slike (fotografije i grafikoni) se pripremaju u odgovarajućem aplikativnom softveru (npr. MS Office Excell ili Adobe Photoshop), u crno-beloj varijanti („grayscale“), u rezoluciji 300 dpi i konvertuju u format jpg, tiff ili bmp.

Struktura rukopisa. Podneti rukopis treba da bude pripremljen i strukturisan prema uputstvima Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals"), a prema poslednjoj verziji uputstva objavljenoj na internet stranici www.icmje.org. Opšta struktura originalnog rukopisa sastoji se iz sledećih delova: naslovna stranica, apstrakt, uvod, materijal/ispitanici i metode, rezultati, diskusija, izjava o konfliktu interesa sa izjavom zahvalnosti ili bez izjave zahvalnosti, literatura, spisak skraćenica, tabele, slike, legende za slike i slike. Struktura ostalih radova prilagođava se vrsti sadržaja. Maksimalni ukupni obim rukopisa orijentaciono treba da bude sledeći: originalni rad 12-15 strana, pregledni članak 15-20 strana, stručni članak 10-12 strana, rad iz istorije medicine 8-10 strana, prethodno saopštenje 6-8 strana, izveštaj i novosti 2-4 strane, prikaz knjige i pismo uredniku 1-2 strane.

NASLOVNA STRANICA. Naslovna stranica sadrži naslov rada, imena autora, institucije autora, kontakt adresu autora za korespondenciju, kratki naslov, broj reči, broj tabela i slika.

APSTRAKT. Sažetak treba da je strukturisan (cilj, metode, rezultati, zaključak), sadrži do 250 reči i najmanje 3-5 ključnih reči prema MESH odrednicama. Za rukopise napisane na srpskom jeziku naslovnu stranicu i sažetak dostaviti i na engleskom jeziku. Inostrani autori dostavljaju rukopis u celini na engleskom jeziku.

UVOD. U uvodu originalnih radova naznačiti značaj problema koji se ispituje, teorijske osnove na kojima je zasnovano istraživanje i ciljeve studije.

MATERIJAL/ISPITANICI/METODE. U delu ispitanici i metode/materijal i metode opisati opšti dizajn istraživanja, mesto i vreme istraživanja, studijsku populaciju/uzorak, načine objektivizacije praćenih ishoda i tehničke informacije, etičke aspekte i statističku analizu.

REZULTATI. Rezultate strukturisati shodno logičnom toku istraživanja. Navesti najznačajnije karakteristike studijske populacije ili uzorka, priložiti precizne i što detaljnije podatke sa merama centralne tendencije (aritmetička sredina, mod, medijana) i varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška, interval poverenja), shodno njihovom tipu i prirodi. U rezultatima ne ponavljati podatke koji su već prezentovani u prilogima (tabele i slike).

DISKUSIJA. U delu diskusija prezentovati najznačajnije zaključke studije u svetlu dosadašnjih saznanja, naznačiti moguća metodološka i druga ograničenja i dati završni zaključak uzimajući u obzir uži i širi naučno-stručni okvir.

LITERATURA. Vrsta i broj referenci se prilagođavaju tipu i strukturi rukopisa. Uopšte uzet, treba da se koristi najmanji mogući broj citata, a prednost u navodjenju treba da imaju radovi publikovani u celini, po mogućstvu u što renomiranijim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navođenje radova u štampi („in press“), radova

manuscript use the same style, for the separation and the display of content use only capital letters and / or numbering without using styles such as "Bold", "Underline", "Italic". Stick to the rules of typing, after the punctuation mark leave a space, and for larger gaps use the tab. In the tables use only use the web ("grid") without the use of punctuated, full or double lines. Images (photos and charts) are prepared in the appropriate applicative software (e.g. MS Office Excel, or Adobe Photoshop), in black and white versions ("grayscale"), resolution of 300 dpi and converted to JPG, TIFF or BMP.

Manuscript structure. Submitted manuscript should be prepared and structured according to the recommendations of International Committee of Medical Journal Editors ("Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals") taking into account the latest version of the instructions published on the website www.icmje.org. The general structure of the original manuscripts consists of the following components: title page, abstract, introduction, material/subjects/patients and methods, results, discussion, statements about the conflict of interest with or without a statement of acknowledgment, list of abbreviations, bibliography, tables, figure legends and figures. The structure of the other papers is tailored to the type of content. The maximum total volume of manuscripts should be approximately as follows: the original work of 12-15 pages, review article 15-20 pages, professional papers 10-12 pages, the work history of medicine from 8-10 pages, previous statements 6-8 pages, reports and news 2-4 pages, book reviews and letters to the editor 1-2 pages.

TITLE PAGE. Home page contains the title of the paper, author names, institutions of the authors, contact address for correspondence author, a short title, word count, a number of tables and images.

ABSTRACT. Abstract should be structured (objective, method, results and conclusion), contains up to 250 words and at least 3-5 keywords according to the MESH headings. For the manuscripts written in Serbian language title page and abstract should be submitted also in English. Foreign authors submit a whole manuscript in English language only.

INTRODUCTION. In the introduction of the original papers indicate the importance of the problems that are examined, the theoretical foundations on which the research and study goals are based.

MATERIAL/SUBJECTS/PATIENTS AND METHODS. In subjects/patients and methods / materials and methods describe the general design of the research, place and time of the research, study population / sample, ways of objectively tracked outcomes and technical information, ethical aspects and statistical analysis. of the research. Indicate the most important characteristics of the study population or sample, submit accurate and detailed information with the measures of the central tendency (arithmetic mean, mode, median) and variability (standard deviation, standard error, confidence interval), according to their type and nature. In the results do not repeat information already presented in the attachments (tables and figures).

DISCUSSION. In the discussion part present the most important conclusions of the study in the light of previous findings, indicate possible methodological and other limitations and give a final conclusion, taking into account a narrower and broader scientific framework.

REFERENCES. The type and number of references are adapted to the type and structure of the manuscript. Generally, you should use the smallest possible number of citations and give priority to works published in extenso, preferably in the most ranked,

publikovanih u sažetoj formi („abstracts“), nepublikovane rezultate („unpublished observations“), informacije ličnih kontakata („personal communication“). U tekstu, literatura se citira arapskim brojevima u superskriptu, iza znaka interpunkcije, prema redosledu pojavljivanja. U spisku literature reference se označavaju odgovarajućim brojevima i sortiraju u rastućem redosledu. Navodi se do šest autora a ukoliko ih je više onda se navode prva tri uz dodatak „et al.“ ili „i ost.“. Reference se navode na srpskom ili engleskom jeziku, a u ostalim slučajevima (sem citata na grčkom i latinskom) naslovi se prevode na engleski, sa naznakom izvornog jezika u uglastoj zagradi. Nazive časopisa navoditi u skraćenoj formi prema PUBMED bazi podataka. Literaturu navoditi na osnovu sledećih primera:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

Za ostale tipove referenci konsultovati skorašnje sveske PONS Medicinskog časopisa ili odgovarajuće preporuke Nacionalne biblioteke za medicinu (NLM).

PRILOZI. Tabele i slike citirati u tekstu na odgovarajućem mestu u zagradi i podneti ih i numerisati na odgovarajući način arapskim brojevima, prema redosledu pojavljivanja. Iznad tabele postaviti naslov a ispod dodatne informacije korišćenjem simbola po sledećem redosledu: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legende za slike treba da se dostave na posebnoj stranici. Za mere treba da se koristi Međunarodni sistem jedinica ("International System of Units"-SI) a u posebnim slučajevima alternativne jedinice shodno naučnoj disciplini i oblasti.

REPRINT. Korespondirajući autor besplatno dobija 10 primera reprintsa publikovanog rada. U ostalim slučajevima, autori i druga zainteresovana lica treba da kontaktiraju izdavača putem adrese uredništva.

NAPOMENE. Nosilac svih autorskih prava publikovanih sadržaja u časopisu je vlasnik i izdavač, Visoka medicinska škola strukovnih studija Čuprija. Uz citiranje izvora, dozvoljeno je nekomercijalno korišćenje publikovanih sadržaja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleđa. Komercijalna upotreba sadržaja časopisa radi ostvarivanja profita na tržištu zahteva obavezno prethodno pismeno odobrenje vlasnika i izdavača. Odgovornost za tačnost prezentovanih informacija i originalnost autorskih sadržaja u sopstvenim radovima snose sami autori. Vlasnik, izdavači i saradnici "PONS" Medicinskog časopisa odriču svaku odgovornost za bilo kakvu štetu koja može da nastane korišćenjem bilo koje informacije objavljene u časopisu. Časopis podržava pun, otvoreni pristup naučnim informacijama. Podnošenje rukopisa i publikovanje prihvaćenih radova se ne naplaćuje autorima. Sadržaj objavljenih svezaka dostupnih u elektronskoj formi na zvaničnoj internet stranici časopisa je dostupan u celini za slobodno, besplatno preuzimanje.

"PONS" Medicinski časopis ne objavljuje rukopise koji sadrže materijal koji je već bio objavljivan na drugom mestu, izuzev ako je u pitanju sekundarna publikacija (uz pisanu dozvolu nosioca autorskih prava originalne publikacije) ili sažetak rada prezentovanog na naučnom ili stručnom skupu; u oba slučaja forma i citat prethodne publikacije moraju biti navedeni u fusnoti rukopisa.

reviewed journals. Books, monographs and Internet-published contents use in exceptional cases. If it is not necessary, avoid specifying the works in press, papers published in very concisely ("abstracts"), unpublished results (unpublished observations), personal contact information ("personal communication"). In the text, literature is cited in Arab numerals in superscript, after punctuation marks, in order of appearance. In the bibliography list, the references are marked with appropriate numbers and sorted in ascending order. Cite up to six authors and if there are more of them the first three are placed with the addition of "et al." or "i ost.". References are listed in Serbian or English, and in other cases (except for quotations in Greek and Latin) titles are translated into English, indicating the original language in square brackets. Cite names of journals in the shortened form according to the PUBMED database. References lead to the following examples:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

For other types of references, consult recent issue of PONS

Medical Journal or the relevant recommendations of the National Library of Medicine (NLM).

ATTACHMENTS. Tables and figures should be cited in the text in appropriate place in brackets and apply them appropriately numbered in Arabic numbers, in order of appearance. Above a table place a title and below an additional information using the symbols in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legends of the images should be submitted at a separate page. The measures should be used for the International System of Units (International System of Units-SI) in special cases, alternative units according to scientific discipline and field.

REPRINT. Corresponding authors receives 10 free reprints copies of the published work. In other cases, authors and other interested parties should contact the publisher via the editorial office.

ADDITIONAL NOTES. The holder of all copyrights of published content in the journal is the owner and publisher, College of Applied Health Sciences Čuprija, Čuprija, Serbia. With the citation of sources, non-commercial fair use for scientific and technical purposes is allowed: education, research, criticism and review. Commercial use of the journal's content to make a profit on the market requires the prior written approval of the owner and publisher. Responsibility for the accuracy of the presented information and original copyright content in their own works bear the authors themselves. The owner, publishers and associates of PONS Medical Journal disclaim any responsibility for any damage that may occur using any information published in the journal. The journal supports a full, open access to scientific information. Submission of manuscripts and publication of accepted works are free of charge for authors. The content of published issues available in electronic form on the official internet site of the journal is available in its entirety for download, free of charge.

PONS Medical Journal does not publish papers containing material that has been published elsewhere except as a secondary publication (with written permission of the copyright holder of original publication) or the abstract of the study which was presented during scientific or professional conference; in both cases, the previous publication form and citation must be disclosed in a paper footnote.

CIP - Каталогизacija y publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

61

PONS : medicinski časopis = medical journal / glavni urednik
Dragutin Arsić. - God. 1, br. 0 (3. jun 2004)- . - Kruševac :
Akademija vaspitačko-medicinskih strukovnih studija ; Čuprija :
Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" : Srpsko lekarsko društvo
Podružnica Čuprija ; Kragujevac : Društvo za neuronauke "Sozercanje
iz Šumadije", 2004- (Čuprija : Dizajn studio RP). - 30 cm

Polugodišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku. - Drugo izdanje na
drugom medijumu: Pons (Čuprija. Online) = ISSN 2406-1352
ISSN 1820-2411 = Pons (Čuprija)
COBISS.SR-ID 115713804



MEDICINSKI ČASOPIS
PONS
MEDICAL JOURNAL

WWW.PONSJOURNAL.INFO