

**UDRUŽENJE DOKTORA PORODIČNE MEDICINE REPUBLIKE SRPSKE**

**Kosana Stanetić**

**Zaim Jatić**

**Verica Petrović**

**Suzana Savić**

**Olivera Batić-Mujanović**

**Larisa Gavran**

# **ČESTI IZAZOVI U PRAKSI PORODIČNOG LJEKARA**



**Banja Luka, 2020.**

**Izdavač:**  
Udruženje doktora porodične Republike Srpske

**Za izdavača:**  
Prim. dr sc.med. Draško Kuprešak

**Urednik:**  
Prof. dr sc. med. Kosana Stanetić

**Autori:**

Prof. dr Kosana Stanetić, vanredni profesor na Katedri za porodičnu medicinu,  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Prof. dr Zaim Jatić, vanredni profesor na Katedri za porodičnu/obiteljsku  
medicinu,  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Sarajevu

Doc. dr Verica Petrović, docent na Katedri za porodičnu medicinu,  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Doc. dr Suzana Savić, docent na Katedri za porodičnu medicinu,  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Prof. dr Olivera Batić-Mujanović, redovni profesor na Katedri za porodičnu  
medicinu,  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Tuzli

Prof. dr Larisa Gavran, vanredni profesor na Katedri za porodičnu medicinu,  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Zenici

**Lektor:**  
Dr Mijana Kuburić Macura

**Recenzenti:**  
Prof. dr Tamara Preradović Kovačević  
Dr sc. med. Draško Kuprešak

**Tehničko uređenje i štampa:**  
MAKOPRINT Štamparija

**Za štampariju:** MAKOPRINT DOO

**Tiraž:** 100

---

# Sadržaj

UVODNA RIJEČ.....	08
IZVODI IZ RECENZIJA.....	09
1. HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA – GOLD SMJERNICE 2020.	11
1.1. Uvod .....	11
1.2. Definicija .....	11
1.3. Šta uzrokuje HOBP? .....	11
1.4. Postavljanje dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća .....	13
1.4.1. Plućni volumeni i kapaciteti.....	13
1.4.2. Oksimetrija i mjerjenje gasnih analiza .....	14
1.4.3. Test opterećenja i procjena fizičke aktivnosti .....	14
1.4.4. Uloga spirometrije .....	14
1.5. Diferencijalna dijagnoza .....	15
1.6. Klasifikacija hronične opstruktivne bolesti pluća.....	16
1.7. Farmakološka terapija stabilne hronične opstruktivne bolesti pluća	18
1.7.1. Beta <sub>2</sub> agonisti.....	18
1.7.2. Antimuskarinski lijekovi .....	19
1.7.3. Metilksantini.....	19
1.7.4. Kombinovana bronhodilatatorna terapija .....	19
1.7.5. Inhalatori kortikosteroidi .....	21
1.7.6. Trojna inhalatorna terapija .....	23
1.7.7. Oralni kortikosteroidi .....	23
1.7.8. Inhibitori fosfodiesteraze-4 (PDE-4 inhibitors) .....	23
1.7.9. Mukolitici .....	24
1.8. Menadžment stabilnog HOBP-a .....	24
1.9. Tretman stabilnog HOBP-a: farmakološka terapija .....	25
1.10. Terapija stabilnog HOBP-a: nefarmakološka terapija .....	29
1.11. Egzacerbacije .....	31
1.12. Hronična opstruktivna bolest pluća i komorbiditeti .....	33

1.13. Prevencija i terapija održavanja hronične opstruktivne bolesti pluća .....	34
1.14. Literatura .....	35
2. SINDROM PREKLAPANJA ASTME I HOBP-A .....	39
2.1. Uvod .....	39
2.2. Dijagnoza ACO-a .....	40
2.2.1. Astma .....	40
2.2.2. HOBP .....	40
2.2.3. ACO (astma + HOBP).....	40
2.3. Temeljita anamneza.....	42
2.4. Fizikalni pregled.....	46
2.5. Mjerjenje plućnih fukcija .....	46
2.6. Terapija astme, HOBP-a i ACO-a .....	47
2.7. Upućivanje specijalisti .....	47
2.8. Literatura .....	50
3. SRČANA INSUFICIJENCIJA .....	51
3.1. Definicija .....	51
3.2. Epidemiologija .....	51
3.3. Etiologija .....	52
3.4. Klinička slika i klasifikacija.....	54
3.5. Dijagnostičke procedure .....	57
3.5.1. EKG .....	58
3.5.2. Radiološke pretrage.....	58
3.5.3. Laboratorijske pretrage .....	58
3.5.4. Ehokardiografija .....	59
3.6. Kada uputiti pacijenta specijalisti .....	61
3.7. Liječenje .....	61
3.8. Literatura .....	64
4. DIJABETES MELITUS.....	66
4.1. Definicija .....	66
4.2. Epidemiologija .....	66

4.3. Etiologija .....	67
4.4. Klasifikacija .....	68
4.5. Dijagnoza .....	69
4.6. Program prevencije dijabetesa .....	72
4.7. Sveobuhvatna medicinska evaluacija i procjena komorbiditeta .....	73
4.8. Edukacija u dijabetesu .....	73
4.9. Zdrava ishrana .....	75
4.10. Fizička aktivnost.....	76
4.11. Ciljne vrijednosti HbA1c i glikemije .....	77
4.12. Farmakološka terapija .....	78
4.13. Komplikacije dijabetesa .....	81
4.13.1. Mikrovaskularne komplikacije .....	81
4.13.2. Makrovaskularne komplikacije .....	83
4.14. Menadžment kardiovaskularnih bolesti u tipu 2 dijabetesa.....	84
4.15. Stariji bolesnici sa tipom 2 dijabetesa .....	87
4.16. Literatura .....	89
5. PRIKAZI PACIJENATA U PRAKSI PORODIČNOG LJEKARA .....	94
5.1. Prikaz pacijenta sa preklapanjem astma–HOPB (ACO) .....	94
5.1.1. Anamneza.....	94
5.1.2. Fizikalni pregled.....	94
5.1.3. Dijagnostičke pretrage.....	95
5.1.3.1. Spirometrija.....	96
5.1.3.2. Rendgen pluća .....	98
5.1.3.3. Laboratorijski testovi .....	98
5.1.4. Dijagnoza preklapanja astma–HOPB (ACO) .....	98
5.1.5. Inicijalni tretman ACO .....	101
5.1.5.1. Prestanak pušenja .....	101
5.1.5.2. Vakcinacija .....	102
5.1.5.3. Edukacija i self-menadžment.....	102
5.1.6. Kontrolni pregled.....	102
5.1.7. Zaključak.....	103

5.2. Prikaz pacijenta sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP).....	104
5.2.1. Anamneza .....	104
5.2.2. Fizikalni pregled .....	105
5.2.3. Dijagnoza i inicijalna procjena HOBP-a .....	105
5.2.3.1. Ključni indikatori za razmatranje dijagnoze HOBP-a .....	105
5.2.3.2. Diferencijalna dijagnoza HOBP-a .....	106
5.2.3.3. Dijagnostičke pretrage .....	106
5.2.3.3.1. Spirometrija .....	106
5.2.3.3.2. Rendgen pluća .....	107
5.2.3.3.3. Laboratorijski testovi .....	107
5.2.4. Farmakološki tretman HOBP-a .....	107
5.2.5. Nefarmakološki tretman HOBP-a .....	108
5.2.6. Kontrolni pregled .....	108
5.2.7. Literatura .....	109
5.3. Prikaz pacijenta sa srčanom insuficijencijom.....	110
5.3.1. Anamneza .....	110
5.3.2. Fizikalni pregled .....	111
5.3.3. Elektrokardiogram .....	111
5.3.4. Dijagnoza i klasifikacija srčane insuficijencije .....	112
5.3.4.1. Dijagnostičke pretrage .....	113
5.3.5. Farmakološki i nefarmakološki tretman srčane insuficijencije .....	115
5.3.6. Kontrolni pregled .....	117
5.3.7. Inhibitor angiotenzinskih receptora i enzima neprilizina (ARNI) ..	117
5.3.7.1. FortiHFy program .....	120
5.3.8. Literatura .....	120
6. LIJEČENJE DIJABETES MELITUSA TIPA 2 U PORODIČNOJ/OBITELJSKOJ MEDICINI – PRIKAZI SLUČAJEVA .....	123
6.1. Uvod .....	123
6.2. Uloga inkretina u fiziološkoj regulaciji postprandijalne sekrecije inzulina .....	123
6.3. Uticaj inhibitora dipeptidil peptidaze-4 na nastanak	

kardiovaskularnih događaja.....	124
6.4. Zašto uključiti vildagliptin u liječenje šećerne bolesti tipa 2?.....	125
6.5. Prikaz slučaja 1 (pacijent na terapiji vildagliptinom kao prvom opcijom) .....	126
6.5.1. Fizikalni pregled.....	126
6.5.2. Plan tretmana.....	126
6.5.3. Ishod liječenja.....	126
6.5.4. Vildagliptin u monoterapiji liječenja DMT2 .....	127
6.5.5. Zaključak.....	128
6.6. Prikaz slučaja 2 (pacijent na kombinaciji vildagliptin/metformin) ...	128
6.6.1. Fizikalni pregled.....	129
6.6.2. Plan tretmana.....	129
6.6.3. Ishod liječenja.....	129
6.6.4. Zašto dodati vildagliptin na metformin?.....	129
6.6.5. Zaključak.....	135
6.7. Prikaz slučaja 3 (pacijent na kombinaciji vildagliptin uz inzulin).....	136
6.7.1. Fizikalni pregled.....	136
6.7.2. Plan tretmana.....	136
6.7.3. Ishod liječenja.....	137
6.7.4. Upotreba vildagliptina sa inzulinom .....	137
6.7.5. Zaključak.....	139
6.8. Literatura .....	140
SPISAK SKRAĆENICA .....	144

---

## RIJEČ UREDNIKA

Pacijenti sa hroničnim nezaraznim bolestima čine najveći broj pacijenata koji se javljaju u ambulante porodične medicine. Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), sindrom preklapanja astme i HOBP-a, srčana insuficijencija i dijabetes melitus tip 2 su česti zdravstveni problemi kojima se bave porodični doktori.

HOBP se po morbiditetu i mortalitetu nalazi se među četiri najčešće hronične nezarazne bolesti u svijetu. Uloga porodičnog doktora je u ranom prepoznavanju pacijenata u riziku, ranom upućivanju na dijagnostičke procedure u cilju blagovremenog postavljanja dijagnoze bolesti, praćenju pacijenata sa već postavljenom dijagnozom, liječenju egzacerbacija blagog ili umjerenog stepena, kao i radu na prevenciji obolijevanja od HOBP-a.

Sindrom preklapanja astme i HOBP-a (ACO) predstavlja poseban izazov za ljekare, s obzirom na to da se u praksi viđaju pacijenti koji istovremeno imaju simptome astme i HOBP-a. Kako se liječenje ove dvije bolesti razlikuje, veoma je važno identifikovati pacijente sa sindromom ACO, u cilju adekvatnog izbora farmakološkog tretmana, koji će smanjiti rizik od napredovanja bolesti i pogoršanja.

Prevalencija srčane insuficijencije kod odraslih osoba u razvijenim zemljama kreće se između 1% i 2%, a raste sa životnom dobi. Iako je proces dijagnostikovanja i izbora terapije kod ovih bolesnika u domenu specijaliste kardiologa, porodični doktori imaju važnu ulogu u ranom postavljanju sumnje na ovu bolest, blagovremenom upućivanju na dijagnostičke procedure i praćenju pacijenata sa postavljenom dijagnozom.

Dijabetes tip 2 zauzima pandemijske razmjere u cijelom svijetu, ali i u našoj zemlji. Porodični doktori postavljaju dijagnozu ove bolesti i propisuju samostalno dio farmakološke terapije. Savjetovanje oboljelih o adekvatnoj ishrani, fizičkoj aktivnosti, te rano prepoznavanje komplikacija dijabetesa od velikog su značaja za kompletan tretman ovih pacijenata.

U ovoj publikaciji su tekstovi napisani prema najnovijim smjernicama. Iako je većina dijagnostike i liječenja ovih bolesti u domenu specijalista drugih grana medicine, porodični doktori imaju značajnu ulogu u određenim segmentima dijagnostike, liječenja, praćenja bolesnika i prevencije. O ulozi porodičnog doktora u zbrinjavanju ovih bolesnika govore prikazi slučajeva iz kliničke prakse, koji su važan dio ove publikacije.

S obzirom na aktuelnost tema, učestalost pacijenata oboljelih od ovih bolesti u svakodnevnoj praksi porodičnog doktora, kao i korišćenje najnovijih preporuka, ova publikacija se preporučuje porodičnim doktorima, specijalizantima porodične medicine i drugim zdravstvenim profesionalcima koji se bave ovom problematikom.

UREDNIK  
Prof. dr Kosana Stanetić

---

## **IZVODI IZ RECENZIJA**

Navedena publikacija na veoma pregledan način prikazuje najsavremenije stavove u pogledu dijagnostike i liječenja hronične opstruktivne bolesti pluća, astme, srčane insuficijencije i dijabetes melitusa.

Hronična respiratorna bolest, posebno iz ugla sindroma preklapanja HOBP-a i astme, danas predstavlja veliki izazov za pravilnu dijagnostiku a samim time i terapiju imajući u vidu činjenicu da smo suočeni sa pandemijom COVID-19 koja ovu populaciju pacijenata čini posebno osjetljivom kako za pogoršanje osnovne bolesti tako i za nastanak komplikacija i smrtni ishod.

Drugi dio publikacije se odnosi na srčanu insuficijenciju i dijabetes melitus, kroz dva poglavlja koja se međusobno isprepliću posebno u sferi pacijenata sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom (HFpEF). Publikacija sugerije savremen dijagnostički i terapijski protokol kao i način praćenja pacijenata od strane porodičnog ljekara kojima je uključena najsavremenija terapija. Od izuzetnog je značaja uloga porodičnog ljekara u praćenju ovih pacijenata imajući u vidu brojne komorbiditete i potrebu za drugim kako dijagnostičkim tako i terapijskim procedurama koje nekada zahtijevaju privremene promjene terapije, prilagođavanja doze i češće kontrole laboratorijskih nalaza.

Poseban značaj ove publikacije sastoji se u primjerima iz prakse kroz koje je, korak po korak, pokazana primjena dijagnostičkog i terapijskog algoritma za svako od navedenih oboljenja, najsavremenije terapije na način kako preporučuju vodeća strukovna udruženja.

Mišljenja sam da je publikacija izuzetno kvalitetno napisana, pregledno i jasno, u jezičkom i konceptualnom smislu i u potpunosti ispunjava zahtjeve stručne literature.

Prof. dr Tamara Kovačević-Preradović  
Vanredni profesor, uža naučna oblast: interna medicina/kardiologija  
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci  
Banja Luka 01.09.2020 god

\*\*\*

Savremeni način življjenja koji prepostavlja izloženost brojnim faktorima rizika kao što su nepravilna ishrana, pušenje, zagađenje i stres kao i drugi, doveli su do toga da masovne nezarazne bolesti su dominantna epidemiologija u brojnim državama a posebno u zemljama koje se nalaze u društvenoj tranziciji.

---

Hronične bolesti su ključan klinički fokus specijalista porodične medicine jer generišu oko 30% svih dnevnih posjeta timovima porodične medicine. Pravilan pristup i organizacija u radu porodičnog doktora je esencijalan u pravilnom odgovoru na taj civilizacijski izazov.

Knjiga „Česti izazovi u praksi porodičnog ljekara“ na koncizan i slojevit način sistematizuje najnovija naučna saznanja za najčešće probleme koje čine svakodnevnicu u radu specijalista porodične medicine. Na jasan i pragmatičan način upućuje praktičara na klinički put od dijagnostike do terapije u cilju unapređenja kliničkih ishoda. Obuhvata nekoliko aspekata kao što su HOBP-i nove Gold smjernice, diferencijaciju pacijenata sa problemom HOPB-a i Astme, klinički pristup u zbrinjavanju srčane insuficijencije sa savremenim terapijskim protokolima, Smjernice za dijabetes melitus kao zdravstveno ekonomski najkompleksiniju bolest sa teškim komplikacijama koje dovode do invalidnosti te prikaz slučaja kao ilustraciju u rješavanja datih problema.

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

Prim dr sc. Draško Kuprešak, specijalista porodične medicine  
Banja Luka 04.09.2020 god

---

# **1. HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA – GOLD SMJERNICE 2020.**

Prof. dr Kosana Stanetić

## **1.1. Uvod**

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) trenutno je četvrti vodeći uzrok smrtnosti u svijetu, ali se prepostavlja da će do 2020. godine biti na trećem mjestu kao uzrok smrtnosti (1). Više od tri miliona osoba umrlo je od HOBP-a u 2012. godini, što predstavlja 6% svih uzroka smrti na globalnom nivou. HOBP predstavlja važan javnozdravstveni izazov jer je to bolest koja se može prevenirati i liječiti. HOBP je važan uzrok morbiditeta i mortaliteta širom svijeta. Mnogi ljudi boluju od ove bolesti godinama i prerano umiru od same bolesti ili njenih komplikacija. Prepostavlja se da će se u narednom periodu broj oboljelih povećavati, zahvaljujući kontinuiranom izlaganju faktorima rizika i starenju populacije (2, 3).

## **1.2. Definicija**

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) jeste česta bolest, koja se može prevenirati i liječiti, a koja se karakteriše perzistentnim respiratornim simptomima i ograničenjem protoka vazduha nastalim zbog abnormalnosti u disajnim putevima i/ili alveolama, koje nastaju zbog dugotrajnog izlaganja štetnim česticama ili gasovima, kao i prisutnim faktorima rizika od strane domaćina, kao što je, na primjer, abnormalan razvoj pluća (1).

## **1.3. Šta uzrokuje HOBP?**

Pušenje je najvažniji faktor rizika za obolijevanje od HOBP-a u cijelom svijetu. Međutim, i nepušači mogu oboljeti od ove bolesti. HOBP je rezultat kompleksnog djelovanja dugotrajnog, kumulativnog izlaganja štetnim česticama i gasovima, kombinovano sa faktorima rizika od strane domaćina, koji uključuju genetsku predispoziciju, hiperreaktivnost disajnih puteva i slabiji razvoj pluća tokom djetinjstva. Faktori rizika za obolijevanje od HOBP-a uključuju sljedeće:

- pušenje – pušenje cigareta je odgovorno za visoku prevalenciju respiratornih simptoma i abnormalnosti plućne funkcije. Pušači imaju veći godišnji pad FEV<sub>1</sub> (forsirani ekspiratori volumen u prvoj sekundi) i veću stopu mortaliteta od HOBP-a u odnosu na nepušače. Ostali oblici

pušenja (cigara, lula i dr.) i pušenje marihuane takođe su faktori rizika za obolijevanje od HOBP-a, kao i pasivno pušenje „iz druge ruke“;

- unutrašnje aerozagađenje – grijanje na drva ili druga goriva – biomasu, koja se koriste za grijanje i kuhanje u loše provjetravanim domaćinstvima, može biti faktor rizika za obolijevanje od HOBP-a kod žena u zemljama u razvoju;
- izloženost faktorima rizika na radnom mjestu – izloženost organskoj ili neorganskoj prašini, hemijskim jedinjenjima i dimu potcijenjeni su faktori rizika za obolijevanje od HOBP-a;
- vanjsko aerozagađenje – ima ulogu kao faktor rizika za obolijevanje od HOBP-a, ali se procjenjuje da je efekat ovog faktora rizika izražen samo u izuzetno zagađenim sredinama;
- genetski faktori – urođeni nedostatak aminokiseline alfa-1 antitripsin (AATD) može uzrokovati emfizem u mlađem životnom dobu;
- dob i pol – starenje i ženski pol povećavaju rizik za obolijevanje od HOBP-a;
- rast i razvoj pluća – svaki faktor koji utiče na rast pluća tokom gestacije i djetinjstva (mala porođajna težina, česte respiratorne infekcije i dr.) povećavaju rizik za obolijevanje od HOBP-a u kasnjem životnom dobu;
- socijalno-ekonomski status – siromaštvo je povezano sa opstrukcijom u disajnim putevima, a nizak socijalno-ekonomski status povezan je sa povećanjem rizika za obolijevanje od HOBP-a. Međutim, nije još dovoljno jasno da li su izlaganje unutrašnjem i vanjskom aerozagađenju, život u malim prostorima, loša ishrana, infekcije ili drugi faktori rizika vezani za siromaštvo odgovorni za povećanje rizika za obolijevanje od HOBP-a ove populacije;
- astma i hiperreaktivnost disajnih puteva – astma može biti faktor rizika za razvoj ograničenja protoka vazduha kroz disajne puteve i obolijevanje od HOBP-a;
- hronični bronhitis – može povećati rizik od obolijevanja od HOBP-a, praćen ukupnim i teškim egzacerbacijama;
- infekcije – anamneza teških respiratornih infekcija u djetinjstvu može biti povezana sa oslabljenom plućnom funkcijom i učestalijim respiratornim simptomima u odrasloj životnoj dobi (4–9).

## 1.4. Postavljanje dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća

Dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća može se razmatrati kod svakog pacijenta koji ima dispneju, hronični kašalj ili produkciju sputuma, i/ili anamnezu izloženosti faktorima rizika. Spirometrijom se postavlja definitivna dijagnoza. Nalaz postbronchodilatatornog testa  $FEV_1/FVC < 0,70$  potvrđuje prisustvo kontinuiranog ograničenja protoka vazduha kroz disajne puteve kod pacijenata koji imaju odgovarajuće simptome i koji su bili izloženi faktorima rizika. Spirometrija je neinvazivni test, koji se može ponavljati, i objektivno pokazuje ograničenje protoka vazduha kroz disajne puteve. Uprkos dobroj senzitivnosti, mjerjenje protoka vazduha peak flow metrom ne može se koristiti samostalno za postavljanje dijagnoze HOBP-a zbog niske specifičnosti.

Radiografija srca i pluća nije korisna za postavljanje dijagnoze HOBP-a, ali se može koristiti za isključenje drugih dijagnoza i za potvrdu prisustva komorbiditeta, kao što su pridružene respiratorne bolesti (plućna fibroza, bronhiekstazije, bolesti pleure), skeletne bolesti (npr. kifoskolioza) ili kardiološke bolesti (npr. kardiomegalija). Radiološke promjene povezane sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća uključuju znake hiperinflacije (izravnata dijafragma, povećanje volumena retrosternalnog prostora) i hiperinflacija pluća. Kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša ne preporučuje se za rutinsku upotrebu, ali je korisna za postavljanje dijagnoze bronhiekstazija i kod pacijenata sa HOBP-om kod kojih postoji sumnja na rak pluća. Prisustvo emfizema u pojedinim dijelovima pluća može povećati rizik od obolijevanja od raka pluća. CT snimanje može biti korisno kod pacijenata koji imaju pridružene bolesti, kod pacijenata kod kojih se razmatra hirurški tretman ili kod pacijenata kod kojih se razmatra transplantacija pluća (1).

### 1.4.1. Plućni volumeni i kapaciteti

Kod pacijenata sa HOBP-om tokom vremena povećava se rezidualni volumen vazduha i razvija se hiperinflacija pluća (engl. *air trapping*). Ove promjene mogu se uočiti i pratiti pletizmografijom. Mjerenje je značajno u utvrđivanju stepena bolesti, ali nije odlučujuće za menadžment oboljelih. Mjerenje difuzijskog kapaciteta (engl. *diffusing capacity for carbon monoxide* – DLCO) daje informacije o funkcionalnom uticaju emfizema u HOBP-u i često pomaže pacijentima sa dispnejom da im se odredi stepen ograničenja protoka vazduha kroz disajne puteve.

### 1.4.2. Oksimetrija i mjerjenje gasnih analiza

Pulsna oksimetrija može se koristiti za evaluaciju pacijentove saturacije arterijske krvi kiseonikom ( $\text{SaO}_2$ ) i da se utvrdi potreba za oksigenoterapijom. Pulsna oksimetrija trebalo bi da se koristi kod svih pacijenata sa kliničkim znacima koji upućuju na povećanje otpora koje dovodi do razvoja respiratorne insuficijencije ili „desnog srca“ (*cor pulmonale*). Kod pacijenata sa  $\text{SaO}_2$  u perifernoj arterijskoj krvi  $< 92$  potrebno je uraditi i gasne analize.

### 1.4.3. Test opterećenja i procjena fizičke aktivnosti

Objektivno mjerjenje smanjenja stepena fizičke aktivnosti može se procijeniti putem samoprocjene mogućnosti dužine hodanja (šestominutni test hoda) ili putem postepenog testiranja fizičke aktivnosti u laboratoriji (sobni bicikl ili treadmill ergometrija), koje je korisno i u procjeni postojanja kardioloških dijagnoza. Mjerjenje smanjenja stepena fizičke aktivnosti jeste važan indikator u prognozi bolesti. Mogućnost fizičkog opterećenja može značajnije pasti u godini prije smrti pacijenta. Test hoda je koristan za procjenu nesposobnosti i rizika od mortaliteta, a može se koristiti i za procjenu efektivnosti plućne rehabilitacije. Najčešće korišćeni test za procjenu fizičke aktivnosti jeste šestominutni test hoda, kojim se procjenjuje mogućnost hodanja na udaljenosti od 30 metara, a koji se ne može primjenjivati za manje udaljenosti (1, 9–12).

### 1.4.4. Uloga spirometrije

Spirometrijsko testiranje ima najvažniju ulogu u postavljanju dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća, praćenju toka bolesti i donošenju terapijskih odluka. Donošenje terapijskih odluka posebno je važno kod sljedećih slučajeva: ako postoji neusaglašenost između spirometrijskog nalaza i stepena simptoma, ukoliko se razmatra mogućnost druge dijagnoze kada simptomi ne odgovaraju stepenu ograničenja protoka vazduha kroz disajne puteve ili kod donošenja odluke o nefarmakološkom tretmanu (npr. interventne procedure). Spirometrijsko testiranje može pokazati i rapidno opadanje plućne funkcije (1).

## 1.5. Diferencijalna dijagnoza

Česte bolesti koje diferencijalnodijagnostički treba izdiferencirati od HOBP-a jesu astma, kongestivna srčana insuficijencija, bronhiektažije, tuberkuloza, obliterirajući bronhiolitis, difuzni panbronhiolitis (tabela 1).

Tabela 1. Diferencijalna dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća

DIJAGNOZA	OSOBINE BOLESTI
HOBP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pojavljuje se u srednjem životnom dobu.</li> <li>Simptomi su progresivni kroz duži vremenski period.</li> <li>Anamneza pušenja ili izloženosti duvanskom dimu.</li> </ul>
ASTMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pojavljuje se rano u životu (često u djetinjstvu).</li> <li>Simptomi variraju iz dana u dan.</li> <li>Simptomi se pogoršavaju noću ili rano ujutro.</li> <li>Prisutne su alergije, rinitis i/ili ekzem.</li> <li>Pozitivna porodična anamneza astme.</li> <li>Prisutna gojaznost.</li> </ul>
KONGESTIVNA SRČANA INSUFICIJENCIJA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografija srca i pluća pokazuje dilatirano srce, pulmonalni edem.</li> <li>Testovi plućne funkcije pokazuju restriktivne promjene, a ne ograničenje protoka vazduha kroz disajne puteve.</li> </ul>
BRONHIEKTAZIJE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Velike količine purulentnog sputuma.</li> <li>Obično su povezane sa bakterijskim infekcijama.</li> <li>Radiografija srca i pluća pokazuje dilataciju bronha, zadebljanje zida bronha.</li> </ul>
TUBERKULOZA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pojavljuje se u svim životnim dobima.</li> <li>Radiografija srca i pluća pokazuje infiltrat.</li> <li>Postoji mikrobiološka potvrda bolesti.</li> <li>Visoka lokalna prevalencija tuberkuloze.</li> </ul>
OBLITERIRAJUĆI BRONHIOLITIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pojavljuje se u mlađem životnom dobu, kod nepuščača.</li> <li>Može postojati anamneza reumatoidnog artritisa ili izlaganja dimu.</li> <li>Može se vidjeti nakon transplantacije pluća ili koštane srži.</li> <li>CT u ekspiraciji pokazuje hipodezna područja.</li> </ul>
DIFUZNI PANBRONHIOLITIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Predominantno se javlja kod pacijenata azijskog porijekla.</li> <li>Većina pacijenata su muškarci, nepuščači.</li> <li>Skoro svi pacijenti imaju hronični sinuzitis.</li> <li>Radiografija srca i pluća i CT pokazuju difuzne male centrolobularne opacitacije i hiperinflaciju.</li> </ul>

## Procjena

Cilj procjene pacijenata oboljelih od HOBP-a je da se dokaže postojanje opstruktivnog poremećaja ventilacije, da se odredi stepen ograničenja protoka vazduha kroz disajne puteve i uticaj ovog ograničenja na pacijentov zdravstveni status, kao i da se procijeni rizik od narednih događaja (npr. egzacerbacija, hospitalizacija ili smrti). Da bi se postigao ovaj cilj, procjena pacijenta sa HOBP-om mora obuhvatiti sljedeće:

- potvrdu opstrukcije putem spirometrijskih nalaza,
- trenutno stanje pacijentovih simptoma,
- anamnezu umjerenih i teških egzacerbacija,
- prisustvo komorbiditeta (1).

## 1.6. Klasifikacija hronične opstruktivne bolesti pluća

Klasifikacija težine bolesti u odnosu na ograničenje protoka vazduha kroz disajne puteve koristi specifične spirometrijske testove koji pojednostavljaju klasifikovanje bolesti. Spirometrijsko testiranje treba uraditi svim pacijentima u cilju postavljanja dijagnoze bolesti, a stepen opstrukcije jedan je od parametara za uvođenje farmakološke terapije (tabela 2).

Tabela 2. Klasifikacija stepena ograničenja protoka vazduha u HOBP-u (bazirana na postbronchodilatatornom FEV<sub>1</sub>)

Kod pacijenata sa FEV1/FVC < 0,70		
GOLD 1	Blaga	FEV <sub>1</sub> ≥ 80% od očekivane vrijednosti
GOLD 2	Umjerena	50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80% od očekivane vrijednosti
GOLD 3	Teška	30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50% od očekivane vrijednosti
GOLD 4	Veoma teška	FEV <sub>1</sub> < 30% od očekivane vrijednosti

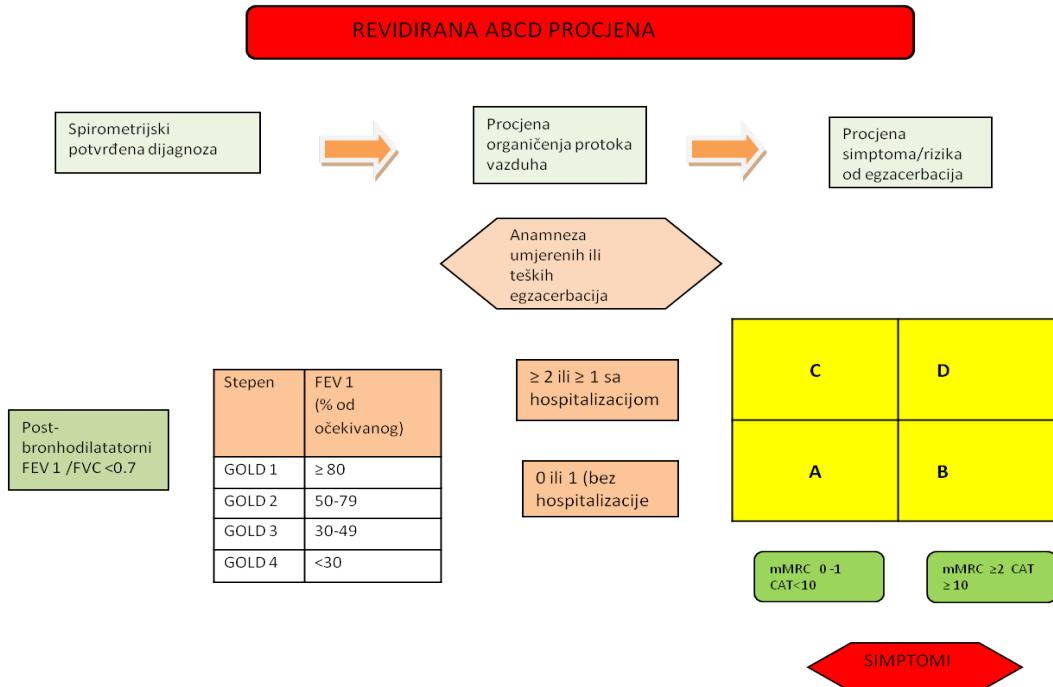
## Procjena simptoma

Za sveobuhvatnu procjenu simptoma, kod pacijenata oboljelih od hronične opstruktivne bolesti pluća, koriste se dva upitnika: mMRC (engl. *Modified British Medical Research*) (13) i CAT (engl. *COPD Assessment Test*) (14) (tabela 3).

Tabela 3. mMRS i CAT test

<b>Modifikovana MRC skala dispneje</b>		
mMRC stepen 0	Imam gušenje samo pri većem naporu.	<input type="checkbox"/>
mMRC stepen 1	Imam gušenje kada se žurim po ravnom ili se penjem uz blagu uzbrdicu.	<input type="checkbox"/>
mMRC stepen 2	Hodam sporije od vršnjaka zbog nedostatka daha, ili moram da stanem da udahjem vazduh kada hodam vlastitim ritmom.	<input type="checkbox"/>
mMRC stepen 3	Ostajem bez daha i moram stati nakon 100 metara ili nakon nekoliko minuta hoda.	<input type="checkbox"/>
mMRC stepen 4	Ne mogu izaći iz kuće zbog gušenja ili imam gušenje prilikom oblačenja i svlačenja.	<input type="checkbox"/>
<b>CAT upitnik</b>		
Nikada ne kašljem.	(1) (2) (3) (4) (5)	Stalno kašljem.
Nemam sekreta u plućima.	(1) (2) (3) (4) (5)	Moja pluća su puna sekreta.
Nemam stezanja u grudima.	(1) (2) (3) (4) (5)	Osjećam jako stezanje u grudnom košu.
Kada se penjem stepenicama ili uz brdo ne nedostaje mi vazduha.	(1) (2) (3) (4) (5)	Kada se penjem stepenicama ili uz brdo jako mi nedostaje vazduha.
Nisam ograničen/-a u obavljanju bilo koje kućne aktivnosti.	(1) (2) (3) (4) (5)	Jako sam ograničen/-a u obavljanju kućnih aktivnosti.
Osjećam se sigurno kad izlazim iz kuće bez obzira na moju plućnu bolest.	(1) (2) (3) (4) (5)	Ne osjećam se sigurno kad izlazim iz kuće zbog moje plućne bolesti.
Čvrsto spavam.	(1) (2) (3) (4) (5)	Ne spavam čvrsto zbog moje plućne bolesti.
Imam mnogo energije.	(1) (2) (3) (4) (5)	Uopšte nemam energije.
Ukupan skor		

Prema GOLD (engl. *The global initiative for chronic obstructive lung disease*) iz 2020. godine, hronična opstruktivna bolest pluća klasificuje se u četiri grupe pacijenata, i to: grupa A (nizak rizik, malo simptoma), grupa B (nizak rizik, mnogo simptoma), grupa C (visok rizik, malo simptoma) i grupa D (visok rizik, mnogo simptoma). Parametri na osnovu kojih se vrši klasifikacija bolesnika jesu prisustvo simptoma, mjereno mMRC skalom i CAT upitnikom, i prisustvo egzacerbacije u proteklih godinu dana (grafikon 1).



Grafikon 1. Revidirana ABCD procjena hronične opstruktivne bolesti pluća

## 1.7. Farmakološka terapija stabilne hronične opstruktivne bolesti pluća

Farmakološka terapija hronične opstruktivne bolesti pluća koristi se u cilju smanjenja simptoma, redukcije učestalosti i težine egzacerbacija, unapređenja tolerancije na fizički napor i poboljšanja zdravstvenog stanja pacijenata. Trenutno nema kliničkih dokaza koji bi potvrdili da postojeći lijekovi, tokom dugotrajne upotrebe, utiču na smanjenje plućne funkcije.

Bronhodilatatori su lijekovi koji povećavaju FEV<sub>1</sub> i/ili mijenjaju druge spirometrijske parametre. Bronhodilatatori se za liječenje HOBP-a koriste kontinuirano u cilju prevencije ili smanjenja simptoma. Ne preporučuje se da se kratkodjelujući bronhodilatatori koriste kontinuirano, već samo po potrebi.

### 1.7.1. Beta<sub>2</sub> agonisti

Osnovni način djelovanja beta<sub>2</sub> agonista jeste da relaksiraju glatku muskulaturu bronha stimulišući beta<sub>2</sub> adrenergičke receptore, koji povećavaju cikličku AMP (adenozin monofosfat) i djeluju antagonistički na bronhopstrukciju.

U terapiji HOBP-a koriste se kratkodjelujući beta<sub>2</sub> agonisti (short-acting beta<sub>2</sub> agonists – SABA) i dugodjelujući beta<sub>2</sub> agonisti (long-acting beta<sub>2</sub> agonists – LABA). Kratkodjelujući beta<sub>2</sub> agonisti ostvaruju svoje bronchodilatatorno djelovanje tokom 4–6 sati, dok dugodjelujući preparati ostvaruju djelovanje tokom 12 sati i duže. Najvažniji neželjeni efekti ovih lijekova su tahikardija, poremećaji srčanog ritma kod osjetljivih pacijenata i tremor (15).

### 1.7.2. Antimuskarinski lijekovi

Antimuskarinski lijekovi blokiraju bronhokonstriktivno djelovanje acetilholina preko M<sub>3</sub> receptora i na taj način ostvaruju bronchodilatatorno djelovanje. U praksi se koriste kratkodjelujući antimuskarinski lijekovi (*short-acting antimuscarinics antagonists* – SAMAs), kao npr. ipatropijum bromid i oksitropijum bromid i dugodjelujući antimuskarinski lijekovi (*long-acting antimuscarinics antagonists* – LAMAs), kao npr. tiotropijum bromid, glikopironijum bromid, koji imaju produženo djelovanje preko M<sub>3</sub> muskarinskih receptora.

Sistemskim pregledom randomizovanih kontrolisanih studija utvrđeno je da ipatropijum bromid, kratkodjelujući antimuskarinski antagonist, samostalo ostvaruje malu korist u odnosu na kratkodjelujuće beta<sub>2</sub> agoniste, posmatrajući plućnu funkciju, zdravstveni status i potrebu za oralnim kortikosteroidima. Dugodjelujući antimuskarinski antagonisti smanjuju simptome, poboljšavaju zdravstveni status pacijenata, poboljšavaju efekte rehabilitacije i smanjuju broj egzacerbacija i hospitalizacija. Inhalatori antimuskarinski antagonisti se veoma malo apsorbuju, što ograničava sistemske neželjene efekte u odnosu na atropin. Najčešći neželjeni efekat ovih lijekova su suva usta (16–18).

### 1.7.3. Metilksantini

Teofilin je najčešće korišćeni metilksantin, koji se metaboliše preko citochroma P450. Postoje dokazi o umjerenom bronchodilatatornom djelovanju ovog lijeka u odnosu na placebo kod pacijenata sa stabilnim HOBP-om. Kao dodatak salmeterolu, ostvaruje značajno poboljšanje FEV<sub>1</sub> i smanjenje dispneje nego kada se salmeterol primjenjuje samostalno. Toksičnost teofilina zavisi od doze lijeka, a teofilin ostvaruje svoje najbolje efekte kada se daje u dozi koja je blizu toksične doze od 5 mg/kg/tt (1).

### 1.7.4. Kombinovana bronchodilatatorna terapija

Kombinacija bronchodilatatora sa različitim mehanizmima i dužinom djelovanja može povećati stepen bronchodilatacije sa manjim rizikom od neželjenih

djelovanja u odnosu na povećanje doze jednog pojedinačnog lijeka. Kombinacija SABA i SAMA ima daleko bolji efekat ako se daju zajedno u odnosu na pojedinačno korišćenje svakog lijeka, jer povećavaju vrijednosti FEV<sub>1</sub> i smanjuju simptome. Kombinacije LABA i LAMA imaju bolji efekat na poboljšanje plućne funkcije u odnosu na placebo. Brojne studije su dokazale da je kombinacija lijekova iz grupe LAMA/LABA pokazala značajne efekte u smanjenju broja egzacerbacija (19, 20). Tako je studija SHINE dokazala da je kombinacija dva bronhodilatatora iz grupe LAMA i LABA (QVA 149 – indacaterol/glikopirinijum) superiorna, dajući dobre kliničke rezultate, u odnosu na pacijente koji su tokom studije dobijali placebo ili monoterapiju jednim bronhodilatatorom (tiotropijum). Fiksna kombinacija QVA 149 se pokazala kao sigurna, a pacijenti su dobro podnosili ovu terapiju (21). Studija ILLUMINATE je dokazala da je dvojna terapija fiksnom kombinacijom dva bronhodilatatora QVA 149 (indakaterol/glikopironijum, 110/50 µg), koja se koristi jednom dnevno, superiorna u odnosu na liječenje kombinacijom lijekova salmeterol/flutikazon dva puta dnevno, u pogledu smanjenja simptoma i poboljšanja plućne funkcije. Korišćenje lijeka jednom dnevno poboljšava komplijansu prilikom korišćenja terapije (22).

<b>BRONHODILATATORI U STABILNOM HOBP-U</b>
Inhalatori bronhodilatatori imaju centralno mjesto u smanjenju simptoma i koriste se kontinuirano da preveniraju i smanje simptome (nivo dokaza A).
Kontinuirana ili „po potrebi“ upotreba SABA ili SAMA poboljšava FEV <sub>1</sub> i smanjuje simptome (nivo dokaza A).
Kombinacija SAMA i SABA ima bolji efekat na poboljšanje FEV <sub>1</sub> i smanjenje simptoma u odnosu na to da se svaki lijek koristi pojedinačno (nivo dokaza A).
LABA i LAMA značajno poboljšavaju plućnu funkciju, smanjuju dispneju, poboljšavaju zdravstveno stanje i smanjuju broj egzacerbacija (nivo dokaza A).
LAMA ima bolji efekat na smanjenje broja egzacerbacija u odnosu na LABA (nivo dokaza A) i smanjenje hospitalizacija (nivo dokaza B).
Kombinovana terapija sa LAMA i LABA povećava FEV <sub>1</sub> i smanjuje simptome u odnosu na monoterapiju (nivo dokaza A).
Kombinovana terapija LAMA/LABA smanjuje broj egzacerbacija u poređenju sa monoterapijom (nivo dokaza B).
Tiotropijum poboljšava efekte plućne rehabilitacije i poboljšava podnošenje fizičkog napora (nivo dokaza B).
Teofilin ima mali brohdilatatori efekat u liječenju stabilne HOBP (nivo dokaza A) i ima skroman uticaj na simptome (nivo dokaza B).

### 1.7.5. Inhalatori kortikosteroidi

U liječenju stabilnog HOBP-a, kao antiinflamatorni lijekovi koriste se inhalatori kortikosteroidi (ICS) u kombinaciji sa drugim lijekovima. Studije su pokazale da redovna upotreba ICS, kao samostalna terapija, ne utiče na poboljšanje FEV<sub>1</sub> niti na mortalitet pacijenata sa HOBP-um. Studije i metaanalize koje su procjenjivale efekte ICS kao samostalne terapije nisu dokazale njihovu korist (23, 24).

## ANTIINFLAMATORNA TERAPIJA U LIJEĆENJU STABILNOG HOBP-A

### Inhalatori kortikosteroidi

- Inhalatori kortikosteroidi (ICS) u kombinaciji sa dugodjelujućim beta<sub>2</sub> agonistima (LABA) mnogo su efikasniji, u odnosu na pojedinačnu upotrebu ovih lijekova, na poboljšanje plućne funkcije i zdravstvenog statusa i smanjenje broja egzacerbacija kod pacijenata sa umjerenim do veoma teškim HOBP-om (nivo dokaza A).
- Redovna upotreba ICS povećava rizik od pneumonija, naročito kod pacijenata sa teškim oblikom bolesti (nivo dokaza A).
- Trojna inhalatorna terapija ICS/LAMA/LABA poboljšava plućnu funkciju, smanjuje simptome, poboljšava zdravstveni status i smanjuje broj egzacerbacija u odnosu na ICS/LABA, LABA/LAMA ili LAMA kao monoterapiju (nivo dokaza A).

### Oralni kortikosteroidi

- Dugotrajna upotreba oralnih kortikosteroida ima brojne neželjene efekte (nivo dokaza A), ali nema dokaza o koristi ove terapije (nivo dokaza C).

### PDE-4 inhibitori (inhibitori fosfodiesteraze 4)

Kod pacijenata sa hroničnim bronhitisom, teškim i veoma teškim HOBP-om i anamnezom egzacerbacija:

- PDE4 inhibitori poboljšavaju plućnu funkciju i smanjuju broj umjerenih i teških egzacerbacija (nivo dokaza A),
- PDE4 inhibitori poboljšavaju plućnu funkciju i smanjuju broj egzacerbacija kod pacijenata koji su na terapiji fiksnom dozom LABA/ICS (nivo dokaza A).

### Antibiotici

- Dugotrajna upotreba azitromicina i eritromicina smanjuje broj egzacerbacija tokom jedne godine (nivo dokaza A).
- Terapija azitromicinom povezana je sa povećanjem stvaranja bakterijske rezistencije (nivo dokaza A) i oštećenjem sluha (nivo dokaza B).

### Mukoregulatori i antioksidanti

Redovna upotreba mukolitika, kao što je karbocistein, smanjuje rizik od egzacerbacija u određenoj populaciji (nivo dokaza B).

### Ostali antiinflamatori liječnici

- Simvastatin nema efekte na prevenciju egzacerbacija kod pacijenata oboljelih od HOBP-a sa povećanim rizikom od egzacerbacija i bez indikacija za upotrebu statina (nivo dokaza A). Međutim, opservacione studije pokazale su da statini mogu imati pozitivan efekat na ishod bolesti kod pacijenata sa HOBP-om kod pacijenata koji koriste ove lijekove za liječenje kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti (nivo dokaza C).
- Inhibitori receptora leukotrijena još nisu ispitivani za liječenje pacijenata sa HOBP-om.

### 1.7.6. Trojna inhalatorna terapija

Trojna inhalatorna terapija, koja uključuje kombinaciju LABA + LAMA + ICS, može poboljšati plućnu funkciju i prevenirati egzacerbacije. Dodatak LAMA uz postojeću terapiju LABA/ICS poboljšava plućnu funkciju i djelimično smanjuje rizik od egzacerbacija. Dvostruko slijepa randomizovana kontrolisana studija pokazala je da korišćenje trojne terapije u jednom inhaleru ima veću kliničku korist u odnosu na terapiju tiotropijumom kod pacijenata sa simptomatskim HOBP-om, FEV<sub>1</sub> < 50% i anamnezom egzacerbacija (25), a dvostruko slijepa randomizovana kontrolisana studija pokazala je veću korist trojne inhalatorne terapije u jednom inhaleru u odnosu na dvojnu terapiju sa kombinacijom LABA/LAMA (26).

### 1.7.7. Oralni kortikosteroidi

Oralni kortikosteroidi imaju brojne neželjene efekte, koji uključuju steroidnu miopatiju koja se manifestuje mišićnom slabošću, smanjenjem funkcije i respiratornom insuficijencijom kod pacijenata sa veoma teškim HOBP-om. Sistemski kortikosteroidi preporučuju se za terapiju egzacerbacija kod hospitalizovanih pacijenata ili tokom posjeta hitnoj medicinskoj pomoći jer poboljšavaju plućnu funkciju i smanjuju stepen dispneje. Rezultati prospективnih studija o dugotrajnim efektima oralnih kortikosteroidea u liječenju stabilnog HOBP-a veoma su ograničeni. Zbog toga se oralni kortikosteroidi preporučuju za terapiju egzacerbacija, ali se ne preporučuju za svakodnevnu upotrebu zbog nedostatka dokaza o većoj koristi ovih lijekova u odnosu na neželjene efekte.

### 1.7.8. Inhibitori fosfodiesteraze-4 (PDE4 inhibitors)

Osnovni mehanizam djelovanja inhibitora fosfodiesteraze-4 jeste smanjenje inflamacije putem inhibicije intracelularne cikličke AMP (adenozin monofosfat). Roflumistat je lijek iz ove grupe koji se koristi jednom dnevno i nema direktno bronhodilatatorno djelovanje. Ovaj lijek smanjuje broj umjerenih i teških egzacerbacija kod pacijenata koji koriste sistemske kortikosteroide, kod pacijenata sa hroničnim bronhitisom, teškim i veoma teškim HOBP-om i anamnezom egzacerbacija. Ostvaruje efekte na plućnu funkciju kada se koristi kao dodatna terapija dugodjelujućim bronhodilatatorima i kod pacijenata koji nisu dobro kontrolisani korišćenjem fiksne kombinacije LABA/ICS. Roflumistat ima najveću korist kod pacijenata koji su imali hospitalizacije zbog egzacerbacije HOBP-a. Roflumistat ima više neželjenih efekata u odnosu na lijekove koji se koriste inhalatornim putem. Najčešći neželjeni efekti ovog lijeka su dijareja, mučnina, smanjenje apetita, gubitak na tjelesnoj težini, abdominalni bol, poremećaji spavanja i glavobolja. Roflumistat treba preporučivati veoma obazrivo kod pacijenata sa depresijom.

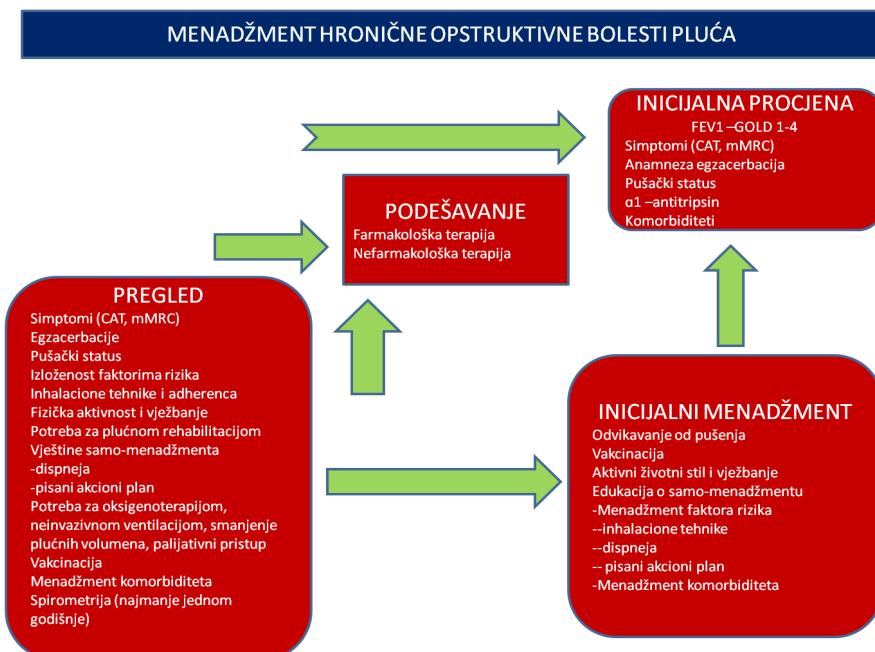
## 1.7.9. Mukolitici

Kod pacijenata sa HOBP-om koji u terapiji ne koriste inhalatorne kortikosteroide, kontinuirana terapija mukoliticima, npr. karbocisteinom ili N-acetilcisteinom, može smanjiti broj egzacerbacija i umjereni poboljšati plućnu funkciju pacijenata (1).

## 1.8. Menadžment stabilnog HOBP-a

- Strategija za liječenje pacijenata sa stabilnim HOBP-om treba da se bazira na individualnoj procjeni simptoma i riziku od egzacerbacija.
- Svi pacijenti koji puše trebalo bi da se ohrabruju da prestanu sa pušenjem, i treba im dati podršku za prestanak pušenja.
- Osnovni cilj tretmana jeste smanjenje simptoma i smanjenje rizika od egzacerbacija.
- Menadžment pacijenata sa stabilnim HOBP-om uključuje mjere farmakološkog i nefarmakološkog tretmana.

Osnovni ciljevi tretmana stabilnog HOBP-a jesu smanjenje simptoma, poboljšanje tolerancije na napor, poboljšanje zdravstvenog stanja pacijenta, smanjenje rizika od progresije bolesti, egzacerbacija i mortaliteta (grafikon 2).



Grafikon 2. Menadžment hronične opstruktivne bolesti pluća

## *Identifikacija i smanjenje izloženosti faktorima rizika*

Identifikacija i smanjenje izloženosti faktorima rizika važan je dio tretmana i prevencije HOBP-a. Pušenje cigareta je najčešći faktor rizika, koji je najlakše identifikovati. Prestanak pušenja trebalo bi preporučiti kod svih osoba koje puše. Ukupnu ličnu izloženost polutantima na radnom mjestu, dimu, prašini i gasovima, unutrašnjem i vanjskom aerozagađenju takođe bi trebalo redukovati (1).

### 1.9. Tretman stabilnog HOBP-a: farmakološka terapija

Farmakološka terapija može smanjiti simptome i rizik od teških egzacerbacija, kao i unaprijediti zdravstveni status i poboljšati toleranciju na fizički napor kod pacijenata sa HOBP-om. Većina lijekova se koristi inhalatornim putem, tako da je od izuzetne važnosti poznavanje tehnika za pravilnu inhalaciju lijekova.

#### KLJUČNE PREPORUKE ZA INHALACIJU LIJEKOVA

- Izbor uređaja za inhalaciju je individualan i zavisi od procjene, cijene lijeka, propisivača i pacijentovog izbora.
- Neophodno je prilikom propisivanja lijeka koji se koristi inhalatornim putem obezbijediti instrukcije i demonstraciju korišćenja uređaja, da bi se obezbijedilo pravilno korišćenje naprava za unos lijeka inhalatornim putem. Prilikom svake posjetе ljekaru potrebno je provjeriti da li pacijent adekvatno koristi uređaj za unos lijeka inhalatornim putem.
- Neophodno je provjeriti inhalacione tehnike prije nego što se doneše odluka da trenutna terapija zahtijeva izmjenu.

#### KLJUČNE PREPORUKE ZA KORIŠĆENJE BRONHODILATATORA

- LABA i LAMA imaju prednost u odnosu na kratkodjelujuće preparate, osim kod pacijenata sa povremenom dispnejom (nivo dokaza A) i kod pacijenata za hitno smanjenje simptoma koji su na terapiji dugodjelujućim bronhodilatatorima.
- Inicijalna terapija može se započeti jednim dugodjelujućim bronhodilatatorom ili dvojnom bronhodilatatornom terapijom, u zavisnosti od stepena bolesti. Kod pacijenata koji su na terapiji jednim bronhodilatatorom i perzistentnom dispnejom, treba razmatrati liječenje dvojnom bronhodilatatornom terapijom (nivo dokaza A).
- Inhalatori bronhodilatatori imaju prednost u odnosu na oralne (nivo dokaza A).
- Teofilin se ne preporučuje, osim ako terapija drugim bronhodilatatorima nije dostupna i pristupačna (nivo dokaza B).

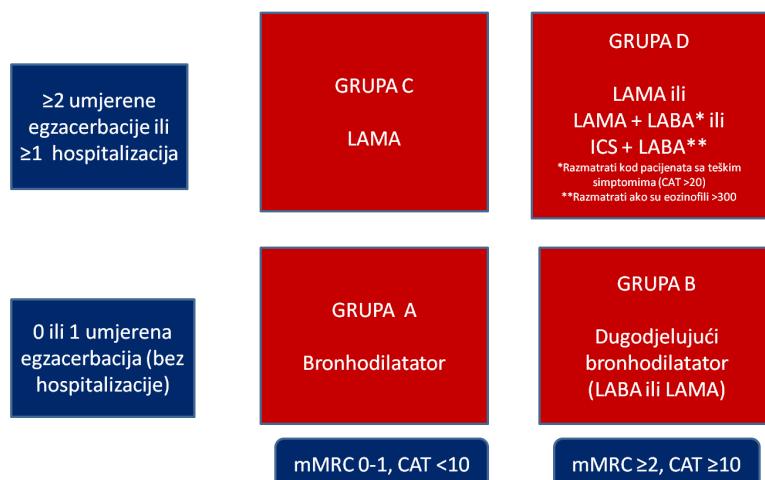
#### KLJUČNE PREPORUKE ZA KORIŠĆENJE ANTIINFLAMATORNIH LIJEKOVA

- Dugotrajna monoterapija inhalatornim kortikosteroidima se ne preporučuje (nivo dokaza A).
- Dugotrajna terapija inhalatornim kortikosteroidima može se razmatrati u kombinaciji sa LABA kod pacijenata sa anamnezom egzacerbacija uprkos odgovarajućoj terapiji dugodjelujućim bronchodilatatorima (nivo dokaza A).
- Dugotrajna terapija oralnim kortikosteroidima se ne preporučuje (nivo dokaza A).
- Kod pacijenata sa teškim i veoma teškim ograničenjem protoka vazduha kroz disajne puteve može se razmatrati dodatna terapija PDE4 inhibitorima zajedno sa dugodjelujućim bronchodilatatorima sa inhalatornim kortikosteroidima ili bez njih (nivo dokaza B).
- Preferira se, ali ne samo kod bivših pušača sa egzacerbacijama uprkos odgovarajućoj terapiji, terapija makrolidima – može se razmatrati azitromicin (nivo dokaza B).
- Terapija statinima ne preporučuje se za prevenciju egzacerbacija (nivo dokaza A).
- Antioksidantni mukolitici preporučuju se samo kod određenih pacijenata (nivo dokaza A).

#### KLJUČNE PREPORUKE ZA KORIŠĆENJE DRUGIH FARMAKOLOŠKIH TRETMANA

- Pacijenti sa teškim nasljednim nedostatkom alfa<sub>1</sub> antitripsina i emfizemom mogu biti kandidati za dodatnu terapiju alfa<sub>1</sub> antitrypsinom (nivo dokaza B).
- Antitusici se ne preporučuju (nivo dokaza C).
- Lijekovi za liječenje primarne plućne hipertenzije ne preporučuju se kod pacijenata sa HOBP-om i sekundarnom plućnom hipertenzijom (nivo dokaza B).
- Dugodjelujući oralni i parenteralni opioidi u niskim dozama mogu se razmatrati kod pacijenata sa teškim oblicima HOBP-a (nivo dokaza B).

Model inicijalne farmakološke terapije HOBP-a, u saglasnosti sa individualnom procjenom simptoma i egzacerbacija, korišćenjem ABCD procjene, prikazan je u grafikonu 3.



Grafikon 3. Inicijalna farmakološka terapija HOBP-a

## GRUPA A

- Svim pacijentima u grupi A hronične opstruktivne bolesti pluća preporučuje se bronhodilatator u zavisnosti od stepena dispneje. Može se preporučiti kratkodjelujući ili rijetko dugodjelujući bronhodilatator.

## GRUPA B

- Pacijentima u grupi B hronične opstruktivne bolesti pluća preporučuje se dugodjelujući bronhodilatator. Dugodjelujući bronhodilatatori djelotvorniji su za ove bolesnike u odnosu na kratkodjelujuće, koji se koriste „po potrebi“.
- Nema dokaza da je neka klasa dugodjelujućih bronhodilatatora djelotvornija od drugih u inicijalnom smanjenju simptoma kod ovih pacijenata. Za svakog pacijenta se pravi individualni izbor lijeka u odnosu na pacijentov odgovor na terapiju, a posebno na smanjenje simptoma.
- Za pacijente sa teškom dispnejom može se razmatrati inicijalna terapija sa dva bronhodilatatora.
- Pacijenti u grupi B često imaju komorbiditete, tako da treba uzeti u obzir njihove simptome koji mogu imati uticaj na prognozu, te se ova mogućnost mora dodatno ispitati.

## GRUPA C

Inicijalna terapija kod ove grupe bolesnika jeste terapija jednim dugodjelujućim bronhodilatatorom. Studije su dokazale da je LAMA efikasnija u odnosu na LABA u prevenciji egzacerbacija, te se zbog toga pacijentima u grupi C hronične opstruktivne bolesti pluća kao inicijalna terapija preporučuje LAMA (27, 28).

## GRUPA D

- Kod bolesnika u ovoj grupi trebalo bi započeti farmakološku terapiju sa LAMA, jer ova grupa lijekova smanjuje dispneju i egzacerbacije.
- Kod pacijenata sa teškim simptomima (sa skorom CAT  $\geq 20$ ), posebno kod pacijenata sa teškom dispnejom i/ili ograničenjem fizičke aktivnosti, u inicijalnom tretmanu se preporučuje kombinacija LAMA/LABA. Ova preporuka je bazirana na studijama u kojima su pacijenti izvještavali o ishodu inicijalne terapije kombinacijom LAMA/LABA, koja je pokazala superiorne rezultate u odnosu na terapiju jednim dugodjelujućim bronhodilatatorom. Prednost kombinacije LABA/LAMA u odnosu na monoterapiju LAMA za prevenciju egzacerbacija nije dokazana, tako da se odluka o korišćenju kombinacije LABA/LAMA u inicijalnoj terapiji donosi u skladu sa pacijentovim simptomima (1).
- Kod nekih pacijenata, kombinacija LABA/ICS može biti terapija prvog izbora. Ova terapija se pokazala kao efikasna kod pacijenata sa vrijednostima eozinofila u krvi  $\geq 300$  ćelija/ $\mu\text{L}$ . Kombinacija LABA/ICS

može biti terapija prvog izbora, kao inicijalna terapija, kod pacijenata sa anamnezom astme.

- ICS mogu uzrokovati neželjene efekte, kao što je pneumonija, tako da se mogu koristiti kao inicijalna terapija nakon procjene koristi u odnosu na neželjene efekte (29, 30).

### *Praćenje pacijenata na farmakološkoj terapiji*

Praćenje pacijenata kojima je preporučena inicijalna farmakološka terapija obuhvata procjenu stepena dispneje i ograničenja fizičke aktivnosti, u cilju prevencije egzacerbacija. Praćenje obuhvata pregled, procjenu i podešavanje terapije, ako je to potrebno.

- Pregled obuhvata procjenu simptoma (dispneja) i procjenu rizika od egzacerbacija.
- Procjena podrazumijeva procjenu ispravnosti inhalacionih tehnika i saradnje pacijenta, kao i primjenu nefarmakološkog tretmana.
- Podešavanje farmakološke terapije uključuje povećanje ili smanjenje (eskalacija ili deescalacija). Promjena naprave za unos lijeka inhalatornim putem ili promjena lijeka unutar iste klase (npr. korišćenje različitih dugodjelujućih bronhodilatatora) može biti odgovarajuće. Svaka promjena terapije zahtijeva povremeni pregled kliničkog odgovora, uključujući i neželjene efekte lijekova.

### *Dispneja*

Za pacijente sa perzistentnom dispnejom i ograničenjem fizičke aktivnosti koji su na monoterapiji dugodjelujućim bronhodilatatorom preporučuje se dvojna terapija dugodjelujućim bronhodilatatorima.

Ukoliko dodavanje dugodjelujućeg bronhodilatatora ne dovede do smanjenja simptoma, preporučuje se da se pacijent vrati na monoterapiju, uz razmatranje promjene naprave za unos lijeka ili promjene samog lijeka.

Za pacijente koji imaju perzistentnu dispneju i ograničenje fizičke aktivnosti, a koji su na terapiji LABA/ICS, preporučuje se da se u terapiju uvede LAMA, te da pacijent koristi trojnu terapiju.

Alternativno, kod pacijenata na terapiji LABA/ICS može se razmatrati terapija sa LABA/LAMA ako su indikacije za korišćenje ICS neodgovarajuće (npr. ICS se koriste za tretman simptoma u odsustvu anamneze egzacerbacija), ili ako se utvrди loš terapijski odgovor na ICS, ili ako su prisutni neželjeni efekti ICS.

U svim stepenima, dispneja uzrokovana drugim bolestima (osim HOBP-a) treba se ispitati i adekvatno tretirati. Inhalacione tehnike i saradnja pacijenta treba da se razmatraju u svim slučajevima neadekvatnog odgovora na terapiju.

BLAZE studija je pokazala da korišćenje QVA 149 (fiksna kombinacija indakaterol/glycopironium) jednom dnevno smanjuje, prema izvještajima pacijenata, stepen dispneje i unapređuje plućnu funkciju signifikanto više u odnosu na rezultate pacijenata koji su koristili placebo ili su bili na terapiji tiotropijumom. Korist ove terapije ogleda se i u činjenici da smanjuje i druge simptome i smanjuje korišćenje lijekova koji spašavaju život (31).

BRIGHT studija, provedena na 85 pacijenata, pokazala je da korišćenje QVA 149 statistički značajno unapređuje fizičku izdržljivost 21. dana od početka terapije u odnosu na placebo grupu, ali nije nađena statistički značajna razlika u fizičkoj izdržljivosti u odnosu na pacijente koji su koristili tiotropijum (32). U ENGLIHTEN studiji, multicentričnoj, dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj, randomizovanoj (2 : 1) studiji, provedenoj kod pacijenata sa umjerenim i teškim HOBP-om, jedna grupa pacijenata je koristila QVA 149 (110 µg indakaterol/50µg glikopironijum), a druga grupa ispitanika koristila je placebo u Breezhaleru. Osnovni cilj ovog istraživanja bio je da se ispita sigurnost i podnošljivost ovog lijeka. Ostali ciljevi su bili da se ispita sigurnost lijeka bazirana na procjeni vitalnih znakova, elektrokardiogramu (EKG), laboratorijskim analizama i predoznom forsiranom ekspiratornom volumenu u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>). Zaključak studije je da je QVA 149 pokazala dobar sigurnosni profil i bronhdilataciju tokom 52 sedmice upotrebe kod pacijenata sa umjerenim i teškim HOBP-om (33).

### 1.10.Terapija stabilnog HOBP-a: nefarmakološka terapija

Nefarmakološka terapija preporučuje se u kombinaciji sa farmakološkom terapijom, i dio je sveobuhvatne terapije pacijenta sa HOBP-om. Nakon postavljanja dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća, pacijent bi od ljekara trebalo da dobije sljedeće informacije: savjetovanje za prestanak pušenja, za pacijente koji puše, kao i izbjegavanje boravka u prostorijama u kojima se puši; redovna vakcinacija protiv gripa svake jeseni; savjetovanje pacijenata da redovno koriste propisanu terapiju; edukacija o ispravnim inhalacionim tehnikama; promocija fizičke aktivnosti i upućivanje pacijenata u stadijumima GOLD B – GOLD D na plućnu rehabilitaciju (tabela 5) (1, 34, 35).

Tabela 5. Nefarmakološki menadžment HOBP-a

NEFARMAKOLOŠKI MENADŽMENT HOBP-A*			
Grupa pacijenata	Obavezno	Preporučeno	U zavisnosti od lokalnih vodiča
A	Prestanak pušenja (može uključiti farmakološku terapiju)	Fizička aktivnost	Vakcinacija protiv gripe Pneumokokna vakcina
B, C i D	Prestanak pušenja (može uključiti farmakološku terapiju) Plućna rehabilitacija	Fizička aktivnost	Vakcinacija protiv gripe Pneumokokna vakcina

\*Može uključiti farmakološku terapiju

Tabela 6. Nefarmakološka terapija hronične opstruktivne bolesti pluća

PRAĆENJE NEFARMAKOLOŠKOG TRETMANA	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako je odgovor na inicijalni farmakološki tretman odgovarajući, preporučiti sljedeće:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• vakcinacija protiv gripa svake godine u skladu sa lokalnim vodičima,</li> <li>• edukacija o samokontroli,</li> <li>• procjena bihevioralnih faktora rizika, kao što je odvikavanje od pušenja i izloženost duvanskom dimu u okruženju.</li> </ul> </li> <li>2. Obezbijediti sljedeće:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• uspostaviti program vježbanja i fizičke aktivnosti,</li> <li>• adekvatan san i zdrava ishrana.</li> </ul> </li> <li>3. Ako ne, razmatrati druge opcije za postizanje cilja.</li> </ol>	
<b>DISPNEJA</b>  Edukacija o samokontroli (pisani aktioni plan): <ul style="list-style-type: none"> <li>• program plućne rehabilitacije i/ili uspostavljen program fizičkog vježbanja,</li> <li>• tehnike disanja za smanjenje dispneje i stresa.</li> </ul>	<b>EGZACERBACIJE</b>  Edukacija o samokontroli (pisani aktioni plan): <ul style="list-style-type: none"> <li>• izbjegavanje faktora koji pogoršavaju stanje,</li> <li>• kako da kontrolišu/upravljaju pogoršanjem simptoma,</li> <li>• kontakt informacije u slučaju pojave egzacerbacija.</li> </ul>

Svi pacijenti koji su u stadijumu uznapredovalog HOBP-a treba da se razmatraju za palijativnu njegu i njegu „na kraju života“, te treba uključiti članove porodice u donošenje izbora o budućem tretmanu.

## 1.11. Egzacerbacije

Za pacijente sa perzistentnim egzacerbacijama na monoterapiji dugodjelujućim bronhodilatatorima, preporučuje se uvođenje u terapiju kombinacija LABA/LAMA ili LABA/ICS. LABA/ICS preporučuje se pacijenatima koji imaju anamnezu simptoma koji upućuju na astmu. Broj eozinofila u krvi veoma je koristan u cilju identifikacije pacijenata koji mogu imati korist od terapije inhalacionim kortikosteroidima. Za pacijente sa jednom egzacerbacijom godišnje i nalazom eozinofila u perifernoj krvi  $\geq 300$  ćelija/ $\mu\text{L}$  očekuje se pozitivan odgovor na terapiju LABA/ICS. Za pacijente sa  $\geq 2$  umjerene egzacerbacije tokom godine ili najmanje jednom teškom egzacerbacijom koja je zahtijevala hospitalizaciju u prethodnoj godini, terapija sa LABA/ICS može se razmatrati u slučaju da je nalaz eozinofila u perifernoj krvi  $\geq 100$  ćelija/ $\mu\text{L}$ , i ako su pozitivni efekti ICS kod pacijenata sa velikim brojem egzacerbacija ili kod pacijenata sa teškim egzacerbacijama.

Kod pacijenata koji su na terapiji kombinacijom LABA/LAMA, preporučuju se dvije terapijske opcije. Ako su vrijednosti eozinofila u krvi  $< 100$  ćelija/ $\mu\text{L}$ , ne očekuje se pozitivan terapijski odgovor na korišćenje inhalacionih kortikosteroida. Uvođenje trojne terapije (LABA/LAMA/ICS) treba opservirati kod pacijenata sa vrijednostima eozinofila u krvi  $\geq 100$  ćelija/ $\mu\text{L}$ , sa očekivanjem boljeg pozitivnog terapijskog odgovora kod pacijenata sa većim vrijednostima eozinofila. Kao druga opcija u terapiju se može uvesti roflumistat ili azitromicin kod pacijenata sa vrijednostima eozinofila u krvi  $\geq 100$  ćelija/ $\mu\text{L}$ . Kod pacijenata koji imaju i dalje egzacerbacije na terapiji LABA/ICS, preporučuje se trojna terapija dodavanjem LAMA. Alternativno, može se preporučiti farmakološka terapija sa kombinacijom LABA/LAMA, ako je loš terapijski odgovor na ICS ili su izraženi neželjeni efekti ovih lijekova (36–38).

Rezultati studija FLAME pokazali su da kombinacija indakaterol/glikopironijum (IND/GLY) smanjuje rizik od klinički važnih pogoršanja HOBP-a u odnosu na terapiju kombinacijom salmeterol/flutikazon (SFC). Klinički važna pogoršanja imaju signifikantnu ulogu na ishod egzacerbacija tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa umjerenim do veoma teškim HOBP-om i anamnezom  $\geq 1$  egzacerbacije tokom prethodne godine (39). Studija SPARK, provedena na 2.224 pacijenta oboljela od hronične opstruktivne bolesti pluća koji su imali jednu ili više umjerenih egzacerbacija tokom protekle godine, upoređivala je rezultate liječenja dvojnom terapijom fiksnom dozom QVA 149 (fiksna doza kombinacije indakaterol 110  $\mu\text{g}$  i glikopironijum 50  $\mu\text{g}$  u odnosu na monoterapiju glikopironijumom u dozi od 50  $\mu\text{g}$  ili tiotropijumom 18  $\mu\text{g}$  tokom 64 sedmice). Zaključak ove studije je da je dvojna bronhodilatatorna terapija kombinacijom QVA 149 superiorna u odnosu na monoterapiju u prevenciji umjerenih i teških egzacerbacija, te da ova terapija poboljšava plućnu funkciju i zdravstveni status pacijenata (40). Bolje rezultate u smanjenju broja egzacerbacija pokazalo je

korišćenje trojne terapije. Tako je studija provedena na 10.355 pacijenata sa HOBP-om, u trajanju od 52 sedmice, pokazala da trojna terapija [fluticason furoate (ICS) u dozi od 100 µg, umeclidinium (LAMA) u dozi od 62,5 µg i vilanterol (LABA) u dozi od 25 µg] u odnosu na dvojnu terapiju fluticason furoat/vilanterol (u dozi od 100 µg i 25 µg) i umeclidinium/vilanterol (u dozi od 62,5 µg i 25 µg) smanjuje broj egzacerbacija zbog HOBP-a (26).

Kod pacijenata koji su na terapiji LABA/LAMA/ICS, a još uvijek imaju egzacerbacije, mogu se razmatrati sljedeće opcije: dodati roflumistat, dodati makrolide ili isključiti ICS iz terapije.

#### *Ključne poruke o egzacerbacijama HOBP-a:*

- Egzacerbacije HOBP-a definišu se kao akutno pogoršanje respiratornih simptoma koji zahtijevaju dodatnu terapiju.
- Kako simptomi nisu specifični za HOBP, neophodno je diferencijalnodijagnostički razmatrati uzrok egzacerbacije.
- Egzacerbacije HOBP-a mogu biti uzrokovane različitim faktorima, a najčešće su to infekcije respiratornog sistema.
- Cilj tremana egzacerbacija HOBP-a jeste smanjenje negativnih efekata trenutne egzacerbacije i naknadnih događaja.
- Kratkodjelujući beta<sub>2</sub> agonisti sa kratkodjelujućim antiholinergicima ili bez njih preporučuju se kao inicijalna terapija za tretman akutnih egzacerbacija.
- Terapija održavanja dugodjelujućim bronhodilatatorima treba da se uvede što prije, odnosno prije upućivanja na hospitalizaciju.
- Sistemski kortikosteroidi mogu poboljšati plućnu funkciju (FEV<sub>1</sub>), oksigenaciju, ubrzati oporavak i skratiti trajanje hospitalizacije. Dužina terapije ne bi trebalo da bude duža od 5–7 dana.
- Metilksantini se ne preporučuju zbog brojnih neželjenih efekata.
- Neinvazivna mehanička ventilacija trebalo bi da bude prvi model ventilacije kod pacijenata sa HOBP-om i hroničnom respiratornom insuficijencijom koji nemaju apsolutne kontraindikacije, u cilju unapređenja gasne razmjene, smanjenja napora pri disanju i potrebe za intubacijom, smanjenja trajanja hospitalizacije i poboljšanja preživljavanja.
- Potrebno je preuzimati dalje mjere u cilju prevencije egzacerbacija.

Tabela 7. Intervencije koje smanjuju učestalost egzacerbacija

INTERVENCIJE KOJE SMANJUJU UČESTALOST EGZACERBACIJA	
Vrsta tretmana	Intervencija
Bronhodilatatori	LABAs LAMAs LABA + LAMA
Terapijski režimi koji sadrže ICS	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
Antiinflamatorni lijekovi (nesteroidni)	Roflumistat
Antiinfektivni lijekovi	Vakcine Dugotrajna terapija makrolidima
Mukoregulatori	N-acetilcistein Karbocistein
Ostale terapijske opcije	Prestanak pušenja Plućna rehabilitacija Smanjenje plućnog volumena Vitamin D

### 1.12. Hronična opstruktivna bolest pluća i komorbiditeti

- Hronična opstruktivna bolest pluća često se javlja zajedno sa drugim bolestima (komorbiditeti), koje mogu imati značajnu ulogu u toku bolesti.
- Prisustvo komorbiditeta ne bi trebalo da utiče na terapiju HOBP-a, a komorbiditeti treba da se liječe na uobičajen način, bez obzira na prisustvo HOBP-a.
- Rak pluća često se javlja kod pacijenata sa HOBP-om i često je i glavni uzrok smrti ovih pacijenata.
- Kardiovaskularne bolesti su uobičajen i značajan komorbiditet HOBP-a.
- Osteoporozna, depresija i anksioznost su česti, značajni komorbiditeti HOBP-a, ali su često nedijagnostikovani i povezani su sa lošim zdravstvenim stanjem i prognozom kod ovih pacijenata.
- Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) povezana je sa povećanim rizikom od egzacerbacija i lošijim zdravstvenim statusom pacijenata.
- Kada je HOBP dio multimorbiditeta, u planu liječenja treba obezbijediti što jednostavnije terapijske opcije u cilju izbjegavanja polifarmacije (1).

## 1.13. Prevencija i terapija održavanja hronične opstruktivne bolesti pluća

- Prestanak pušenja je najvažnija nefarmakološka mjera kod pacijenata sa HOBP-om. Farmakoterapija i nikotinske zamjene povećavaju dugotrajanu apstinenciju od pušenja. Prestanku pušenja doprinosi i zakonska legislativa, donesena na prijedlog zdravstvenih profesionalaca.
- Efektivnost i sigurnost e-cigareta u odvikavanju od pušenja još uvijek nije dokazana.
- Farmakološka terapija može smanjiti simptome HOBP-a, smanjiti učestalost i težinu egzacerbacija, unaprijediti zdravstveno stanje i podnošenje napora.
- Svaki farmakološki terapijski režim trebalo bi odrediti individualno za svakog pacijenta u odnosu na težinu simptoma, rizik od egzacerbacija, neželjene efekte lijekova, komorbiditete, dostupnost i cijenu lijekova, pacijentov odgovor na terapiju i mogućnost za korišćenje različitih uređaja za unos lijekova inhalatornim putem.
- Vakcinacija protiv sezonskog gripa smanjuje incidenciju infekcija donjeg dijela respiratornog trakta.
- Pneumokokna vakcina smanjuje broj infekcija donjeg dijela respiratornog trakta.
- Plućna rehabilitacija smanjuje simptome bolesti, popravlja kvalitet života i unapređuje fizičko i emocionalno učešće u svakodnevnim životnim aktivnostima.
- Kod pacijenata sa teškom hipoksemijom u mirovanju, dugotrajna oksigenoterapija poboljšava preživljavanje.
- Kod pacijenata sa stabilnim HOBP-om i umjerenom desaturacijom u mirovanju ili pri fizičkom naporu, dugotrajna oksigenoterapija ne bi trebalo da se propisuje rutinski. Međutim, pri donošenju odluke o propisivanju ove terapije treba individualno, kod svakog pacijenta, razmotriti sve važne faktore.
- Kod pacijenata sa teškom hiperkapnjom i anamnezom hospitalizacija zbog akutne respiratorne insuficijencije, dugotrajna neinvazivna ventilacija može smanjiti mortalitet i prevenirati nove hospitalizacije.
- Kod pojedinih pacijenata sa uznapredovalim emfizemom, refrakternim na uobičajeni tretman, mogu biti korisni hirurški ili bronhoskopski interventni tretmani.
- Palijativna njega je efektivna u kontroli simptoma kod pacijenata sa uznapredovalim HOBP-om (1).

## 1.14. Literatura

1. Pocket guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention, A Guide for Health Care Professionals, 2020 Report. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf> [Cited Apr 12, 2020].
2. Lozano, R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010; Lancet 2012; 380: 2095–128.
3. Mathers CD, Loncar D. Projection of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Plos Med. 2006; 3: e442.
4. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official Thoracic Society public statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 693–718.
5. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet. 2009; 374: 733–43.
6. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Reaspir Crit Care Med. 2015; 191: 557–65.
7. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of development chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. Lancet. 2011; 378: 991–6.
8. De Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 891–7.
9. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. BMJ. 2003; 327: 653–4.
10. Amalakanti S, Pentakota MR. Puls Oximetry Overestimates Oxigen Saturation in COPD. Respir Care. 2016; 61: 423–7.
11. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive lung disease: minimal clinically important difference for death and hospitalization. Am Respir Crit Care Med. 2013; 187: 382–6.
12. Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2011 Group. Ann Am Thorac Soc. 2015; 12: 349–56.

13. Bestali JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54: 581–6.
14. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009; 34: 648–54.
15. Kew KM, Maverganes C, Walters JA. Long-acting beta<sub>2</sub>-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; 10: CD010177.
16. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 1171–8.
17. Han J, Zhang N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2013; 18: 26.
18. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8: 479–501.
19. Celli BR, Anderson JA, Brook R, et al. Serum biomarkers and outcomes in patients with moderate COPD: a substudy of the randomized SUMMIT trial. *BMJ open respiratory research*. 2019; 6: e000431.
20. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta-2 agonists and antimuscarinic drugs in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010; 23: 257–67.
21. Bateman E, Ferguson G, Barnes N, Gallager N, Green J, Hanley M, et al. Dual bronchodilatation with QVA 149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013; 42: 1484–94.
22. Vogelmeier C, Bateman E, Pallante J, Alagappan V, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA 149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 51–60.
23. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 7: CD002991.
24. Augusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J*. 2018; 52(6).
25. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopirronium in Patients with Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198: 329–39.
26. Lipson D, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner G, Day N, et al. Once-Daily Single – Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1671–80.
  27. Ramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol vesus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a rondonised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine.* 2013; 1: 524–33.
  28. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1093–103.
  29. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Sing D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J.* 2018; 52(1).
  30. Crim C, Dransfield MT, Boubeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanteron alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12: 27–34.
  31. Mahler D, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan V, et al. Dual bronchodilatation with QVA 149 reduces patient-reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J.* 2014; 43: 1599–1609.
  32. Beeh KM, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P, et al. Effect of QVA 149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. *Respiratory Medicine.* 2014; 108: 584–92.
  33. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan V, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilatation with QVA 148 in COPD patients: The ENLIGHTEN study. *Respiratory Medicine.* 2013; 107: 1558–67.
  34. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochraine database of systematic reviews. 2015; 2: CD003793.
  35. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self - management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J.* 2016; 48: 46–54.
  36. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res.* 2013; 14: 79.
  37. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: 1503–8.

38. Wedzicha JA, Banerji D, Brealey N, et al. Indacaterol-Glycopipronium versus Salmeterol. Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016; 374: 2222–34.
39. Anzueto A, Kosticas K, Mezzi K, Shen S, Larbig M, Patalano F, et al. Indacaterol/glycopipronium versus salmeterol/fluticasone in the prevention of clinically important deterioration in COPD: results from the FLAME study. *Respiratory Research.* 2018; 19: 121.
40. Wedzicha J, Decramer M, Ficker J, Niewoehner D, Sandstrom T, Foweler Taylor A, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with dual bronchodilator QVA 149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 199–209.

---

## **2. SINDROM PREKLAPANJA ASTME I HOBP-A**

Prof. dr Zaim Jatić

### **2.1. Uvod**

Osobe sa sindromom preklapanja astme i HOBP-a (engl. *Asthma and COPD Overlap – ACO*) jesu raznolika grupa bolesnika koji istovremeno imaju prisutne simptome i znake astme i HOBP-a. ACO nije poseban klinički entitet, već se njegovim imenovanjem želi naglasiti da astma i HOBP imaju više kliničkih fenotipova koji se mogu međusobno preklapati, dovodeći ljekare u dijagnostičku zabunu, a još važnije – u moguće greške u liječenju. Kod određenih grupa pacijenata kao što su pušači i starije osobe, veoma je teško razlikovati HOBP od astme.

Kod osoba koje imaju sindrom preklapanja astme i HOBP-a, a liječe se samo kao slučaj HOBP-a, odnosno dobivaju samo dugodjelujuće beta agoniste, izostaće terapija inhalatornim kortikosteroidima (ICS), što može dovesti do teškog pogoršanja astme. S druge strane, ako se liječe samo kao slučaj astme, visoke doze ICS mogu kod HOBP-a izazvati upalu pluća.

Sve se više prepoznaće da postoji skupina pojedinaca koji imaju karakteristike i HOBP-a i astme. Smatra se da ova skupina ima karakteristike obje bolesti i čini se da imaju različit klinički fenotip te mogu biti izloženi većem riziku za respiratorne događaje i pogoršanja, kao i pojačane simptome. Razumijevanje ove podskupine pojedinaca važno je u razumijevanju mehanizama nepovoljnih ishoda i utvrđivanju koristi ili specijalizirani tretman.

Metaanalizom 10 istraživanja, Alshabanat i saradnici navode prevalenciju sindroma preklapanja kod osoba sa HOBP-om od 27% i 28% kod osoba sa HOBP-om koje su primljene u bolnicu. Osobe koje imaju ACO su statistički značajno:

1. mlađe životne dobi,
2. imaju viši indeks tjelesne mase (ITM),
3. češće egzacerbacije,
4. češće koriste zdravstveni sistem, i
5. imaju niži kvalitet života.

U ovoj metaanalizi autori nisu našli statistički značajnu razliku između spolova, pušačkog statusa, šestominutnog testa hodanja i plućnih funkcija.

## 2.2. Dijagnoza ACO

### 2.2.1. Astma

Astma se definira, između ostalog, reverzibilnom opstrukcijom, a HOBP trajnom opstrukcijom disajnih puteva. Međutim, postojanje jedne od ove dvije bolesti ne isključuje postojanje druge.

Astma je heterogena bolest, obično sa hroničnom upalom disajnih puteva. Definirana je historijom respiratornih simptoma kao što su vizing, dispnea, stezanje u grudima i kašalj, koji mogu varirati tokom vremena i u intenzitetu, zajedno sa promjenljivim ograničenjem ekspiratornog protoka [GINA 2020 (1)].

### 2.2.2. HOBP

HOBP je česta, preventabilna bolest koja se može liječiti i karakterizirana je prisustvom stalnih respiratornih simptoma i ograničenjem protoka vazduha zbog abnormalnosti u disajnim putevima i/ili alveolama, obično uzrokovanim značajnom izloženosti štetnim česticama ili gasovima [GOLD 2020 (2)].

### 2.2.3. ACO (ili astma + HOBP) [Nije definicija, nego opis za kliničku upotrebu!]

Sindrom preklapanja astma–HOBP karakterizira se prisustvom ograničenja protoka zraka sa nekoliko osobina koje su obično povezane sa astmom i nekoliko osobina obično povezanih sa HOBP-om. Zbog toga se u kliničkoj praksi izdvaja sindrom preklapanja astme i HOBP-a koji dijeli osobine sa astmom i HOBP-om. Ovo nije definicija, nego opis za kliničku upotrebu jer ovaj sindrom uključuje nekoliko različitih fenotipova sa najvjeroatnije nekoliko različitih osnovnih mehanizama [GINA 2020 (1)].

Veoma je bitno da se u susretu s pacijentom koji ima kliničku sliku hronične respiratore bolesti (dispnea, kašalj, stezanje u grudima i zviždanje – sviranje, vizing) ispitaju sljedeće karakteristike predložene od strane GINA 2020 smjernica, prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. Pristup dijagnostici i liječenju astme, HOBP-a i ACOS-a

<b>Prisustvo simptoma koji asociraju na hroničnu respiratornu bolest – dispneja, kašalj, stezanje u grudima i zviždanje (sviranje, vizing)</b>		
Velika vjerovatnoća da je prisutna samo astma <b>LIJEĆITI KAO ASTMU</b>	Velika vjerovatnoća da su prisutni i astma i HOBP (ACO) <b>LIJEĆITI KAO ASTMU</b>	Velika vjerovatnoća da je prisutna samo HOBP <b>LIJEĆITI KAO HOBP</b>
<b>Anamneza</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sadašnja ili astma u prošlosti</li> <li>- Simptomi variraju tokom vremena i po intenzitetu             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Okidači mogu biti alergeni, vježbanje, kašalj, sezona</li> <li>- Simptomi su počeli prije 40. godine</li> <li>- Simptomi se poboljšavaju spontano ili na BD (u minutama) ili ICS (dani ili nedjelje)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sadašnja ili astma u prošlosti</li> <li>- Znaci astme prisutni (okidači, upotreba ICS ili BD)</li> <li>- Simptomi epizodični i intermitentni</li> <li>- Mogu nastati prije ili poslije 40. godine života</li> <li>- Pušenje, izloženost drugim toksinima, niska porođajna težina, respiratorne bolesti (npr. TBC) u anamnezi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bez sadašnje ili astme u prošlosti</li> <li>- Pušenje, izloženost drugim toksinima, niska porođajna težina, respiratorne bolesti (npr. TBC) u anamnezi</li> <li>- Dispneja prisutna (većinu dana)</li> <li>- Početak nakon 40. godine života</li> <li>- Ograničenje tjelesne aktivnosti</li> <li>- Može joj prethoditi kašalj</li> <li>- BD izazivaju ograničeno poboljšanje</li> </ul>
<b>Plućna funkcija</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reverzibilna opstrukcija</li> <li>- Moguća je i trajna opstrukcija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trajna opstrukcija</li> <li>– Reverzibilnost sa bronhodilatatorima ili bez njih</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Trajna opstrukcija</li> <li>– Sa reverzibilnošću na bronhodilatatore ili bez nje</li> </ul>
<b>Inicijalno farmakološko liječenje</b>		
ICS kao esencijalni tretman (smanjuje rizik od egzacerbacija i smrti) Po potrebi se mogu dati male doze ICS formoterola kao olakšivača NE DAVATI LAMA ILI LABA BEZ ICS Izbjegavati održavanje terapije OCS	ICS kao esencijalni tretman (smanjuje rizik od egzacerbacija i smrti) Po potrebi se može dodati LABA ili LAMA Dodatni tretman za HOBP prema GOLD 2020 NE DAVATI LAMA ILI LABA BEZ ICS Izbjegavati održavanje terapije OCS	Inicijalno LABA i/ili LAMA Dodati ICS prema GOLD smjernicama (hospitalizacija, egzacerbacije > 2 godišnje, potrebna OCS, ili eozinofili > 300/ $\mu$ l) IZBJEGAVATI VISOKE DOZE ICS Izbjegavati održavanje terapije OCS Ne upotrebljavati olakšivač sa ICS

**Kontrola pacijenta**

Za 2–3 mjeseca, uputiti pacijenta specijalisti ukoliko je inicijalna terapija neuspješna ili postoje dijagnostičke poteškoće

Prilagođeno prema smjernicama GINA 2020 (1)

Kako je prikazano u tabeli 1, postoje sljedeći koraci u dijagnostici i liječenju ACO-a:

1. temeljita anamneza;
2. analiza prisutnih karakteristika astme i HOBP-a, odnosno mogućnost postojanja ACOS-a;
3. fizikalni pregled;
4. mjerjenje plućnih funkcija (konvencionalna spirometrija, krivulja protok – volumen, tjelesna pletizmografija);
5. terapija:
  - a) astma se tretira prema GINA smjernicama,
  - b) HOBP se tretira prema GOLD smjernicama,
  - c) ACO se tretira kao astma;
6. upućivanje specijalisti ukoliko postoje određene nejasnoće u dijagnostici ili je početna terapija doživjela neuspjeh.

### 2.3. Temeljita anamneza

U anamnezi se obraća pažnja na sljedeće:

- porođajna težina;
- postojanje atopijskih bolesti;
- istorija postojanja hroničnih respiratornih bolesti;
- obrazac simptoma:
  - varijabilnost – konstantnost,
  - povremeni – stalni,
  - pogoršanje noću ili pogoršanja po danu,
  - izazvani okidačima (uključujući fizički napor),
  - povezanost sa prisustvom na poslu;
- faktori rizika za HOBP i astmu:

- astma:

- faktori domaćina: genetska predispozicija, atopija, hiperreaktivnost disajnih puteva, spol, pripadnost određenom narodu i rasi;
- faktori sredine: kućni alergeni, vanjski alergeni, profesionalni faktori, pušenje, aerozagadženje, respiratorne infekcije, infekcije parazitima, socijalno-ekonomski uslovi, veličina porodice, ishrana, lijekovi i gojaznost;

- HOBP:

- faktori domaćina: genetski faktori, dob, spol (žene veći rizik), rast i razvoj pluća, prisutvo astme i hiperreaktivnosti disajnih puteva i ozbiljne respiratorne infekcije u djetinjstvu;
- faktori sredine: pušenje duhana (80% slučajeva), pušenje iz druge ruke, unutrašnje zagađenje zraka, profesionalna izloženost zagađenom zraku, okolišno zagađenje zraka i socijalno-ekonomski uslovi;
- dob nastanka simptoma ili bolesti (tabela 2).

Tabela 2. Diferencijalna dijagnoza opstrukcije disajnih organa po dobi pacijenta

Dob (godine)	Najčešća opstruktivna respiratorna bolest
< 6	Astma (alergijski rinitis je rijedak ispod 3. godine)
6–14	Astma i alergijski rinitis
15–39	Astma i alergijski rinitis
> 40	HOBP, rjeđe astma i alergijski rinitis

Analiza prisutnih karakteristika astme i HOBP-a. U tabeli 3. prikazane su karakteristike astme i HOBP-a.

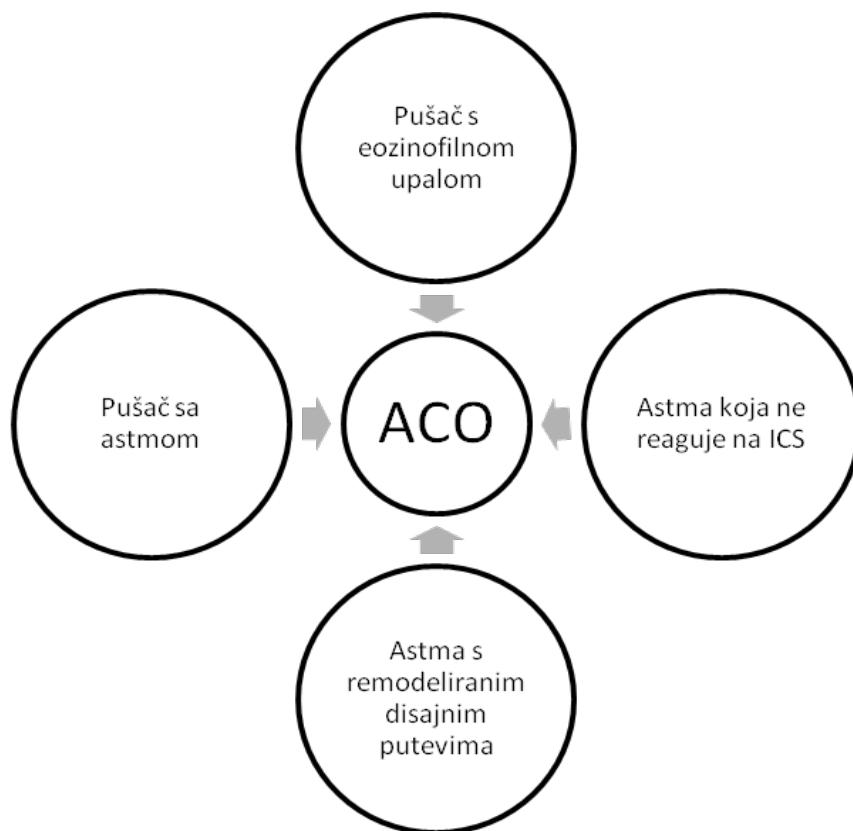
Tabela 3. Karakteristike simptoma astme i HOBP-a

Astma	HOBP
Simptomi	
Zviždanje	Hronični kašalj
Pištanje	Hronična produkcija sputuma
Sviranje (vizing)	Ponavljajuće epizode egzacerbacija
Dispneja	Dispneja, izloženost duhanskom dimu, aerozaglađenju i noksama radnog mjesta.
Stezanje u grudima	
Kašalj	
Karakteristike simptoma	
Početak prije 40. godine života	Postepen početak nakon 40. godine života
Varijabilnost	Stalni (prisutni svaki dan)
Intermitentnost	Progresija
Pogoršanje noću	Pogoršavanje na napor
Izazvani okidačima (uključujući tjelesni napor)	Pogoršanje u toku respiratornih infekcija
Pušenje – rijetko	Pušenje – često
Adaptirano prema GINA 2020 (1)	

Postoje četiri osnovna fenotipa koji vode u ACO-a (slika 1):

- 1) pušač s ograničenjem protoka zraka i eozinofilnim upalnim obrascem,
- 2) osoba s astmom koja je rezistentna na liječenje pomoću ICS i sa neutrofilnim obrascem upale,
- 3) starija osoba sa astmom kod koje je došlo do remodelinga disajnih puteva i nastanka ireverzibilne opstrukcije disajnih puteva,
- 4) osoba pušač koja od djetinjstva ima astmu i kod koje je došlo do ireverzibilne opstrukcije disajnih puteva.

Slika 1. Osnovni fenotipovi ACO-a [prilagođeno prema Putcha, Wise (3)]



Soler-Cataluna i dr. predložili su kriterije za postavljanje dijagnoze ACO-a koji su prikazani u tabeli 4.

Tabela 4. Kriteriji za postavljanje dijagnoze ACO-a

Veliki kriteriji	Mali kriteriji
Pozitivan postBD FEV <sub>1</sub> > 12% ili > 400 ml	Povišen nivo ukupnog IgE
Euzinofilija u sputumu	Atopija (nekada u životu ili trenutno)
Dijagnosticirana astma (prije 40. godine života)	Pozitivni postBD FEV <sub>1</sub> ≥ 12% ili ≥ 200 ml dva ili više puta
Za dijagnozu ACO-a potrebna su dva velika kriterija ili jedan veliki i dva mala kriterija.	

## 2.4. Fizikalni pregled

Kod osoba sa astmom ili HOBP-om potreban je potpuni pregled po sistemima. Pregled pluća je često bez simptoma kod astme, a kod HOBP-a se vremenom pogoršavaju. Karakteristike fizikalnog nalaza na plućima za oba oboljenja su slične. Perkutorno i auskultatorno mogu biti prisutni:

- hiperinflacija,
- ekspiratorno zviždanje obostrano i
- produženo vrijeme ekspirijuma.

## 2.5. Mjerenje plućnih funkcija

Spirometrija je neophodna za postavljanje dijagnoze reverzibilnog ili irreverzibilnog ograničenja protoka zraka kroz disajne puteve. Karakteristike spirometrijskog nalaza kod astme, HOBP-a i ACO-a prikazane su u tabeli 5.

Tabela 5. Karakteristike spirometrijskog nalaza kod astme, HOBP-a i ACOS-a

<b>Spirometrijska varijabla</b>	<b>ASTMA</b>	<b>HOBP</b>	<b>ACO</b>
Uredan $FEV_1/FVC$ prije i poslije BD	Moguća astma	Isključen	Isključen
Smanjen postBD $FEV_1/FVC$ (manje od donjeg limita ili $< 0,7$ )	Ukazuje na ograničenje protoka zraka, ali se može popraviti spontano ili nakon terapije	Neophodan nalaz za dijagnozu	Neophodan nalaz za dijagnozu
PostBD $FEV_1 \geq 80\%$ od predviđenog	Moguće, ukazuje na dobru kontrolu ili trenutno stanje bez simptoma	Moguće kod blagih oblika ako je postBD $FEV_1/FVC < 0,7$	Moguće kod blagih oblika ako je postBD $FEV_1/FVC < 0,7$
PostBD $FEV_1 < 80\%$ od predviđenog	Moguće, predstavlja rizik za egzacerbacije	Indikator teških slučajeva i prediktor egzacerbacija i mogućeg smrtnog ishoda	Kao za astmu i HOBP
PostBD $FEV_1 \geq 12\%$ ili 200 ml (reverzibilna opstrukcija)	Uobičajen nalaz, ali može biti odsutan kod dobro kontrolirane astme	Čest nalaz, osobito ako je $FEV_1$ nizak	Isto kao kod HOBP-a
PostBD $FEV_1 > 15\%$ ili $> 400$ ml (reverzibilna opstrukcija)	Velika vjerovatnoća	Nije uobičajen	Moguć nalaz
Prilagođeno prema GINA 2020 (1)			

Mjerenje vršnog ekspiratornog protoka (PEF) peak flow metrom tokom nekoliko sedmica može doprinijeti potvrđi reverzibilnosti opstrukcije disajnih puteva. Za ovaj postupak pacijent mora biti obučen kako da upotrebljava peak flow metar i kako da vodi dnevnik rezultata. Važno je znati da normalan nalaz PEF mjerena na ovaj način niti isključuje niti potvrđuje astmu ili HOBP.

## 2.6. Terapija astme, HOBP-a i ACO-a

Detaljna nefarmakološka i farmakološka terapija prikazana je u drugim poglavljima. Ovdje samo naglašavano da su ICS osnovna terapija za astmu i ACOS, a LAMA/LABA lijekovi su osnovni lijekovi za HOBP, odnosno, astma i ACOS se tretiraju prema GINA smjernicama, a HOBP se tretira prema GOLD smjernicama.

## 2.7. Upućivanje specijalisti

Ukoliko postoje određene nejasnoće u prezentiranim simptomima, dijagnostici ili je početna terapija doživjela neuspjeh, pacijent se upućuje specijalisti radi detaljnijih specijalističkih i supspecijalističkih dijagnostičkih pretraga. Razlozi za upućivanje specijalisti i/ili u bolnicu jesu:

1. nejasna dijagnoza;
2. neuspjeh početne terapije;
3. znaci srčane insuficijencije;
4. znaci teške respiratorne bolesti:
  - a) govori isprekidano u riječima, a ne u rečenicama;
  - b) sjedi nagnut naprijed;
  - c) cijanotičan;
  - d) upotreba pomoćne respiratorne muskulature;
  - e) agitiran i sa promjenama svijesti (konfuzija, somnolencija, stupor i koma);
  - f) tahipneja  $> 30/\text{min}.$ ;
  - g) puls  $> 120/\text{min}.$ ;
  - h) disritmija;
  - i)  $\text{O}_2$  saturacija (na zraku)  $< 90\%$ ;
  - j)  $\text{PEF} \leq 50\%$  predviđenog;
5. PEF nalaz ne odgovara kliničkoj slici;
6. sumnja na profesionalnu astmu;
7. stalni nedostatak zraka (dispneja) bez zviždanja;

8. jednostrani nalaz zviždanja ili stalno zviždanje na jednom mjestu;
9. stridor;
10. trajni bol u grudima;
11. gubitak tjelesne težine;
12. trajni kašalj sa sputumom ili bez sputuma;
13. hemoptizija;
14. pneumonija koja se ne poboljšava na inicijalnu terapiju.

Porodični ljekar očekuje od specijaliste da prihvati indikacije za hospitalizaciju i primi pacijenta na bolničko liječenje ili da uradi dodatne dijagnostičke pretrage.

Detaljnije specijalističko ispitivanje može obuhvatiti sljedeće nalaze:

- tjelesna pletizmografija – mjerjenje plućnih volumena;
- test bronhalne hiperreaktivnosti – direktni (spirometrija prije i poslije provokacije sluznice disajnih puteva metaholinom ili histaminom) i indirektni (spirometrija prije i poslije tjelesnog napora u vidu trčanja na pokretnoj traci);
- bronhoskopija – direktna vizualizacija disajnih puteva do 7. generacije bronhalnih ograna; ima dijagnostičku (bronhoaspirat, biopsija) i terapijsku (aspiracija obimnog i gustog sekreta) ulogu;
- DLCO – sposobnost difuzije karbon-monoksida koja je mjera prijenosa plina iz udahnutog gasa u crvene krvne stanice;
- CT visoke rezolucije (HRCT), koji daje presjeke tkiva debljine 1 mm, što je posebno značajno za procjenu intersticijskih bolesti pluća (npr. limfangitis karcinomatoza, sarkoidoza, fibrozirajući alveolitis) i bronhiectazija;
- višeslojni (multislice) CT – za rano otkrivanje fokalnih i difuznih bolesti pluća;
- alergološki testovi – *in vitro* (određivanje ukupnog i specifičnog IgE) i *in vivo* (kožni testovi sa nutritivnim, inhalacionim antigenima i konzervansima i drugi testovi);
- ispitivanje inflamatornih biomarkera povezanih sa respiratornim bolestima (interleukini, TNF- $\alpha$ , gama interferon i brojni drugi biomarkeri);
- FeNO – ispitivanje frakcioniranog izdahnutog dušikovog oksida (engl. *fractional exhaled nitric oxide*);
- analiza ćelija u sputumu – određuju se vrste ćelija, prisustvo malignih ćelija, Curschmannovih spirala (astma), eozinofila (astma i alergije), hifa i spora gljivica itd.;
- mikrobiološka kultura sputuma – posebno je značajna kod sumnje na

TBC;

- ultrazvučni pregled – ultrazvuk pluća je posebno značajan kod torakocenteze;
- pozitronska emisjska tomografija (PET) – koristi se za diferencijalnu dijagnostiku malignih od benignih promjena na plućima, dokazivanje recidiva tumora i metastaza;
- transtorakalna biopsija torakalnih i medijastinalnih organa – uzimanje uzoraka za patohistološku analizu.

U zaključku ljekari porodične medicine moraju posumnjati na ACO kada primijete preklapanje simptoma i znakova astme i HOBP-a. Ovaj sindrom ima određene kriterijume za dijagnozu i liječi se kao astma, po smjernicama GINA 2020. godine.

## 2.8. Literatura

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2020) [Internet]. Ginasthma.org. 2020 [pristupljeno 19. 5. 2020]. Dostupno na: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf).
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2020 Report [Internet]. Goldcopd.org. 2020 [pristupljeno 19. 02. 2020]. Dostupno na: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
3. Putcha N, Wise RA. Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Nothing New Under the Sun. Immunol Allergy Clin North Am. 2016; 36(3): 515–528. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.003.
4. Morgan BW, Grigsby MR, Siddharthan T, et al. Epidemiology and risk factors of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in low- and middle-income countries. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143(4): 1598–1606. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.052.
5. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. PLoS One. 2015; 10(9): e0136065. DOI: 10.1371/journal.pone.0136065.
6. Hikichi M, Hashimoto S, Gon Y. Asthma and COPD overlap pathophysiology of ACO. Allergol Int. 2018; 67(2): 179–186. DOI: 10.1016/j.alit.2018.01.001.
7. Cazzola M, Rogliani P. Do we really need asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome? J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(4): 977–983. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.028
8. Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Cazzola M. Airflow obstruction: is it asthma or is it COPD?. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 3007–3013. 2016 Nov 30. DOI: 10.2147/COPD.S54927.
9. Abramson MJ, Perret JL, Dharmage SC, McDonald VM, McDonald CF. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9: 945–962. 2014 Sep 9. DOI: 10.2147/COPD.S46761.
10. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. Archivos de Bronconeumología. 2012;48:305-46.

---

### **3. SRČANA INSUFICIJENCIJA**

Doc. dr Verica Petrović

#### **3.1. Definicija**

Srčana insuficijencija (SI) predstavlja kompleksan klinički sindrom koji može biti posljedica bilo kog strukturalnog i funkcionalnog srčanog oboljenja, pri čemu se onemogućava da se komore pune i istiskuju krv, zbog čega srce ne može da obezbijedi dovoljno snabdijevanje organizma krvlju da bi se zadovoljile potrebe za kiseonikom. Kod pacijenata sa SI javljaju se tipični simptomi kao što su nedostatak vazduha, otoci oko gležnjeva, umor, koji mogu biti praćeni znakovima kao što su povišen jugularni venski pritisak, auskultacijom pluća čuju se pukoti, prisutni su periferni edemi i dr.

Strukturni ili funkcionalni poremećaji srca (sistolna ili dijastolna disfunkcija lijeve komore) jesu prekursor SI. Pacijent je u početku asimptomatičan, klinički simptomi se javljaju značajno kasnije. Prepoznavanje ovih prekursora je važno jer su povezani s lošim ishodima, a započinjanje liječenja u asimptomatskoj fazi može smanjiti smrtnost kod bolesnika sa asimptomatskom sistoličkom disfunkcijom lijeve komore.

Kod postavljanja dijagnoze SI bitno je utvrditi i njen uzrok. To je obično poremećaj miokarda koji uzrokuje sistoličku i/ili dijastoličku ventrikularnu disfunkciju. Međutim, postoje i drugi uzroci i često je istovremeno prisutno više njih. Identifikacija osnovnog srčanog problema je bitna zbog izbora odgovarajuće terapije. Precizna patologija određuje specifični tretman kao npr. hirurško rješavanje problema srčanih zalistaka, specifična farmakološka terapija za SI sa smanjenom ejekcionom frakcijom (EF), smanjenje broja otkucaja srca u takikardiomiopatiji itd.

#### **3.2. Epidemiologija**

Prevalencija SI zavisi od primijenjene definicije, ali, otprilike, SI je prisutna kod 1%–2% odrasle populacije u razvijenim zemljama, a  $\geq 10\%$  među ljudima starijim od 70 godina. Među ljudima starijim od 65 godina koje, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, zbrinjavaju zbog kratkoče daha pri naporu, jedna od šest osoba će imati neprepoznatu SI, uglavnom sa očuvanom ejekcionom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF*). Doživotni rizik za SI u dobi od 55 godina je 33% za muškarce i 28% za žene. Udio bolesnika sa HFpEF kreće se od 22% do 73%, zavisno od primijenjene definicije, kliničkog okruženja (osnovna njega, bolnica, prijem u bolnicu), dobi i pola ispitivane populacije, prethodnog infarkta miokarda i dr.

Incidencija SI može se smanjivati, više za srčanu insuficijenciju smanjene ejekcione frakcije (engl. *heart failure with reduced ejection fraction* – HFrEF) nego za HFpEF. Čini se da HFpEF i HFrEF imaju različite epidemiološke i etiološke profile. U poređenju sa HFrEF, pacijenti s HFpEF su stariji, češće žene i češće imaju istoriju hipertenzije i atrijske fibrilacije (AF), dok je istorija infarkta miokarda rjeđa. Karakteristike bolesnika sa srčanom insuficijencijom sa ejekcionom frakcijom srednjeg opsega (engl. *heart failure with mid-range ejection fraction* – HFmrEF) je između onih s HFrEF i HFpEF.

### 3.3. Etiologija

Klinički sindrom srčane insuficijencije može biti posljedica poremećaja perikarda, miokarda, endokarda ili srčanih zalistaka. Međutim, većina pacijenata ima simptome povezane s oštećenom funkcijom miokarda lijeve komore. Abnormalnosti sistolne i dijastolne funkcije koegzistiraju, bez obzira na udio u ejekcioni frakciji.

Insuficijencija lijeve komore može se razviti pri ishemiskoj bolesti srca, hipertenziji, aortnoj stenozi, kardiomiopatijama, stečenoj mitralnoj i aortnoj regurgitaciji, urođenim srčanim manama kao što je ventrikularni septalni defekt i otvoreni duktus arteriosus sa velikim šantovima.

Do insuficijencije desne komore najčešće dolazi zbog prethodne insuficijencije lijeve komore. Insuficijencija lijeve komore uzrokuje povećanje plućnog pritiska i dovodi do plućne venske hipertenzije koja opterećuje desnu komoru. Drugi uzroci mogu biti teške bolesti pluća u kojima se razvija plućno srce, zatim plućna embolija, plućna okluzivna venska bolest, infarkt desne komore, primarna plućna hipertenzija, trikuspidalna regurgitacija ili stenoza, mitralna stenoza i stenoza plućne arterije ili zalistaka.

Dakle, srčana insuficijencija je glavna komplikacija svih drugih bolesti srca – ishemiskih, neishemiskih, poremećaja ritma, oboljenja srčanih zalistaka, kao i plućne bolesti poput plućne embolije i pneumonije. Razvoju SI može doprinijeti pretjeran unos tečnosti i natrijuma, oralno ili intravenski, kod osoba koje već imaju neku srčanu bolest. Uzrok nastanka SI može biti jatrogen, npr. upotreba citostatika koji su kardiotoksični. Do SI mogu dovesti i bolesti u kojima je pojačana potreba srčanog tkiva za kiseonikom, kao npr. tireotoksikoza, teška anemija, sepsa i dr. U tabeli 1. prikazani su uzroci nastanka SI.

Tabela 1. Etiologija srčane insuficijencije

BOLESTI MIOKARDA		
Ishemijske bolesti srca	Miokardni ožiljak	
	Omamlijen miokard/ hibernacija	
	Epikardijalna koronarna bolest	
	Abnormalna koronarna mikrocirkulacija	
	Endotelna disfunkcija	
Toksična oštećenja	Rekreativna zloupotreba supstanci	Alkohol, kokain, amfetamin, anabolički steroidi
	Teški metali	Bakar, željezo, olovo, kobalt
	Lijekovi	Citostatski lijekovi (npr. antraciklini), imunomodulirajući lijekovi (npr. interferoni monoklonskih antitijela kao što je trastuzumab, cetuximab), antidepresivi, antiaritmici, NAIL, anestetici
	Radijacija	
Oštećenja uzrokovana imunološkim odgovorom	Povezano sa infekcijom	Bakterije, spirohete, gljive, protozoe, paraziti (Šagasova bolest), rikecije, virusi (HIV/AIDS)
	Nije povezano sa infekcijom	Limfocistični/ miokarditis gigantskih ćelija, autoimmune bolesti (npr. Gravesova bolest), reumatoidni artritis, poremećaj vezivnog tkiva, uglavnom sistemski lupus eritematodus, hipersenzitivnost i eozinofilni miokarditis (Churg–Strauss)
Infiltracija	Povezana sa malignitetima	Primarne i metainfiltracije
	Nije povezana sa malignitetima	Amiloidoza, sarkoidoza, hemohromatoza, bolesti skladištenja glikogena (npr. Pompeova bolest), bolesti skladištenja lizozoma

Metabolički poremećaji	Hormonalni	Bolesti štitne i paraštitne žlijezde, akromegalija, deficit hormona rasta, primarni hiperaldosteronizam, Adisonova bolest, dijabetes, metabolički sindrom, feohromocitom, patologija povezana sa trudnoćom i porodom
	Nutritivni	Deficit tiamina, L-karnitina, selena, željeza, fosfata, kalcijuma, pothranjenost u nekim stanjima kao što su maligniteti, AIDS i anoreksija nervosa, gojaznost
Genetske abnormalnosti	Različite forme	Hipertrofična kardiomiopatija, dilatativna kardiomiopatija, nekompaktna kardiomiopatija lijeve komore, aritmogena kardiomiopatija desnog ventrikula, restriktivna kardiomiopatija, mišićne distrofije i laminopatije

#### STANJA KOJA UZROKUJU POREMEĆAJ PUNJENJA SRČANIH ŠUPLJINA

Hipertenzija		
Valvularni i miokardni strukturalni defekti	Stečene	Mitralna, aortalna, trikuspidalna i pulmonalna valvularna bolest
	Urođene	Atrialni i ventrikularni septalni defekt i dr.
Perikardna i endokardna patologija	Perikardna	Konstriktivni perikarditis Perikardna efuzija
	Endomiokardna	Hipereozinofilni sindrom, endomiokardna fibroza, endokardijalna fibroelastoza
Stanja koja stvaraju opterećenje volumenom		Teška anemija, sepsa, tireotoksikoza, Padžetova bolest, arteriovenska fistula, trudnoća
Preopterećenje volumena		Renalna insuficijencija, preopterećenje jatrogenim tečnostima

#### ARITMIJE

Tahiaritmija		Atrialne, ventrikularne aritmije
Bradiaritmija		Disfunkcija sinusnog čvora, poremećaji provodljivosti

### 3.4. Klinička slika i klasifikacija

Klinička slika kod SI može se postepeno razvijati, a može se razviti kao životno ugrožavajući edem pluća ili kardiogeni šok. Dakle, može biti akutna i hronična.

Zatajenje lijevog ventrikla karakteriše zamor i slabost, plućna kongestija – dispnea i bazalne krepitacije, a zatajenje desnog ventrikla sistemska vaskularna kongestija, edem, povećan jugularni venski pritisak i hepatomegalija. Rani simptomi manifestuju se kao dispnea u naporu, smanjena tolerancija napora, zamor, nokturna. Srednje teški simptomi su ortopneja, paroksizmalna noćna dispnea, osjećaj punoće u gornjem

desnom kvadrantu abdomena, smanjen apetit. Ozbiljni simptomi su respiratori distres u miru, oštećenje svijesti.

Simptomi srčane insuficijencije (tabela 2) često su nespecifični i ne pomažu u razlikovanju srčane insuficijencije i drugih bolesti sa sličnim simptomima. Simptomi i znakovi SI koji ukazuju na zadržavanje tečnosti mogu se brzo riješiti davanjem diuretika. Znakovi poput povišenog jugularnog venskog pritiska i pomjeranje srčanog vrha bočno specifičniji su. Simptome i znakove ponekad može biti teško identifikovati i tumačiti, posebno kod gojaznih osoba, kod starijih osoba i kod pacijenata sa hroničnom bolesti pluća. Kod mlađih pacijenata SI može imati različitu etiologiju, kliničku manifestaciju bolesti i ishod u poređenju sa starijim pacijentima.

Neophodno je uzeti detaljnu anamnezu kod pacijenta kod kojeg postoji sumnja na razvoj SI. Neobična je pojava SI kod neke osobe ako u anamnezi nismo dobili podatak o mogućem uzroku srčanog oštećenja. Npr. podatak o ranijem infarktu miokarda uz prisutne odgovarajuće simptome i znakove značajno povećava vjerovatnoću da se razvija SI. Dakle, u anamnezi je bitno dobiti podatke o postojanju drugih bolesti koje mogu dovesti do SI. Pri narednim posjetama pacijenta, trebalo bi pratiti simptome i znakove SI, posebno one koji upućuju na postojanje kongestije. Simptomi i znakovi važni su u praćenju reakcije pacijenta na liječenje i stabilnost bolesti tokom vremena. Postojanost simptoma i pored liječenja obično ukazuje na potrebu za dodatnom terapijom. Pogoršanje simptoma je ozbiljan znak da bolest napreduje i da je neophodan hitan prijem u bolnicu, tj. da postoji mogućnost smrtnog ishoda.

Tabela 2. Simptomi i znakovi srčane insuficijencije

Simptomi	Znakovi
TIPIČNI	SPECIFIČNI
Nedostatak vazduha, gušenje	Povišen jugularni venski pritisak
Ortopneja	Treći srčani ton (ritam galopa)
Paroksizmalna noćna dispneja	Bočno pomjeren iktus
Smanjena tolerancija na fizički napor	
Umor, produženo vrijeme oporavka nakon fizičkog napora	
Otoci oko gležnjeva	
MANJE SPECIFIČNI	MANJE SPECIFIČNI
Noćni kašalj	Debljanje (> 2 kg/sedmično)

Vizing	Gubitak na težini (u uznapredovaloj SI)
Osjećaj nadutosti	Kaheksija
Gubitak apetita	Srčani šum
Konfuzija (posebno kod starijih)	Periferni edemi (gležanj, sakralni, skrotalni...)
Depresija	Plućne krepitacije
Palpitacije	Redukovana količina vazduha u plućima, muklina na bazama pluća pri perkusiji (pleuralna efuzija)
Vrtoglavice	Tahikardija
Sinkope	Nepravilan puls
	Tahipneja
	Cheyne Stokes disanje
	Hepatomegalija
	Ascites
	Hladni ekstremiteti
	Oligurija
	„Uzak“ pulsni pritisak

Ejekciona frakcija lijeve komore (engl. *left ventricular ejection fraction* – LVEF) koristi se za klasifikaciju srčane insuficijencije. Prvobitno je korišćena za diferencijaciju srčane insuficijencije smanjene ejekcione frakcije, procjene njene patofiziologije i odgovora na terapiju. Klinička istraživanja su pokazala visoku smrtnost kod ovih bolesnika. Srčana insuficijencija sa redukovanim ejekcionim frakcijom definisana je kao srčana insuficijencija sa ejekcionom frakcijom lijeve komore ispod 40%. Srčana insuficijencija očuvane ejekcione frakcije ili dijastolna srčana slabost obuhvata bolesnike sa srčanom insuficijencijom sa  $LVEF \geq 50\%$ . Treća grupa je srčana insuficijencija sa ejekcionom frakcijom srednjeg opsega sa LVEF od 40% do 49%.

Dijagnoza HFrEF može se postaviti ako su ispunjena tri uslova:

- tipični simptomi za SI,
- tipični znaci za SI (ne moraju biti prisutni u ranom stadijumu) i
- snižena LVEF.

Dijagnoza HFpEF može se postaviti ako su ispunjena četiri uslova:

- tipični simptomi za SI,
- tipični znakovi za SI (ne moraju biti prisutni u ranom stadijumu),
- normalna ili samo blago snižena LVEF bez dilatacije LV i
- značajna strukturalna bolest srca [hipertrofija lijevog ventrikula (LV)/ dilatacija lijevog atrija (LA) i/ili dijastolna disfunkcija].

Pored podjele prema ejekcionoj frakciji koristi se i podjela prema simptomatskim ograničenjima pacijenata. U tu svrhu koristi se funkcionalna klasifikacija Njujorškog udruženja kardiologa (engl. *New York Heart Association – NYHA*), koja je prikazana u tabeli 3.

Tabela 3. Funkcionalna klasifikacija Njujorškog udruženja kardiologa bazirana na ozbiljnosti simptoma i fizičkoj aktivnosti

NYHA KLASIFIKACIJA SI	
KLASA	FIZIČKA AKTIVNOST I POJAVA SIMPTOMA
NYHA klasa I	Nema ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajene fizičke aktivnosti ne uzrokuju simptome
NYHA klasa II	Uobičajene fizičke aktivnosti dovode do zamora, palpitacija, dispneje ili anginoznog bola
NYHA klasa III	Umjereno ograničenje fizičkih aktivnosti (fizičke aktivnosti manje od uobičajenih dovode do pojave simptoma)
NYHA klasa IV	Nesposobnost za fizički rad (simptomi prisutni u mirovanju)

### 3.5. Dijagnostičke procedure

Za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije veoma je važno detaljno uzimanje anamneze i detaljan fizikalni pregled. U anamnezi treba обратити pažnju na simptome koji bude sumnju na SI, kao što su gušenje, ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja, smanjena tolerancija na napor, umor, produženo vrijeme oporavka nakon fizičkog napora i oticanje zglobova. U fizikalnom nalazu mogu se naći: plućni pukoti, bezbolni tjestasti edemi na stopalima i gležnjevima, povećana i ponekad pulsirajuća jetra, koja se palpira ispod desnog rebarnog luka, natečen trbuh i ascites, povećan jugularni venski pritisak, ritam galopa, lateralno pomjerjen iktus i proširen *punctum maximum* u ležećem položaju na lijevom boku, tahikardija, srčani šumovi (koji mogu biti uzrok ili posljedica SI).

Treba imati na umu da su simptomi, naročito u ranoj fazi SI, često prolazni. Većina simptoma i znakova u SI vezana je za prekomjerno nakupljanje tečnosti, pa ako pacijent uzima diuretik u liječenju nekog drugog prisutnog oboljenja (npr. hipertenzija), ti simptomi i znakovi mogu izostati. Zato je bitan anamnestički podatak o upotrebi diuretika. Vizing je manje tipičan simptom.

Može praviti problem u diferencijalnoj dijagnozi sa astmom ili HOBP-om. Kod SI može biti uzrokovani tečnošću u plućima, koja vrši pritisak spolja na bronhiole, dok kod astme i HOBP-a pritisak dolazi iz bronhiola, ali je simptomatologija ista. U anamnezi je bitno uzeti podatak o postojanju drugih bolesti, kao što su npr. koronarne bolesti (infarkt miokarda, revaskularizacija), kao i izlaganje kardiotoksičnim lijekovima.

ESC kriterijumi zahtijevaju, pored znakova i simptoma srčane insuficijencije, dodatne nalaze za potvrdu dijagnoze.

### 3.5.1. EKG

Promjene u EKG-u nisu dijagnostički specifične za SI, ali promjene koje ukazuju na raniji infarkt srca, hipertrofiju LV, blok lijeve grane ili tahiaritmije (npr. fibrilacija atrija s brzim odgovorom ventrikula) povećavaju sumnju na SI i mogu pomoći u otkrivanju uzroka SI.

### 3.5.2. Radiološke pretrage

Na RTG snimku srca i pluća na SI upućuje povećana srčana sjena, pleuralni izljevi, tečnost u interlobarnom prostoru i vodoravne linije na periferiji zadnjih donjih plućnih polja. Ovakav nalaz je posljedica dugotrajno povećanog pritiska u lijevom atriju i zadebljanja intralobularnih pregrada zbog edema. Moguće je i venski zastoj u gornjim dijelovima pluća i edem u intersticiju i alveolama. Na bočnoj projekciji srčane sjene može se vidjeti povećanje atrija ili ventrikula. Radiogram je od značaja za diferencijalnu dijagnozu SI i može potvrditi postojanje drugih bolesti (npr. HOBP-a, pneumonije ili raka pluća).

### 3.5.3. Laboratorijske pretrage

Laboratorijske pretrage, osim određivanja B-tipa natriuretskog peptida, nije potrebno raditi u cilju postavljanja dijagnoze SI. One mogu biti korisne za određivanje uzroka SI i sistemskih učinaka bolesti.

Laboratorijske pretrage krvi koje se preporučuju kod pacijenata sa SI jesu KKS, kreatinin, urea, elektroliti (uključujući Mg i Ca), GUK, albumin i parametri jetrene funkcije. Testove za procjenu funkcije štitne žlijezde trebalo bi uraditi kod bolesnika s atrijalnom fibrilacijom, D-dimer kod sumnje na plućnu emboliju, srčane enzime (troponin) kod sumnje na infarkt srca.

Natriuretski peptidi (NP) ne rade se rutinski u kliničkoj praksi. Rade se pacijentima koji imaju prisutne simptome i znakove karakteristične za SI i abnormalnosti u EKG-u. Prema preporukama evropskih kardioloških udruženja

za primarnu zdravstvenu zaštitu, granične vrijednosti su dosta niske (125 pg/ml za NT-proBNP i za BNP 35 pg/ml). Drugi uzroci, takođe, mogu dovesti do povećanja NT-proBNP, uključujući starost preko 75 godina, atrijalnu fibrilaciju, bubrežno oštećenje, hipertrofiju lijevog ventrikula i teži HOBP. Upotreba nižih graničnih vrijednosti daje veću vjerovatnoću izdvajanja pacijenata sa mogućom SI. Povišen nivo natriuretskih peptida, uz prisutne tipične simptome, upućuje na SI i potrebna je dalja dijagnostika (ehokardiografija).

### 3.5.4. Ehokardiografija

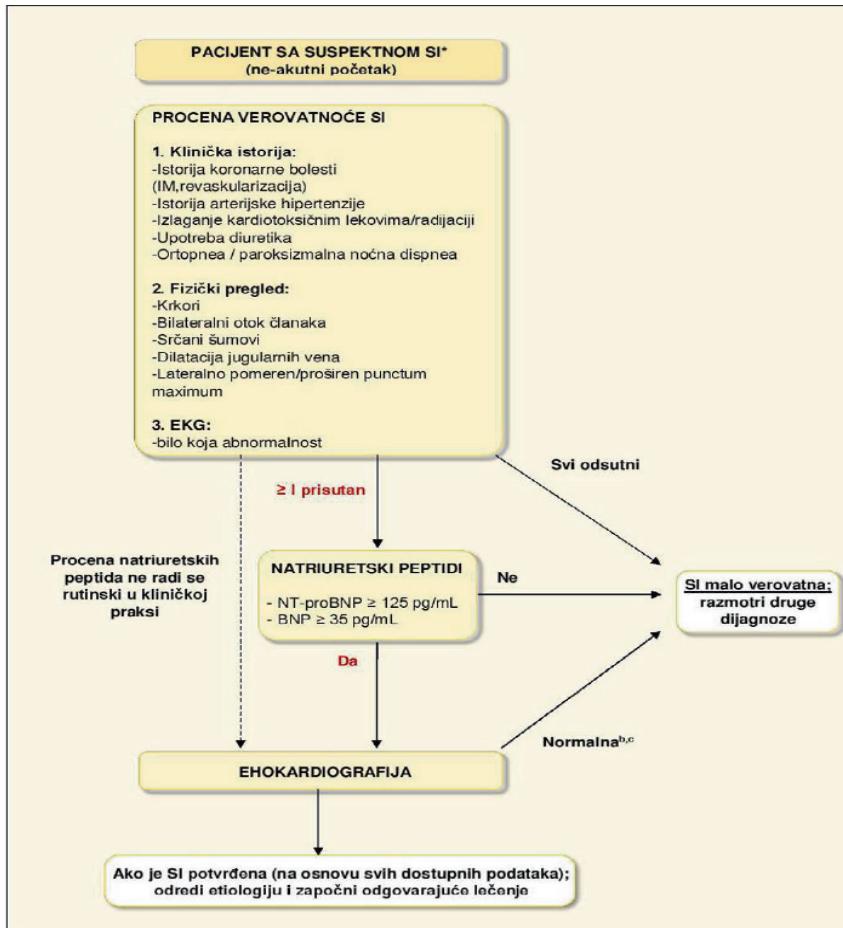
Ehokardiografija može se raditi odmah, čim se posumnja na SI, ili sačekati nalaz natriuretskih peptida.

Ehokardiografija se preporučuje odmah kod hemodinamski nestabilnih bolesnika sa akutnom SI i u roku od 48 sati kada srčana struktura i funkcija ili nisu poznate ili su se možda promijenile od prethodnih ispitivanja.

Ehokardiografija je najkorisniji, široko dostupan test kod bolesnika sa sumnjom na SI da bi se postavila dijagnoza. On daje neposredne podatke o volumenu komore, ventrikularnoj sistolnoj i dijastolnoj funkciji, debljini stijenke, funkciji zalistaka i plućnoj hipertenziji. Ove su informacije ključne za postavljanje dijagnoze i za određivanje odgovarajućeg liječenja.

Podaci dobijeni pažljivom kliničkom procjenom i gorenavedenim testovima omogućuju početnu radnu dijagnozu i plan liječenja kod većine bolesnika. Ostali testovi su potrebni najčešće samo ako je dijagnoza nejasna, npr. ako ehokardiografski nalaz nije dovoljno ubjedljiv ili se sumnja na neuobičajen uzrok SI (radioizotopi, magnetna rezonanca, kateterizacija srca i koronarografija, biopsija endokarda).

Prema algoritmu (slika 1) za dijagnostikovanje srčane insuficijencije u neakutnoj kliničkoj slici, za pacijente kod kojih se prvi put pojavljuju simptomi, vjerovatnoću SI prvo treba procijeniti na osnovu anamneze o ranijim bolestima pacijenta (npr. koronarna bolest, arterijska hipertenzija, primjena diuretika), zatim prisutnim simptomima (npr. ortopneja), na osnovu fizikalnog pregleda (npr. bilateralni edem, povećani jugularni venski tlak, pomaknuti apikalni ritam) i nalaza EKG-a. Ako su svi elementi normalni, SI je malo vjerojatna i treba uzeti u obzir druge dijagnoze. Ako bar jedan element odstupa od normalnog stanja, trebalo bi mjeriti NP u plazmi, ako su dostupni, kako bi se identificovali pacijenti kojima treba ehokardiografija (ehokardiogram se radi ako je nivo NP iznad praga isključenja ili ako se nivo NP ne može uraditi).



NT-proBNP – N-terminalni pro-B tip natriuretskog peptida; BNP – B-tip natriuretskog peptida; KAB – koronarna arterijska bolest; IM – infarkt miokarda; a – pacijent prijavljuje simptome SI; b – normalna zapremina i funkcija ventrikula i atrija; c – razmotriti druge uzroke povećanja natriuretskih peptida

Slika 1. Dijagnostički algoritam za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa neakutnim početkom

### 3.6. Kada uputiti pacijenta specijalisti

Početnu procjenu pacijenta sa simptomima i znakovima srčane insuficijencije, prema većini kliničkih vodiča, trebalo bi da napravi kardiolog radi formalnog postavljanja dijagnoze. Dalje praćenje pacijenta može biti u nadležnosti porodičnog ljekara.

Indikacije za konsultativni kardiološki pregled ili hospitalizaciju mogu biti razvoj npr. akutnog infarkta miokarda, fibrilacije atrija sa brzim odgovorom ventrikula, teške hipertenzije, akutne insuficijencije zalistaka, plućnog edema, razvoj teških simptoma u pogoršanju srčane insuficijencije ili ako se radi o novonastaloj srčanoj insuficijenci ili srčanoj insuficijenci koja ne reaguje na ambulantni tretman.

Bolesnici s blagim pogoršanjima srčane insuficijencije ili sa odranije poznatom srčanom insuficijencijom mogu se liječiti ambulantno u porodičnoj medicini.

### 3.7. Liječenje

Liječenje SI obuhvata promjenu životnih navika, medikamentnu terapiju, a ponekad i operativne zahvate. U liječenje treba da bude uključen sam pacijent, kao i članovi njegove porodice.

Pacijent sa SI treba da smanji unos natrijuma i kuhinjske soli. Trebalо bi da ne konzumira usoljene namirnice, da priprema hranu sa što manje soli i da ne dosoljava hranu za stolom. Poželjno je dnevno jutarnje praćenje tjelesne težine jer pomaže u ranom otkrivanju nakupljanja natrijuma i vode. Pacijenta bi trebalo obučiti da sam podigne dozu svog diuretika, a ako se porast na težini nastavi i pojave se drugi simptomi, treba da se javi na pregled. Pored pravilne ishrane, neophodna je redovna fizička aktivnost individualno prilagođena svakom pacijentu. Gojaznost može pogoršavati stanje SI. Odgovarajućom ishranom i fizičkom aktivnošću indeks tjelesne mase treba održavati normalnim.

Farmakološka terapija je osnova liječenja SI. Cilj farmakološkog liječenja je da se olakšaju simptomi, poboljša kvalitet života i preživljavanje pacijenta, te da se smanji broj hospitalizacija.

Ako se radi o akutnoj srčanoj insuficijenci, pacijent će sa primarnog nivoa zdravstvene zaštite biti poslat u bolnicu. Dok čeka ekipu hitne medicinske pomoći, doktor će otvoriti venski put i i.v. dati diuretik Henleove petlje (furosemid 20 mg). Diuretiku treba oko 20 minuta da počne da djeluje. Istovremeno, pacijentu treba puls oksimetrom odrediti saturaciju kiseonikom. Ako je manja od 92%, treba dati kiseonik 2 l/min. i isključiti za nekoliko minuta kada se postigne poželjna saturacija. Ako je izražena dispneja i razdražljivost, pacijentu se može dati morfij 5 mg polako intravenski. Nitroglicerin treba dati ako je sistolni krvni

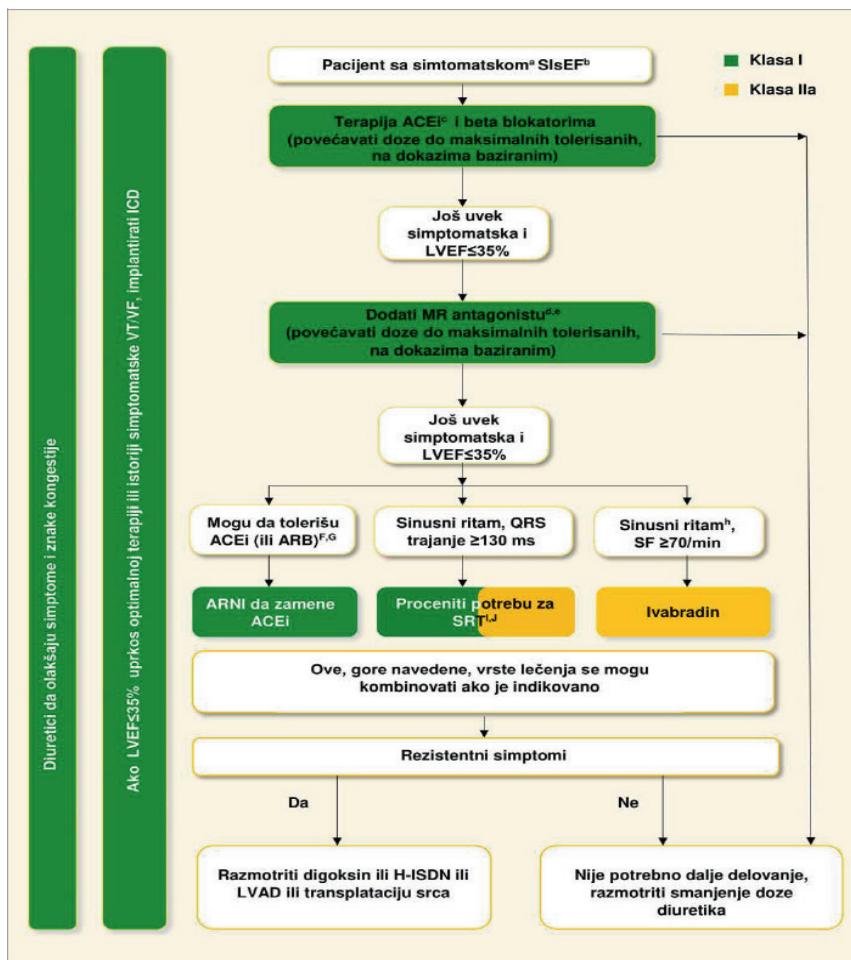
pritisak veći od 100 mmHg.

Ako se radi o hroničnoj srčanoj insuficijenci, neophodni su diuretici. Diuretici se koriste da olakšaju simptome i znakove kongestije bez obzira na to da li se radi o HFrEF, HFmrEF ili HFpEF. Dakle, diuretici trenutno olakšavaju simptome. Nema dokaza da se dugoročno postiže korist za pacijenta.

Kod HFmrEF i HFpEF nema drugih lijekova sa dokazanom prognostičkom koristu. Strategija liječenja fokusira se na simptome i uključuje titraciju diureтика u skladu sa količinom tečnosti kod pacijenta, adekvatnom kontrolom krvnog pritiska i kontrolom srčanog ritma kod atrijalne fibrilacije.

Prema preporukama, kod hronične HFrEF, kao što je već pomenuto, diuretici treba da olakšaju znakove i simptome kongestije. Upotreba diureтика može biti privremeno obustavljena ili smanjena kada pacijent uzima neke druge lijekove, ali kod većine pacijenata se mora nastaviti sa diureticima. Od drugih lijekova (slika 2), najprije treba početi sa inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors* – ACE), nakon čega se dodaju beta blokatori. Ako pacijent ne toleriše ACE (5% pacijenata ima suhi kašalj), mogu se uvesti blokatori angiotenzin II receptora (engl. *angiotensin II receptor blockers* – ARB). Ako se simptomi održavaju (NYHA klasa II–IV), može se dodati antagonist mineralokortikoidnih receptora – AMR (engl. *mineralocorticoid receptor antagonist* – MRA), kao što su spironolakton ili eplerenon. Ako simptomi i dalje perzistiraju (NYHA klasa II–IV) uprkos upotrebi ova tri lijeka, plus diuretici, neki pacijenti mogu imati koristi od ivabradina, ako su u sinusnom ritmu, LVEF < 35% i srčana frekvencija veća od 70 otkucaja/min.

Novine u liječenju su uvođenje nove klase lijekova inhibitora neprilizina s istovremenom blokadom angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor/neprilysin inhibitor* – ARNI). Prvi ARNI koji je razvijen je sakubitril-valsartan. U PARADIGM-HF studiji poređen je sa enalaprilom 10 mg 2x dnevno. Studija je ranije prekinuta zbog pozitivnih rezultata. Ukupni mortalitet kod pacijenata koji su koristili ARNI bio je značajno manji u odnosu na one koji su koristili enalapril. Podaci iz PARAMOUNT studije koja je poredila sakubitril-valsartan sa valsartanom kod pacijenata sa SioEF, pokazala je da ARNI smanjuju NTproBNP vrijednosti, zapreminske indeks lijeve pretkomore i povećavaju glomerularnu filtraciju, više nego valsartan sam, nezavisno od efekta koji ima na smanjenje sistolnog pritiska.



Slika 2. Terapeutski algoritam za pacijente sa simptomatskom srčanom insuficijencijom i smanjenom ejekcionom frakcijom

ACEi – inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; ARB – blokator angitenzinskih receptora; MR – mineralkortikoidni receptor; ARNI – angiotenzin receptor neprilizin inhibitor; SRT – srčana resinhronizaciona terapija; H-ISDN – hidrolizin i izosorbid dinitrat; LVAD – pomoćični aparat za lijevi ventrikul; SF – srčana frekvenci; ICD – implantabilni kardiooverter defibrilator; VF – ventrikularna fibrilacija; VT – ventrilularna tahikardija; a. simptomatska – NYHA klasa II–IV; b. SisEF – LVEF 250 pg/ml ili NT-proBNP > 500 pg/ml, kod muškaraca i 750 pg/ml kod žena); f. sa povećanim nivoom plazmatskog natriuretskog peptida (BNP ≥ 150 pg/ml ili plazma NT-proBNP ≥ 600 pg/ml ili hospitalizacija zbog SI u zadnjih 12 mjeseci sa plazma BNP > 100 pg/ml ili plazma NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) gln.; doze ekvivalentne enalaprilu 10 mg, 2x dnevno; h. sa prijemom u bolnicu zbog srčane insuficijencije u toku prethodne godine; i. SRT se preporučuje ako je QRS ≥ 130 ms i postoji BLG (u sinusnom ritmu); j. SRT treba/može biti razmotrena ako je QRS ≥ 130 ms sa ne-BLG (u sinusnom ritmu) ili za pacijente sa AF, pod uslovom da je strategija za osiguravanje biventrikularne kapture na mjestu (individualizovana odluka).

### 3.8. Literatura

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2016; 37: 2129–200.
2. Praktičan vodič za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ). EPCCS 2018; <https://ipccs.org/2018/10/22/praktican-vodic-za-dijagnostikovanje-i-lecenje-srccane-insuficijencije-u-primarnoj-zdravstvenoj-zastiti-pzz//download-praktican-vodic-za-dijagnostikovanje-i-lecenje-srccane-insuficijencije-u-primarnoj-zdravstvenoj-zastiti-pzz.pdf> [cited jun 20].
3. Van der Meer P, Gaggin HK, William G. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure. JACC 2019; 73(21): 2756–68.
4. Taylor CJ, Hobbs FD. Heart failure therapy in patients with coronary artery disease. Curr Opin Pharmacol. 2013; 13(2): 205–9.
5. Jhund PS, Claggett B, Packer M, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. Eur J Heart Fail. 2014; 16(6): 671–7.
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371(11): 993–1004.
7. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014; 370(15): 1383–92.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013; 34(28): 2159–219.
9. Solomon SD, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1609–1620.
10. Almufleh A, Marbach J, Chih S, Stadnick E, Davies R, Liu P, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/ Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patientsAm J Cardiovasc Dis. 2017; 7: 108–113.
11. Januzzi JL Jr, Packer M, Claggett B, Liu J, Shah AM, Zile MR, et al. IGFBP7

(Insulin-Like Growth Factor – Binding Protein-7) and Neprilysin Inhibition in Patients With Heart Failure. Circ Heart Fail. 2018; 11:e005133.

---

## 4. DIJABETES MELITUS

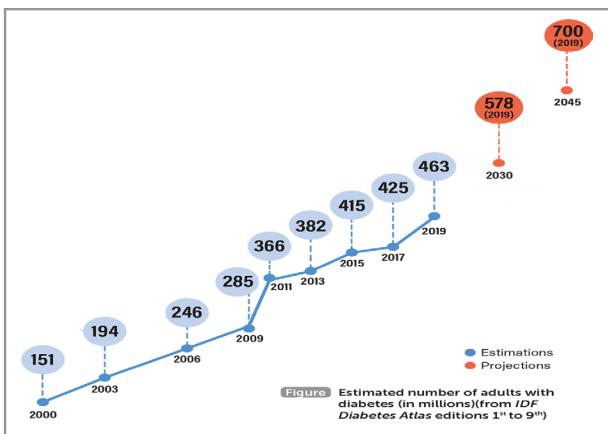
Doc. dr Suzana Savić

### 4.1. Definicija

Dijabetes melitus predstavlja heterogenu grupu metaboličkih poremećaja nastalih uslijed promijenjenog intermedijarnog metabolizma glukoze, masti i proteina (1). Ova bolest nastaje zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka insulina i/ili njegovog neadekvatnog dejstva. Važno je istaknuti da i prije ispoljavanja samog dijabetesa u jednom vremenskom periodu, koji se mjeri i godinama, može postojati metabolički ambient pogodan za razvoj procesa ateroskleroze. Tako se u trenutku postavljanja dijagnoze tipa 2 dijabetesa već kod oko 40% bolesnika konstatuju uznapredovala i klinički manifestna oštećenja arterijskih krvnih sudova. Ona nastaju uslijed metaboličke abnormalnosti, tj. kompenzatornog hiperinsulinizma, koji ima snažan aterogeni potencijal, posebno u fazi maksimalne hipersekretorne aktivnosti, odnosno u periodu prije manifestno izmijenjene glikoregulacije (2). Kao posljedica navedenog javlja se hiperglikemija, uz progresivan razvoj komplikacija, kroz proces ateroskleroze i mikroangiopatije (1, 3).

### 4.2. Epidemiologija

Dijabetes melitus predstavlja jedan od najznačajnijih problema 21. vijeka. Smatra se da četvrtina populacije starije od 65 godina boluje od dijabetesa, a polovina te populacije ima predijabetes, pri čemu je prevalencija dijabetesa i predijabetesa u stalnom porastu (4). Prema podacima Međunarodne federacije za dijabetes (engl. *International Diabetes Federation* – IDF), u svijetu tokom 2019. godine 463 miliona (9,3%) odraslih životne dobi od 20 do 79 godina imali su dijabetes. Predviđanja IDF-a su da će do 2030. godine 578,4 miliona (10,2%), a do 2045. godine 700,2 miliona (10,9%) odraslih (20–79 godina) živjeti sa dijabetesom (slika 1). Uznemirujući je podatak da je oko 50% svih osoba sa dijabetesom u zemljama u razvoju nedijagnostikovano. Prema podacima IDF-a, u svijetu tokom 2019. godine 373,9 miliona (7,5%) odraslih životne dobi od 20 do 79 godina imali su smanjenu toleranciju na glukozu (engl. *Impaired glucose tolerance* – IGT), dok su predviđanja da će do 2030. godine taj broj porasti na 453,8 miliona (8,0%), a do 2045. godine na 548,4 miliona (8,6%) (5).



Slika 1. Globalni epidemiološki podaci o prevalenciji dijabetesa – IDF 2019.

Prema podacima Instituta za javno zdravstvo, u Republici Srpskoj ukupan broj prijavljenih osoba oboljelih od dijabetesa do 2016. godine iznosio je 56.016, dok je procjena da je tokom 2017. godine taj broj porastao na 100.000 (4). Prema podacima publikacije Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske i Registra za dijabetes, prevalencija šećerne bolesti u Republici Srpskoj je u porastu i kretala se od 3,1% (2014), preko 3,5% (2015), 4% (2016), 5,2% (2017) do 5,5% (2018). Stopa incidence dijabetesa u 2018. godini bila je 77,4/100.000 stanovnika u Republici Srpskoj, dok se procenat novooboljelih odnosio na 52% muškaraca i 48% žena. Najčešće su novooboljeli registrovani sa tipom 2 dijabetesa (89,7%), dok je sa tipom 1 registrovano 10,3%. U posmatranom periodu je najniža stopa incidence bila u Doboju, gdje je u 2018. godini zabilježeno 64,8/100.000 prijavljenih novooboljelih, dok je najviša bila u Istočnom Sarajevu – 110,8/100.000 stanovnika (6, 7).

#### 4.3. Etiologija

Na nastanak tipa 2 dijabetesa značajan uticaj ima genetska predispozicija i faktori spoljašnje sredine. Nepromjenjivi faktori odnose se na genetsku predispoziciju, dok su faktori spoljne sredine promjenjivi i odnose se na sedentarnost, gojaznost, ubrzan način života, psihotenziju, neadekvatnu ishranu, pušenje i slično (8, 9, 10).

U faktore rizika za nastanak tipa 2 dijabetesa ubrajaju se pozitivna porodična anamneza tipa 2 dijabetesa (roditelji i bliska rodbina), raniji poremećaji glikoregulacije, istorija kardiovaskularnih bolesti, arterijska hipertenzija (vrijednost krvnog pritiska 140/90 mmHg i više), vrijednosti HDL holesterola 0,9 mmol/l i niže, triglicerida 2,82 mmol/l i više, centralni ili abdominalni tip gojaznosti (indeks tjelesne mase – ITM 27 kg/m<sup>2</sup> i viši), životna dob iznad 45 godina, fizička neaktivnost, gestacijski dijabetes ili rođenje djeteta težeg od četiri kilograma, sindrom policističnih jajnika, etnička pripadnost (Afroamerikanci, Latinoamerikanci...) (11, 12).

#### 4.4. Klasifikacija

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 1998. godine dala posljednju i trenutno važeću etiološku klasifikaciju klinički manifestnog dijabetesa u četiri kategorije:

1. tip 1 dijabetesa,
2. tip 2 dijabetesa,
3. drugi specifični oblici dijabetesa,
4. gestacijski dijabetes (1–3, 10).

*Tip 1 dijabetesa* manifestuje se apsolutnim nedostatkom insulinske sekrecije uslijed destrukcije beta ćelija pankreasa. Imunološki posredovan tip 1 dijabetesa nastaje zbog autoimunog procesa i javlja se u 90% slučajeva, dok se idiopatski oblik javlja u 10% slučajeva (1, 3). Počinje u djetinjstvu ili u mlađem životnom dobu (prije 35. godine života), a njegova zastupljenost u opštoj populaciji iznosi 5%–10%. Dijabetesna ketoacidoza (DK) javlja se kod 10%–40% slučajeva i može biti prvi znak bolesti, a glikemija natašte po pravilu je 7,0 mmol/l ili viša. Klinička slika može da bude potpuno asimptomatska, ali se mogu javiti i jasno izraženi simptomi: poliurija, polidipsija i polifagija, gubitak tjelesne težine, osjećaj umora, zamagljeni vid u periodu od nekoliko dana do više sedmica (1, 13–15).

*Tip 2 dijabetesa* predstavlja heterogenu grupu poremećaja nastalih sadejstvom genetske predispozicije i spoljašnjih faktora. Javlja se u oko 90% slučajeva, najčešće poslije 45. godine života. Za njega je karakterističan trijas poremećaja: insulinska rezistencija, abnormalna sekrecija insulina i povećana hepatička produkcija glukoze (1, 3). Kliničku sliku čine umor, intermitentne noxturije, glikozurija, polidipsija, dobijanje ili gubljenje tjelesne težine, abdominalna gojaznost, rekurentne kožne infekcije, dislipidemija i porast krvnog pritiska. Ovaj tip dijabetesa često je duži vremenski period neprepoznat, uslijed postepenog razvoja hiperglikemije, što pogoduje razvoju makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija. Dijabetesna ketoacidoza se javlja rijetko, dok je njen nastanak povezan sa prisustvom infekcije ili stresa (1, 3, 15).

*U druge specifične oblike dijabetesa* ubrajaju se genetski deficit funkcije beta ćelija pankreasa, nastali zbog genskih mutacija (MODY), genetski uslovljeni defekti djelovanja insulina, dijabetes uzrokovani bolestima egzokrino pankreasa, endokrinopatije, jatrogeni dijabetes uzokovan lijekovima (glukokortikoidi), hemikalijama, virusom humane imunodeficiencije (engl. *Human immunodeficiency virus – HIV*) i AIDS-om (engl. *Acquired immune deficiency syndrome*), rijetke forme imunološki posredovanog dijabetesa, nakon transplantacije organa i ostali genetski sindromi povezani sa dijabetesom (1, 10, 12).

*Gestacijski dijabetes* predstavlja poremećaj glikoregulacije dijagnostikovan prvi put tokom trudnoće, koji nakon trudnoće može prestati ili nastaviti da traje. Javlja se kod 2%–14% trudnica (1, 3, 8).

#### 4.5. Dijagnoza

Pri postavljanju dijagnoze dijabetesa, potrebno je uzeti iscrpnu anamnezu, obaviti fizikalni pregled i laboratorijske analize. *Anamneza* podrazumijeva utvrđivanje glavnih tegoba zbog kojih se bolesnik javlja ljekaru, prethodna oboljenja, porodičnu anamnezu dijabetesa, gojaznosti i kardiovaskularnih oboljenja, postojanje simptoma akutnih ili hroničnih komplikacija dijabetesa, nivo fizičke aktivnosti, životni stil i navike (pušenje, alkohol) (1, 16). Zatim se izvodi *fizikalni pregled* bolesnika na način da se utvrdi indeks tjelesne mase i obim struka, vrijednost krvnog pritiska (u ležećem i stojećem položaju), te obavi pregled glave i vrata (palpacija štitne žlijezde), grudnog koša, abdomena, muskuloskeletalnog sistema, inspekcija kože (akantosis nigra, lipodistrofija...), palpacija perifernih pulseva (*a. dorsalis pedis* i *a. tibialis posterior*) i neurološki pregled (pregled stopala, uključujući upotrebu najlonskog monofilamenta). Pacijente je potrebno uputiti na pregled fundusa (1, 16, 17). U okviru *laboratorijskih analiza*, provjeravaju se vrijednosti glikemije, glikoliziranog hemoglobina (HbA1c), lipidnog profila, jetrenih enzima, kreatinina i klirens kreatinina, mikroalbuminurije i tireostimulišućeg hormona – TSH (u tipu 1 dijabetesa, kod žena starijih od 50 godina i bolesnika sa dislipidemijom) (13, 14). Konsultativne preglede obavljaju endokrinolozi, nutricionisti, oftalmolozi, stomatolozi, po potrebi psiholozi i psihijatri (1).

Kriterijumi za klasifikaciju poremećaja tolerancije glukoze prema SZO prikazani su u tabeli 1. (1, 10).

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi SZO za dijabetes i stanja hiperglikemije

DIJABETES	
glikemija natašte ili	$\geq 7,0 \text{ mmol/l}$
plazma glukoza u 120 minutnom OGTT*	$\geq 11,1 \text{ mmol/l}$
INTOLERANCIJA NA GLUKOZU (engl. <i>Impaired glucose tolerance – IGT</i> )	
glikemija natašte i	$< 7,0 \text{ mmol/l}$
plazma glukoza u 120 minutnom OGTT	$\geq 7,8 \text{ mmol/l} \text{ i } < 11,1 \text{ mmol/l}$
OŠTEĆENA GLIKEMIJA NATAŠTE (engl. <i>Impaired fasting glucose – IFG</i> )	
glikemija natašte i (ako je određeno)	$6,1\text{--}6,9 \text{ mmol/l}$
plazma glukoza u 120 minutnom OGTT	$< 7,8 \text{ mmol/l}$

\*OGTT – oralni glukoza tolerans test

Od 2010. godine, Američka asocijacija za dijabetes (engl. *American Diabetes Association – ADA*) uvrstila je glikolizirani hemoglobin (HbA1c) u standardne dijagnostičke kriterijume. Dijagnozu dijabetesa treba postaviti kada je HbA1c 6,5% i viši, a potvrditi je ukoliko je u ponovnom nalazu HbA1c 6,5% i viši (tabela 2). Ako nije moguće uraditi određivanje HbA1c, potrebno je koristiti ranije preporučene dijagnostičke testove (glikemiju natašte, glikemiju nakon 120 minuta OGTT) (1, 10, 12, 18, 19).

Tabela 2. Kriterijumi za dijagnozu dijabetes melitusa tip 2 (ADA 2019)

Glikemija natašte $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$ (126 mg/dl)
ili
plazma glukoza u 120-minutnom OGTT $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ (200 mg/dl)
ili
glikolizirani hemoglobin (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
ili
pacijent sa klasičnim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemijske krize, slučajna glukoza u plazmi $11,1 \text{ mmol/l}$ (200 mg/dl)

Pri provjeri glikemije natašte, bolesnik najmanje osam sati prije vađenja krvi ne uzima hranu. Ukoliko se utvrdi vrijednost glikemije niža od 6,1 mmol/l, dobijeni rezultat ukazuje na normalnu glikemiju natašte. Ukoliko se pri „slučajnoj“ provjeri glikemije (bilo kada u toku dana) utvrdi vrijednost glikemije 11,1 mmol/l ili viša, uz postojanje klasičnih simptoma bolesti (poliurija, polidipsija, polifagija, gubitak tjelesne težine, izražen zamor, iritabilnost, zamagljen vid), tada se postavlja dijagnoza dijabetesa. Dijagnoza se sa sigurnošću može utvrditi ukoliko je glikemija 7,0 mmol/l ili viša u dva ponovljena i odvojena (randomizovana) mjerena (1, 2, 10, 12, 16).

Predijabetes predstavlja stanje poremećene glikoregulacije u kome je povišena glikemija natašte i smanjena tolerancija glukoze (tabela 3). Ovo stanje udruženo je sa dvostruko većim rizikom za nastanak dijabetesa i povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti (12).

Tabela 3. Kriterijumi za definisanje predijabetesa (ADA 2019)

Glikemija natašte 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl)
ili
plazma glukoza u 120-minutnom OGTT 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl)
ili
glikolizirani hemoglobin (HbA1c) 5,7%–6,4% (39–47 mmol/mol)

Za skrining tipa 2 dijabetesa predlaže se određivanje glikemije natašte kod svih osoba bez faktora rizika poslije 45. godine života, ITM 25 kg/m<sup>2</sup> i viši najmanje na tri godine, a sa faktorima rizika ranije i učestalije (3, 16).

Takođe, prema preporukama ADA, skrining testiranje i procjena za predijabetes i tip 2 dijabetesa vrše se pomoću ADA riziko testa (engl. *ADA risk test*) (slika 2). Test se sastoji od sedam pitanja koja se odnose na: životnu dob, pol, dijagnozu gestacijskog dijabetesa za ženski pol, porodičnu anamnezu dijabetesa (majka, otac, sestra, brat), utvrđen povišen krvni pritisak, fizičku aktivnost i ITM. Ukoliko je skor testa pet ili viši, tada je potrebno obaviti konsultacije sa doktorom u cilju dodatne dijagnostičke obrade (kontrole glikemije) i daljeg menadžmena u cilju potvrde predijabetesa ili tipa 2 dijabetesa i započinjanja njihovog liječenja. Navedeni test je dostupan za elektronsko testiranje na [diabetes.org/socrisktest](http://diabetes.org/socrisktest) (12).

**ARE YOU AT RISK FOR  
TYPE 2 DIABETES?**

**Diabetes Risk Test**

1 How old are you?  
 Less than 40 years (0 points)  
 40—49 years (1 point)  
 50—59 years (2 points)  
 60 years or older (3 points)

2 Are you a man or a woman?  
 Man (1 point)      Woman (0 points)

3 If you are a woman, have you ever been diagnosed with gestational diabetes?  
 Yes (1 point)      No (0 points)

4 Do you have a mother, father, sister, or brother with diabetes?  
 Yes (1 point)      No (0 points)

5 Have you ever been diagnosed with high blood pressure?  
 Yes (1 point)      No (0 points)

6 Are you physically active?  
 Yes (0 points)      No (1 point)

7 What is your weight status?  
 (see chart at right)

Write your score in the box.

Height	Weight (lbs.)
4' 10"	119-142
4' 11"	124-167
5' 0"	128-152
5' 1"	132-157
5' 2"	136-163
5' 3"	141-168
5' 4"	145-173
5' 5"	150-179
5' 6"	155-185
5' 7"	159-190
5' 8"	164-196
5' 9"	169-202
5' 10"	174-208
5' 11"	179-214
6' 0"	184-220
6' 1"	189-226
6' 2"	194-232
6' 3"	200-239
6' 4"	205-245
(1 Point)	(2 Points)
(3 Points)	

Add up your score.

You weigh less than the amount in the left column (0 points)

If you scored 5 or higher:  
 You are at increased risk for having type 2 diabetes. However, only a doctor can tell for sure if you have type 2 diabetes or prediabetes. Prediabetes is a condition that precedes type 2 diabetes in which blood glucose levels are higher than normal. Talk to your doctor to see if additional testing is needed.

Type 2 diabetes is more common in African Americans, Hispanics/Latinos, American Indians, and Asian Americans and Pacific Islanders. Higher body weights increase diabetes risk for everyone. Asian Americans are at increased diabetes risk at lower body weights than the rest of the general public (about 15 pounds lower).

For more information, visit us at [diabetes.org](http://diabetes.org) or call 1-800-DIABETES (1-800-342-2383)

Visit us on Facebook  
[Facebook.com/AmericanDiabetesAssociation](https://www.facebook.com/AmericanDiabetesAssociation)

**Lower Your Risk**  
 The good news is that you can manage your risk for type 2 diabetes. Small steps make a big difference and can help you live a longer, healthier life. If you are at high risk, your first step is to see your doctor to see if additional testing is needed. Visit [diabetes.org](http://diabetes.org) or call 1-800-DIABETES (1-800-342-2383) for information, tips on getting started, and ideas for simple, small steps you can take to help lower your risk.

Slika 2. Riziko test za dijabetes, prema Američkoj asocijaciji za dijabetes

#### 4.6. Program prevencije dijabetesa

Nekoliko velikih randomizovanih kontrolisanih studija, uključujući Program prevencije dijabetesa (engl. *Diabetes Prevention Program* – DPP) (20), finsku studiju za prevenciju dijabetesa (engl. *The Finnish Diabetes Prevention Study* – DPS) (21) i Da studiju za prevenciju dijabetesa u *Qingu* (*Da Qing Study*) (22), pokazalo je da je bihevioralna terapija sa promjenom životnog stila uz kreiranje individualnog plana ishrane (snižen kalorijski unos) veoma efikasna u prevenciji tipa 2 dijabetesa i poboljšanju ostalih kardiometaboličkih markera (krvni pritisak, lipidi i faktori upale – ateroskeroza). Preporučuje se smanjenje inicijalnog ITM za 7% i provođenje umjerene fizičke aktivnosti 150 minuta sedmično (12). Veoma jaki dokazi za prevenciju dijabetesa navedeni su u DPP, gdje je potvrđeno da intenzivna promjena životnog stila može smanjiti incidenciju tipa 2 dijabetesa za 58% tokom tri godine (12, 20–22). Metformin se preporučuje kod osoba u stanju predijabetesa sa ITM  $35 \text{ kg/m}^2$  i višim, mlađih od 65 godina i žena sa prethodnim gestacijskim dijabetesom (stopen dokaza

A). Potrebno je naglasiti da dugotrajna upotreba metformina može da dovede do sniženja vitamina B<sub>12</sub>, te ga je potrebno periodično kontrolisati, biti oprezan kod osoba sa anemijom i perifernom neuropatijom. Predijabetes je povezan sa značajnim kardiovaskularnim (KV) rizikom, te je neophodno rano otkrivanje i modifikovanje promjenjivih faktora rizika za KV bolesti. Takođe, provođenje edukacije i programa podrške kod osoba u fazi predijabetesa mogu spriječiti ili odgoditi razvoj tipa 2 dijabetesa (12).

#### **4.7. Sveobuhvatna medicinska evaluacija i procjena komorbiditeta**

Zdravstvena njega kod osoba sa dijabetesom treba da bude multidisciplinarna i da uključuje, pored ljekara i medicinske sestre u porodičnoj medicini, endokrinologe/dijabetologe, ortopede, fizijatre, psihologe, psihijatre i druge zdravstvene profesionalce koji doprinose liječenju same bolesti i njenih komplikacija.

Preporuke za sveobuhvatnu medicinsku evaluaciju i procjenu komorbiditeta, kod oboljelih od šećerne bolesti, na samom početku se odnose na potvrđivanje dijagnoze, tj. klasifikaciju dijabetesa, procjenu pozitivne porodične anamneze šećerne bolesti, potencijalnih komplikacija (makrovaskularnih i mikrovaskularnih) i udruženih bolesti (gojaznost, visok krvni pritisak, anemija i slično), pregled prethodnih tretmana i kontrolu faktora rizika, te pravljenje plana zdravstvene njegе za pacijenata sa utvrđenim dijabetesom.

Naredna posjeta treba da sadrži sveobuhvatnu medicinsku procjenu koja se odnosi na fizikalni pregled oboljelog, laboratorijsku evaluaciju metaboličkih parametara, procjenu desetogodišnjeg rizika za pojavu aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASKVD), procjenu postojanja srčane insuficijencije i stadijuma bubrežne bolesti, procjenu uzimanja lijekova, netoleranciju, tj. nuspojavu lijekova, procjenu rizika od komplikacija, samokontrolu dijabetesa (ponašanje, ishrana), psihosocijalno zdravlje (anksioznost, depresija) i potrebu za dalje upućivanje pacijenta na viši referalni nivo zdravstvene zaštite (12).

#### **4.8. Edukacija u dijabetesu**

Savremeni edukativni programi predstavljaju multifaktorijski ekspertski sistem koji metodom interaktivne komunikacije obezbeđuje optimalni nivo znanja iz oblasti dijabetesa i njegovih komunikacija. Osnovne edukativne jedinice koje se primjenjuju u praksi jesu zdrava ishrana i dijeta, fizička aktivnost, životni stil, medikamentna terapija i značaj redovnih kontrola u dijabetesu. Kriterijumi uspješne edukacije su egzaktni i ogledaju se direktno kroz kvalitet glikoregulacije odnosno nivo HbA1c. Indirektno se mogu procjenjivati putem praćenja tjelesne težine pacijenta, broja akutnih i hroničnih komplikacija, kvaliteta života, radne i/ili opšte sposobnosti pacijenta i dostizanja očekivanog životnog vijeka (2).

U savremenim programima za menadžment dijabetesa postoji čitav spektar edukativnih postupaka. Neki od njih odnose se na rad u grupi, rad sa članovima porodice, rad u centrima za rekreaciju oboljelih od dijabetesa, rad u društvima za borbu protiv dijabetesa, edukativne publikacije, masmedije, tematska predavanja i slično.

Vođenje edukativnog procesa sastoji se od tri faze. Prva faza podrazumijeva „aktivnosti u vrijeme postavljanja dijagnoze“ i odnosi se na osnovne informacije o zdravoj ishrani, fizičkoj kondiciji i prestanku pušenja, dodatne informacije o prirodi i ishodima dijabetesa, te osnovnim vještinama koje omogućavaju pacijentu kontrolu nad novonastalom situacijom. Druga faza podrazumijeva „aktivnosti u prvoj godini“ i odnosi se na podršku od strane porodičnog doktora, uz poštovanje individualnog pristupa pacijentu, pojašnjenje ciljeva terapije i metoda ishrane kod kuće i van nje, pojašnjenje komplikacija ove bolesti, faktora aterosklerotskog rizika, štetnosti pušenja i brigu o stopalima. Treća faza podrazumijeva „aktivnosti u godinama koje slijede“, uz periodičnu procjenu postignutog uspjeha u sklopu godišnjih kontrola.

Samokontrola glikoregulacije direktno doprinosi realizaciji savremenih ciljeva kontrole i liječenja dijabetesa, kojima se postižu značajni zdravstveni efekti i aktivni stav bolesnika prema svojoj bolesti kroz sticanje znanja, samopouzdanja, sigurnosti i odgovornosti. U tabeli 4. navedeni su postupci kontrole glikoregulacije u dijabetesu.

Tabela 4. Kontrola glikoregulacije u dijabetesu

KONTROLA GLIKOREGULACIJE U DIJABETESU	
1.	Mjerenje glukoze u kapilarnoj krvi*
2.	Mjerenje glukoze u urinu*
3.	Mjerenje ketona u urinu*
4.	Određivanje glikemijskog profila**
5.	Mjerenje HbA1C (izvodi se pod kontrolom ljekara)**
6.	Mjerenje lipida (izvodi se pod kontrolom ljekara)**
7.	Bilježenje rezultata u dnevnik ili memoriju glukometra*
8.	Analiza rezultata**
9.	Odluka o terapiji**
10.	Početak sprovođenja odabranog dijagnostičko-terapijskog postupka**

\* pacijent izvodi sam

\*\* izvodi se pod kontrolom ljekara

Glikemijski profil izvodi se mjeranjem glikemije na četiri sata, odnosno šest mjeranja u toku 24 sata. Generalno, kod pacijenata na insulinskoj terapiji potrebna su učestalija mjerena zavisno od vrste insulina i broja aplikacija, dok je kod pacijenata na peroralnoj antidiabetesnoj terapiji broj mjerena manji. Preporuka je da se glikozurija određuje natašte, poslije obroka i u slučaju naglog pogoršanja bolesti, dok se ketonurija određuje kod svakog značajnijeg porasta glikemije natašte, evidentirane noćne glikozurije i kada se pacijent ne osjeća dobro. Važno je napomenuti da je, ukoliko se pacijentu ustanovi ketonurija, potrebno odmah napraviti i provjeru glikemije (2, 12).

#### 4.9. Zdrava ishrana

Glavni ciljevi zdrave ishrane u dijabetesu jesu striktna i stabilna korekcija aktuelnog metaboličkog poremećaja ugljenih hidrata i masti, te očuvanje normalne osjetljivosti na insulin. Da bi bila prihvatljiva, ona treba da bude raznovrsna, ukusna, prilagođena podneblju, vjeri, navikama, sezoni, profesiji i imovinskom stanju bolesnika.

Zdravom ishranom obezbeđuje se adekvatan energetski unos za očuvanje poželjne tjelesne težine, opšte i radne sposobnosti, rasta, trudnoće, dojenja, fizičke aktivnosti i slično. Životne namirnice u dnevnim obrocima treba da sadrže optimalne količine svih hranjivih, zaštitnih i balastnih materija. Preporučuje se od četiri do šest manje obilnih obroka, adekvatnog sadržaja, sa dovoljnom količinom voća i vlakana (2).

Struktura kalorijskih potreba u dijabetesnoj dijeti podrazumijeva procenat dnevnog unosa ugljenih hidrata od 50% do 55% (frukroza manje od 25 grama na dan, dijetetska vlakna iznad 30 grama na dan), masti od 30% do 35% (zasićene masne kiseline manje od 10%, monozasićene masne kiseline od 10% do 15%, polizasićene masne kiseline manje od 10% i holesterol manje od 300 mg na dan), proteina od 10% do 15%. U okviru kalorijskih potreba organizma, nutricionističke studije pokazale su da se 4–6 obroka na dan moraju modifikovati prema vidu terapije i stilu života (8, 12).

Dokazano je da osobe koje nemaju naviku da doručkuju pogoršavaju svoju insulinsku rezistenciju za 35% do 50%, zbog čega je efekat hipokalorijske ishrane na redukciju tjelesne težine u ovoj grupi ispitanika bio značajno manji u odnosu na grupu koja je pri istom kalorijskom unosu imala doručak (2). Studije koje su u intervencijskim grupama primjenjivale manji kalorijski unos dovele su do redukcije HbA1c od 0,3% do 2,0% kod odraslih sa dijabetesom tipa 2, kao i poboljšanja kvaliteta života (23, 24). Održavanje „snižene tjelesne težine“ može biti izazovno za ove pacijente (25, 26) i imati dugoročnu korist, jer je održavanje „snižene tjelesne težine“ tokom pet godina povezano sa kontinuiranim poboljšanjem HbA1c i vrijednosti lipida (27). Gubitak kilograma može se postići primjenjivanjem programa promjene životnog stila koji podrazumijevaju

500–750 kcal/dan energetskog deficit ili obezbjeđenja 1.200–1.500 kcal/dan za žene i 1.500–1800 kcal/dan za muškarce. Za većinu gojaznih pacijenata sa dijabetesom tipa 2, gubitak težine od najmanje 5% povezan je sa pozitivnim ishodima u kontroli glikemije, lipida i krvnog pritiska (25).

Preporučeni unos soli kod normotenzivnih bolesnika je ispod 6 grama na dan, a kod hipertenzivnih bolesnika sa tipom 2 dijabetesa je ispod 2,3 grama na dan. Preporuka je da se alkohol može konzumirati samo kao dio ukupnog dnevnog unosa u strogo ograničenoj količini od 1 do 2 čaše crnog vina uz glavni obrok (2). Konzumiranje alkohola u većim količinama može uzrokovati hipoglikemiju, posebno kod bolesnika koji koriste insulin ili insulinske sekretagoge (12).

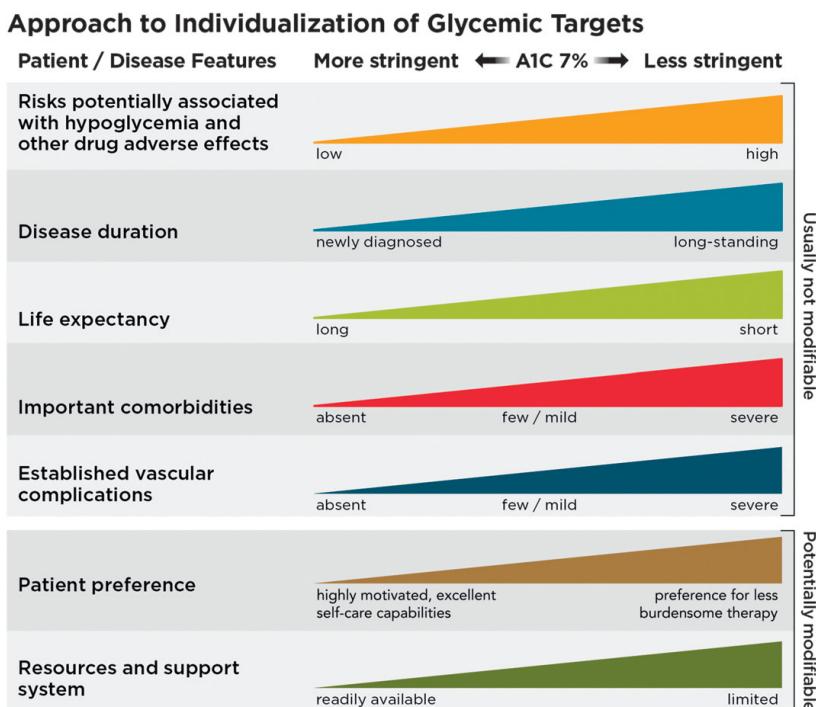
#### 4.10. Fizička aktivnost

Multidisciplinarne prospективne kliničke sudije pokazale su linearni odnos između stepena opšte fizičke sposobnosti mjerene maksimalnom kiseoničkom potrošnjom (VO<sub>2max</sub>) i sposobnosti metaboličkog sistema za proizvodnju energije, gdje se fizičke vježbe i metabolički procesi mogu uporediti odnosom VO<sub>2max</sub> i insulinske resistencije (IR). Nisku aerobnu aktivnost treba posmatrati kao samostalni faktor rizika za zdravlje, nastanak insulin nezavisnog dijabetesa i ateroskleroze. Takođe, novije prospективne higijensko-epidemiološke studije ukazuju na to da osobe sa niskim VO<sub>2max</sub> imaju daleko veću opštu smrtnost, posebno kod KV bolesti i nekih malignih bolesti.

Fizičku aktivnost potrebno je prilagoditi životnoj dobi, polu, prisutnim komplikacijama i komorbiditetima (1). Prema preporukama Američke asocijacije za dijabetes (Diabetes Care 2019), djeca i adolescenti sa tipom 1 ili tipom 2 dijabetesa treba da provode aerobnu fizičku aktivnost umjerenog ili snažnog intenziteta 60 minuta dnevno, najmanje tri dana u sedmici. Odrasli bolesnici sa tipom 1 i 2 dijabetesa treba da imaju sedmično 150 ili više minuta umjerenе fizičke aktivnosti. Preporuka je da se fizička aktivnost provodi tri dana sedmično, te da se ne pravi pauza bez fizičke aktivnosti duža od dva dana (28, 29). Pacijenti sa tipom 2 dijabetesa ne bi smjeli da provode više od 90 minuta u sjedećem položaju (rad na računaru, gledanje televizije i slično) (19, 21).

## 4.11. Ciljne vrijednosti HbA1c i glikemije

Preporuke Američke asocijacije za dijabetes (Diabetes Care 2019) za postizanje ciljnih vrijednosti HbA1c odnose se na individualni pristup pacijentu (procjena potencijalnog rizika udruženog sa hipoglikemijom ili drugih štrenih posljedica), trajanje bolesti, očekivano trajanje života, komorbiditete, postojeće vaskularne komplikacije, prioritete pacijenta i podršku/pomoć zdravstvenog sistema (slika 3) (12, 30).



Slika 3. Determinante ciljnih vrijednosti HbA1c

Ciljna vrijednost HbA1c u tipu 2 dijabetesa je 7,0%, prerandijalna glikemija 7,0 mmol/l i manja, a postprandijalna glikemija 9,0 mmol/l i manja. Striktnija kontrola glikemije, sa ciljnim vrijednostima HbA1c 6,5% i manjim, preporučena je za mlađe bolesnike, one sa kraćim trajanjem bolesti i bez prisutnih kardiovaskularnih oboljenja, kod kojih je moguće dostići ciljne vrijednosti glikemije bez rizika od hipoglikemija. Fleksibilnije vrijednosti HbA1c (do 8,0%) dozvoljavaju se kod starijih bolesnika, onih koji ne prepoznaju simptome ili stanje hipoglikemije, limitiranog životnog vijeka, sa prisutnim komorbiditetima i kod bolesnika kod kojih je teško postići ciljne vrijednosti glikemije, čak i uz primjenu kombinovane terapije (8, 12, 19, 31).

Studije Kumamoto i United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) potvrdile su da je intenzivna glikemijska kontrola značajno smanjila stope mikrovaskularnih komplikacija kod pacijenata sa kraćim trajanjem tipa 2 dijabetesa. Dugoročno praćenje UKPDS studije pokazalo je trajne efekte rane glikemijske kontrole za većinu mikrovaskularnih komplikacija (12).

#### 4.12. Farmakološka terapija

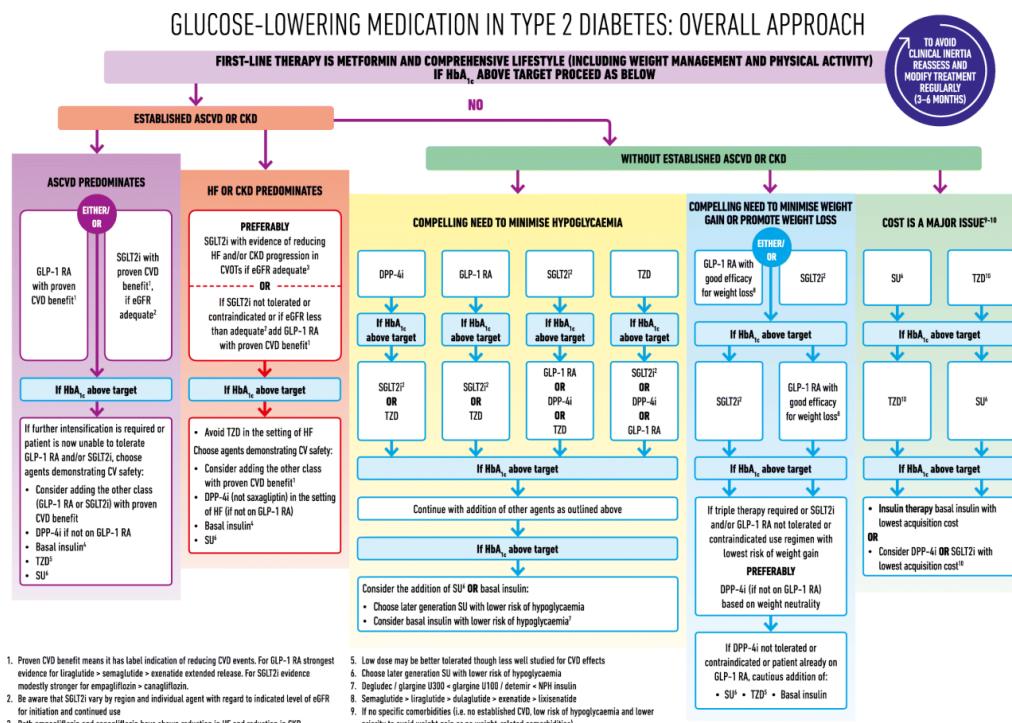
U farmakološkoj terapiji tipa 2 dijabetesa koriste se oralni antihiperglikemijski agensi: derivati bigvanida (metformin), derivati sulfonilureje – SU (glibenklamid, hlorpropamid, gliklazid, glimepirid), tiazolidindioni – TZD, DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) inhibitori, SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter-2) inhibitori, GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonisti. Terapija insulinom preporučuje se u tipu 1 dijabetesa i kod bolesnika sa tipom 2 kada promjena životnog stila i primjena oralnih antihiperglikemijskih agensa nije dovela do optimalizacije glikemije i HbA1c (1, 10, 12, 28, 30).

Američka asocijacija za dijabetes (ADA) i Evropska asocijacija za studije o dijabetesu (*European Association for the Study of Diabetes* – EASD) donijele su konsenzus preporuka za menadžment hiperglikemije u tipu 2 dijabetesa (2018). To uključuje razmatranje efikasnosti farmakološke terapije koja se preporučuje pacijentu oboljelom od dijabetesa, uzimajući u obzir prisustvo komorbiditetnih bolesti (ASCVD, hronična bolest bubrega – CKD i srčane insuficijencije – HF), rizik od hipoglikemija, efekte lijeka na tjelesnu težinu, neželjene efekte lijekova, troškove i pacijentov izbor (32, 33, 34).

Ako ne postoje ograničenja (renalna insuficijencija, dijabetesna ketoacidoza, akutni infarkt miokarda i alkoholna zavisnost), *metformin* je lijek izbora za započinjanje monoterapije kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa, uz obaveznu promjenu životnog stila. Ukupna dnevna doza metformina ne smije iznositi preko dva grama (34, 35). Neželjeni efekti metformina odnose se na gastrointestinalnu intoleranciju, abdominalni diskomfor i dijareju. Agencija za hranu i lijekove (*The Food and Drug Administration* – FDA) odobrila je primjenu metformina kod pacijenata sa eGFR (*estimated glomerular filtration rate*)  $\geq 30 \text{ ml/min./}1,73 \text{ m}^2$  (36). Nedavno randomizovano ispitivanje potvrdilo je da je dugotrajna upotreba metformina povezana sa nedostatkom vitamina B<sub>12</sub> i pogoršanjem simptoma neuropatije (37), što je u skladu i sa podacima Studije ishoda programa o prevenciji dijabetesa (DPPOS) koji daju preporuku o periodičnoj provjeri vrijednosti vitamina B<sub>12</sub> kod bolesnika koji se duže liječe ovim lijekom (38).

Ukoliko nakon tri mjeseca liječenja monoterapijom bolesnik ne postigne ciljne vrijednosti HbA1c, preporučuje se uvođenje kombinovane dvojne terapije. Ako bolesnik nema aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest ili hroničnu bolest bubrega, onda se, pored promjena životnog stila i uzimanja metformina,

preporučuje uvođenje drugih antihiperglikemijskih agenasa: SU, TZD, DPP-4, SGLT-2, GLP-1 ili bazalnog insulina. Ukoliko bolesnik ima utvrđenu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest ili hroničnu bolest bubrega, tada se prednost daje uvođenju GLP-1 receptor agonista ili SGLT-2 inhibitora zbog njihove dokazane redukcije kardiovaskularnog rizika. Ukoliko se nakon primjene ovih lijekova ne postigne ciljna vrijednost HbA<sub>1c</sub> ili bolesnik iz nekih razloga ne može da ih uzima (cijena, drugi razlozi i slično), tada se preporučuju DPP-4, bazalni insulin, TZD ili SU. Kod srčane insuficijencije ili hronične bolesti bubrega, preporučuje se primjena SGLT-2 inhibitora, dok se TZD ne preporučuju kod bolesnika koji imaju srčanu insuficijenciju (slika 4). Kada bolesnik ima izražene simptome hiperglikemije (poliurija, polidipsija, polifagija), s vrijednostima glikemije 16,7 mmol/l i višim ili HbA<sub>1c</sub> 10,0% i višim, preporučuje se inicijalno uvođenje insulinske terapije (34, 38).



Slika 4. Preporuke za uvođenje antihiperglikemijske terapije u tipu 2 dijabetesa

Velika randomizovana kontrolisana istraživanja (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results – LEADER, Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes – SUSTAIN 6, The Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering – EXSCEL*) ukazala su na statistički značajno

smanjenje kardiovaskularnih događaja kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa koji su liječeni SGLT-2 inhibitorima (empagliflozin, canagliflozin) ili agonistom GLP-1 receptora (liraglutid, semaglutid). Kod osoba oboljelih od šećerne bolesti sa utvrđenim ASCVD, empagliflozin je smanjio ishod i smrtnost od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (*Major adverse cardiac events – MACE*) u poređenju sa placeboom (39). Slično tome, canagliflozin je smanjio pojavu MACE u grupi ispitanika sa ASCVD (40). Nasuprot tome, dapagliflozin nije pokazao statističku značajnost za MACE, ali je pokazao značajno smanjenje kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog srčane insuficijencije. Zapravo, sva tri istraživanja dokazala su smanjenje hospitalizacija kod ispitanika sa tipom 2 dijabetesa i dokazanom srčanom insuficijencijom, koji su koristili SGLT2 inhibitore (39, 40). Kod osoba sa dijabetesom tipa 2 i povećanim rizikom za ASCVD ili dijagnostikovanom ASCVD, dodavanje liraglutida smanjilo je MACE i smrtnost (41), dok je semaglutida (GLP-1 agonist) takođe imao povoljne efekte na kardiovaskularni sistem. Ispitanici koji su bili uključeni u kardiovaskularne studije sa empagliflozinom, canagliflozinom, liraglutidom i semaglutidom imali su  $\text{HbA1c} > 7\%$ , a više od 70% uzimalo je metformin na početku liječenja, dok je kardiovaskularni ishod sa dapagliflozinom uključivao ispitanike sa  $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ , sa više od 80% bolesnika koji su uzimali metformin na početku liječenja. Korist liječenja bila je više izražena kod ispitanika sa višim rizikom za ASCVD (42).

*Bazalni insulin* može se primjenjivati kao dodatak metforminu, ali i drugim oralnim antidijabeticima. Početna doza određuje se prema tjelesnoj težini (10 jedinica dnevno ili 0,1–0,2 jedinice/kg/dan) i stepenu hiperglikemije, uz dnevno ili nedjeljno prilagođavanje doze. Njegovo glavno djelovanje ogleda se u kontrolisanoj proizvodnji glukoze u jetri, sa ciljem održavanja euglikemije tokom noći i između obroka. Pored navedenog, u upotrebi su humani NPH insulin ili dugodjelujući insulinski analozi. Klinička istraživanja pokazala su da bazalni analozi (U-100 glargin ili detemir) smanjuju rizik simptomatske i noćne hipoglikemije u poređenju sa NPH insulinom (43).

*Prandijalni insulin* može se primjenjivati prije obroka uz bazalni insulin. Preporučena početna doza ovog insulina za vrijeme obroka je četiri jedinice ili 10% bazalne doze prema svakom obroku. Titracija ovog insulina vrši se u odnosu na kućnu vrijednost glikemije.

*Pemiks insulin* (NPH) predstavlja pripravke sa unaprijed pripremljenim insulinom koji sadrži bazalnu i prandijalnu komponentu i sastoji se od 70% NPH i 30% regularnog insulina (31).

## 4.13. Komplikacije dijabetesa

Komplikacije dijabetesa mogu biti akutne i hronične.

U akutne komplikacije dijabetesa ubrajaju se hipoglikemija, dijabetesna ketoacidoza, dijabetesno neketogeno hiperosmolarno stanje i laktatna acidoza.

*Hipoglikemija* se javlja sa sljedećim simptomima: zbumjenost, dezorientisanost, zamućen vid, glad, znojenje, trnjenje usana ili jezika, tahikardija, drhtanje, crvenilo ili bljedilo kože, strah, nesigurnost, arogantno ponašanje, pretjerane emotivne reakcije, nesvjestica, gubitak svijesti i koma. Ukoliko je vrijednost glikemije manja od 3 mmol/l, bolesniku je potrebno dati dvije do tri kocke šećera ili slatki napitak, a ako je bolesnik bez svijesti, preporučuje se ampula glukagona od 1 mg suputano ili 50% glukoza intravenski.

Bolesnik sa *dijabetesnom ketoacidozom* je žedan, suhog jezika, učestalo mokri, umoran je, ima zamućen vid, bradikardiju, grčeve u nogama, mučninu i povraćanje, prisutno je Kusmaulovo disanje, zbumjenost i koma. Ukoliko je vrijednost glikemije visoka (iznad 13,8 mmol/l), uz prisutnu ketonuriju ili ketonemiju, takvog bolesnika je potrebno hospitalizovati, uz obaveznu rehidrataciju (infuzijom natrijum-hlorida) i dodavanje 6–8 IJ kratkodjelujućeg insulina.

*Dijabetesno neketogeno hiperosmolarno stanje* prati pojačana žđ, obilno mokrenje, hipotenzija, dehidratacija i koma. Bolesnika sa visokim vrijednostima glikemije (iznad 30 mmol/l) potrebno je hospitalizovati, uz nadoknadu tečnosti (i.v. putem) i dodavanje kratkodjelujućeg insulina.

Bolesnici sa *laktatnom acidozom* imaju prisutnu mučninu, povraćanje, bol u stomaku, Kusmaulovo disanje, somnolentnost i komu. Ukoliko je vrijednost laktata 5 mmol/l ili viša, preporučuje se uključivanje bikarbonata, akutna hemodializa i liječenje osnovne bolesti (1, 2, 8, 10, 11, 16).

*Hronične komplikacije* mogu biti *mikrovaskularne* (dijabetesna retinopatija, dijabetesna nefropatija i dijabetesna neuropatija) i *makrovaskularne* (ishemijska bolest srca, periferna vaskularna bolest i dijabetesno stopalo).

### 4.13.1. Mikrovaskularne komplikacije

*Dijabetesna retinopatija* predstavlja hroničnu evolutivnu komplikaciju dijabetesa, sa nastankom mikrovaskularnih lezija u oku i progresivnim gubitkom vida. Bolesnici sa ovom komplikacijom imaju 25 puta veći rizik za nastanak sljepila u odnosu na zdravu populaciju (1, 2, 8, 16). Ova komplikacija ima dva studijuma – *neproliferativni* i *proliferativni*. U stadijumu neproliferativne

dijabetesne retinopatije, uočava se venska i kapilarna dilatacija, pojavljuju se mikroaneurizmi, edem i eksudat, dok tačkaste hemoragije evoluiraju prema mrljastim i masivnim. Za stadijum proliferativne dijabetesne retinopatije, karakteristična je pojava neovaskularizacije, glijalne proliferacije i trakcije korpus vitreuma, a u najtežim slučajevima ablacija retine i makule (44). Nakon utvrđivanja dijagnoze dijabetesa, potrebno je da se pacijent uputi na detaljan oftalmološki pregled. Održavanje dobre metaboličke kontrole ( $\text{HbA1c} < 7,0\%$ ) i vrijednosti krvnog pritiska ispod 130/80 mmHg pomaže u prevenciji dijabetesne retinopatije (1, 2, 16, 45). U DCCT studiji (engl. *Diabetes Control and Complication Trial*) navedeno je da dobra metabolička kontrola sprečava nastanak dijabetesne retinopatije, dok sniženje  $\text{HbA1c}$  za 1,0% prevenira njen nastanak za 37% (44).

*Dijabetesna nefropatija* je vodeći uzrok nastanka terminalne faze bubrežne insuficijencije (6). Funkcionalno-morfološke komplikacije vezane su za glomerul, a ispoljavaju se proteinurijom.

Ovu komplikaciju definišu sljedeće faze:

1. faza glomerularne hiperfiltracije – visok GFR (glomerularna filtracija);
2. faza normoalbuminurije – blag pad GFR;
3. faza incipijentne nefropatije – mikroalbuminurija, UEA: 30–300 mg/24 sata;
4. faza manifestne proteinurije – makroalbuminurija, UEA: više od 300 mg/24 sata;
5. faza bubrežne insuficijencije.

Dijagnoza dijabetesne nefropatije postavlja se na osnovu nalaza perzistentne proteinurije (više od 500 mg/24 sata) u odsustvu urinarne infekcije, intenzivnog fizičkog napora ili drugih faktora koji bi mogli uzrokovati povećanu ekskreciju proteina. U terapiji manifestne nefropatije potrebno je postići i održavati dobru metaboličku kontrolu ( $\text{HbA1c} < 7,0\%$ ), ciljne vrijednosti krvnog pritiska (niži od 120/75 mmHg), korigovati hiperlipoproteinemiju, liječiti anemiju i infekciju, te redukovati dnevni unos proteina (0,6–0,8 g/kg dnevno). Ukoliko su vrijednosti serumskog kreatinina iznad 150 mmol/l, bolesnike je potrebno uputiti nefrologu (1, 2, 8, 16, 45).

*Dijabetesna neuropatija* je najčešća komplikacija dijabetesa, sa incidencijom većom od 50% kod osoba iznad 60 godina. Ispoljava se kao polineuropatija, mononeuropatija i autonomna neuropatija. Najčešći oblik je distalna simetrična polineuropatija, sa simptomima gubitka senzibiliteta na donjim ekstremitetima, hiperestezijama i ili parestezijama, mikrotraumama, ulkusima i kalusima na stopalima i nastankom „Charcot“ zglobova (2). Za otkrivanje dijabetesne neuropatije

preporučuje se neurološki pregled, najmanje jednom godišnje, u sklopu kojeg se, pored ispitivanja refleksa, ispituje vibracioni senzibilitet zvučnom viljuškom i somatosenzorni senzibilitet pomoću Semmes–Weinsteinovog monofilamenta (1). Mononeuropatija se javlja u obliku disfunkcije jednog od kranijalnih ili perifernih nerava, a simptomi se odnose na bol ili motornu slabost. Autonomna neuropatija prisutna je kod bolesnika sa dužim trajanjem dijabetesa (najčešće tipa 1 dijabetesa) i neadekvatnom metaboličkom kontrolom. Simptomi su vezani za funkciju kardiovaskularnog, gastrointestinalnog i urogenitalnog sistema. Odnose se na ortostatsku hipotenziju, tahikardiju u miru, opstipaciju ili dijareju, neurogenu mokraćnu bešiku, cistopatiju, erektilnu disfunkciju, dispareuniju, hiperhidrozu na gornjim i anhidrozu na donjim ekstremitetima, neprepoznavanje hipoglikemije (2). U terapiji dijabetesne neuropatije koriste se alfa-lipoinska kiselina, polivitaminska terapija ( $B_6$ ,  $B_{12}$ , folati), hiperbarična oksigenacija, nesteroidni antireumatici i vazoaktivne supstance (pentoksifilin), antidepresivi, antikonvulzivi, dok se preporučuje izbjegavanje upotrebe neurotoksina (1, 16, 46, 47).

#### 4.13.2. Makrovaskularne komplikacije

Kliničke manifestacije makrovaskularnih komplikacija su *arterioskleroza koronarnih arterija*, koja se klinički manifestuje kao angina pektoris, infarkt miokarda, kardiomiopatija; *arterioskleroza cerebralnih arterija*, koja dovodi do nastanka ishemijskog cerebrovaskularnog insulta ili tranzitornog ishemijskog ataka; i *arterioskleroza perifernih arterija*, koja se manifestuje kao klaudikacija, gangrene, organska impotencija vaskularne etiologije kod muškaraca (16).

Za *perifernu vaskularnu bolest* karakteristično je formiranje ateromatoznih plakova na arterijama donjih ekstremiteta. Ona vremenom može uzrokovati pojavu ulceracija, teških infekcija, gangrene stopala ili amputacija. Skrining ove komplikacije vrši se na primarnom nivou zdravstvene zaštite palpacijom dostupnih arterijskih pulseva, najmanje dva do tri puta godišnje. Pacijente sa hladnim ekstremitetima, nepalpabilnim pulsevima na nogama, bolovima, klaudikacijama i laceracijama potrebno je uputiti vaskularnom hirurgu ili angiologu. U terapiji se primjenjuju niske doze aspirina (100 mg) ili rivaroxabana (2,5 mg), hiperbarična oksigenacija ili hirurški tretman (1, 8, 10, 16, 48).

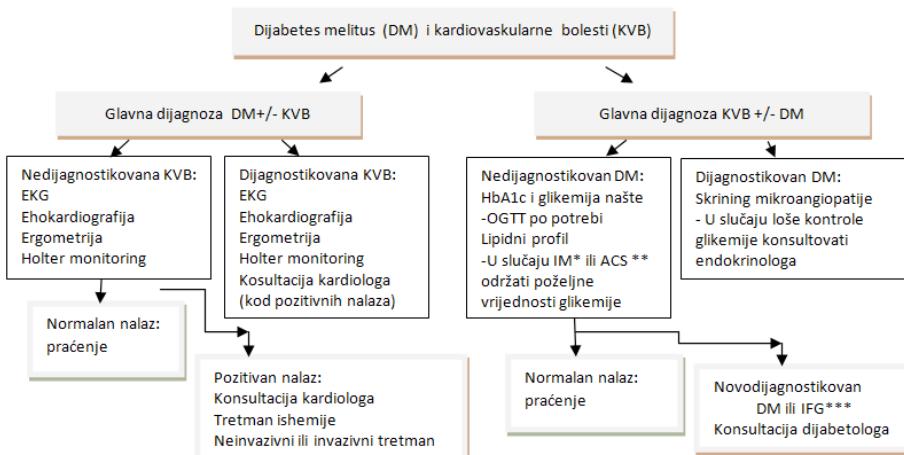
U etiopatogenezi *dijabetesnog stopala* osnovni znaci su ishemija i neuropatija. Za kliničku sliku karakteristična je neuropatija, periferna ishemija, anhidroza, promjene nastale uslijed izloženosti pritisku (hiperemija, ragade, kalusi, druge lezije kože, krvni podlivci), koštani deformiteti stopala, patološke promjene na noktima, loše zarastanje rane (6). Faktori rizika za razvoj dijabetesnog stopala jesu trajanje dijabetesa preko deset godina, muški pol, dugotrajna hiperglikemija

(povećanje HbA1c za 2,0% uzrokuje porast incidencije amputacija za 14%–24%), prisustvo kardiovaskularnih, očnih i bubrežnih komplikacija, pušenje, loša njega stopala i neadekvatna obuća (6, 8). Skrining ove komplikacije vrši se najmanje jednom godišnje, pregledom stopala na primarnom nivou zdravstvene zaštite (tim porodične medicine). Liječenje je timsko i podrazumijeva, po potrebi, konsultaciju dijabetologa, hirurga, angiologa, ortopeda, neurologa. Preporučuje se nošenje ortopedске obuće koja rasterećuje i ravnomjerno raspoređuje pritisak na cijelo stopalo (1, 8, 10, 45).

#### 4.14. Menadžment kardiovaskularnih bolesti u tipu 2 dijabetesa

Američki kardiološki koledž (*The American College of Cardiology*) i Američka asocijacija za srce (*American Heart Association*) predlažu desetogodišnju procjenu rizika za ASCVD pomoću „Risk Estimator Plus” (<http://tools.acc.org/ASCVDRisk-Estimator-Plus>). Od potrebnih podataka, u elektronski obrazac unose se: dob, pol, rasa pacijenta, vrijednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, ukupnog, LDL i HDL holesterola, istorija dijabetesa, pušački status, upotreba antihipertenziva, statina i acetilsalicilne kiseline. Nakon popunjениh podataka, automatski se izračunava rizik koji može biti: nizak (< 5%), graničan (5–7,4%), umjeren (7,5–19,9%) i visok (> 20%) (47).

Pored pomenutog, preporuke Evropskog udruženja kardiologa 2019. (engl. *The European Society of Cardiology – ECS*), u cilju otkrivanja kardiovaskularne bolesti kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i arterijskom hipertenzijom, potrebno je uraditi elektrokardiogram (EKG), ehokardiografiju, ergometriju i holter monitoring, a kod pozitivnih nalaza blagovremeno primijeniti adekvatni tretman (konsultovati kardiologa, antiishemijski, neinvazivni ili invazivni tretman) (slika 5) (48, 49).



\*IM – infarkt miokarda; \*\* ACS – akutni koronarni sindrom; \*\*\* IFG - oštećena glikemija natašte

Slika 5. Dijabetes i kardiovaskularna bolest

Prevencija ishemijske bolesti srca podrazumijeva vođenje zdravog načina života, što uključuje pravilnu ishranu, redovnu fizičku aktivnost, prestanak pušenja i neuzimanje alkohola (8). Pri skriningu i dijagnostikovanju arterijske hipertenzije, preporuka je da, pri svakoj posjeti oboljelog od dijabetesa, treba izmjeriti krvni pritisak. Sistolni krvni pritisak (SBP) 140 mmHg i viši i dijastolni krvni pritisak (DBP) 90 mmHg i viši trebalo bi liječiti (tabela 5) (48, 50).

Tabela 5. Preporuke za tretman arterijske hipertenzije bolesnika sa dijabetesom

PREPORUKE	Klasa	Nivo dokaza
Antihipertenzivi se preporučuju kod oboljelih od DM sa vrijednošću krvnog pritiska $\geq 140/90$ mmHg, mјerenog u ljekarskoj ordinaciji	I	A
▪ Ciljna vrijednost SBP je 130 mmHg ili manja, ali se ne preporučuje sniženje SBP manje od 120 mmHg.	I	A
▪ Kod starijih pacijenata ( $\geq 65$ godina), ciljna vrijednost krvnog pritiska je od 130 do 139 mmHg.	I	A
▪ Ciljna vrijednost za DBP je 80 mmHg i manja, ali se ne preporučuje sniženje DBP manje od 70 mmHg.	I	C
Preporuka za početni tretman hipertenzije jesu blokatori renin-angiotenzin sistema (RAS) sa blokatorima kalcijumskih kanala (CCB) ili tiazidni diuretici.	I	A
Istovremena primjena dva blokatora renin-angiotenzin sistema (RAS), npr. inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB), ne preporučuje se.	III	A

Kod pacijenata sa potvrđenim vrijednostima krvnog pritiska između 140/90 i 160/100 mmHg u ordinaciji ljekara porodične medicine, trebalobi, pored promjene životnog stila, odmah preporučiti jedan antihipertenziv. Ukoliko pacijent nema znakova albuminurije, uvode se: ACE inhibitori ili ARB, dihidropiridinski CCB, tiazidni diuretici, a ako je dijagnostikovana albuminurija, tada se preporučuju ACE inhibitori ili ARB. Kod pacijenta sa potvrđenim vrijednostima krvnog pritiska  $\geq 160/100$  mmHg u ordinaciji ljekara porodične medicine, trebalo bi, pored promjene životnog stila, preporučiti dva antihipertenziva ili „single-pill combination“ (fiksnodezna kombinacija u jednoj tabletu) u cilju redukcije kardiovaskularnih događaja kod pacijenata oboljelih od dijabetesa.

Preporuke za menadžment lipida kod oboljelih od dijabetesa odnose se na promjenu životnog stila koja treba da se usmjeri na gubitak tjelesne težine,

primjenu mediteranske ishrane, dijetalnog pristupa za zaustavljanje hipertenzije (*Dietary Approaches to Stop Hypertension – DASH dietary pattern*), smanjen unos zasićenih masnih kiselina, trans-masti, povećanje unosa biljnih vlakana i fizičke aktivnosti (nivo dokaza A).

Kod svih pacijenata sa tipom 1 dijabetesa uz prisustvo mikroalbuminurije i/ili bolesti bubrega, preporučuje se smanjenje LDL holesterola (najmanje 50%) statinima kao prvim lijekom izbora, bez obzira na bazični nivo LDL holesterola (nivo dokaza C). Kod svih bolesnika sa dijabetesom tip 2 i KVB ili hroničnom bubrežnom bolesti, te kod onih bez KVB, iznad 40 godina, sa jednim ili više KV faktora rizika ili markera oštećenja ciljnog organa, preporučena ciljna vrijednost LDL holesterola je niža od 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl). Sekundarni cilj za non-HDL holesterol jeste vrijednost niža od 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl), a za apoB niža od 80 mg/dl (nivo dokaza B). Kod svih pacijenata sa dijabetesom tip 2 bez dodatnih KV faktora rizika i/ili dokaza o oštećenju ciljnih organa, primarni cilj je LDL holesterol niži od 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl), dok su sekundarni ciljevi non-HDL holesterol niži od 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl) i apoB niži od 100 mg/dl (nivo dokaza B). Kod svih pacijenata sa dijabetesom i dokazanom ASCVD, pored promjene životnog stila, preporučuje se uključivanje *intenzivne* statinske terapije (nivo dokaza A). Kod pacijenata mlađih od 40 godina sa dijabetesom i dodatnom ASCVD, pored promjene životnog stila, preporučuje se *umjerena* statinska terapija (nivo dokaza C). Kod pacijenata od 40 do 75 godina (nivo dokaza A) i iznad 75 godina (nivo dokaza B) sa dijabetesom, bez ASCVD, preporuka je da se uključi *umjerena* statinska terapija. *Intenzivna* statinska terapija podrazumijeva primjenu atorvastatina u dozi od 40–80 mg ili rosuvastatina u dozi od 20–40 mg, dok *umjerena* statinska terapija podrazumijeva primjenu atorvastatina u dozi od 10–20 mg, rosuvastatina u dozi od 5–10 mg, simvastatina u dozi od 20–40 mg, lovastatina od 40 mg, pravastatina u dozi od 40–80 mg.

Preporuka za uzimanje antiagregacione terapije podrazumijeva uzimanje aspirina u dozi od 75–162 mg na dan za sekundarnu prevenciju oboljelih od dijabetesa sa prisutnim ASCVD (nivo dokaza A), dok se aspirin u istoj dozi uzima i za primarnu prevenciju KV bolesti kod pacijenata sa tipom 1 i 2 dijabetesa (za muškarce iznad 50 godina i žene iznad 60 godina koji imaju bar jedan KV faktor rizika: pozitivna porodična anamneza za KV bolest, hipertenzija, pušenje, dislipidemija, albuminurija). Njegova redovna upotreba dokazano snižava kardiovaskularni morbiditet i mortalitet (sekundarna prevencija) kod visokorizičnih pacijenata sa ranijim infarktom miokarda ili moždanim udarom. Istovremena primjena inhibitora protonске pumpe, uz navedenu terapiju, preporučuje se kod osoba sa povećanim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja. Ukoliko postoji alergija pri njegovom uzimanju, tada se preporučuje primjena klopидогrela u dozi od 75 mg na dan, samo za pacijente sa prisutnom ASCVD (nivo dokaza B) (48, 50, 51).

Rezultati najnovijih randomizovanih, opservacionih i prospektivnih studija nisu pokazali značajnu prednost primjene rutinskog skrininga za ishemiju bolesti

srca kod asimptomatskih bolesnika sa dijabetesom i normalnim nalazom EKG-a. Prevencija cerebrovaskularnog inzulta kod osoba oboljelih od dijabetesa podrazumijeva korekciju svih faktora rizika za razvoj makrovaskularnih komplikacija. U dosadašnjim studijama, nema čvrstih dokaza da dobra glikoregulacija smanjuje i rizik od cerebrovaskularnog inzulta. Međutim, u nekim studijama ukazano je na to da agresivnija redukcija arterijskog pritiska primjenom ACE inhibitora ili ARB smanjuje rizik od njegovog nastanka. Primjena statina kod osoba sa dijabetesom može smanjiti rizik od prvog akutnog ishemijskog moždanog udara (48, 51).

Prema preporukama ESC 2019, u terapiji za snižavanje glikemije kod pacijenata sa DM tip 2 i KVB, te vrlo visokim/ visokim KV rizikom u cilju njihove redukcije preporučuju se empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, liraglutid, semaglutid i dulaglutid, dok se za empagliflozin i liraglutid vezuje niži rizik od smrtnosti. Nadalje, za smanjenje rizika od hospitalizacije bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i srčanom insuficijencijom preporučuju se inhibitori SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin ili dapagliflozin). Upotrebu metformina treba razmotriti kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa i srčanom insuficijencijom ako eGFR > 30 ml/min./ 1,73 m<sup>2</sup>. GLP1 receptor agonisti i inhibitori DPP4 sitagliptin i linagliptin imaju neutralan efekat na rizik od srčane insuficijencije, dok se saksagliptin i tiazolidindioni (pioglitazon i rosiglitazon) ne preporučuju bolesnicima sa tipom 2 dijabetesa i visokim rizikom od srčane insuficijencije (48).

Kod bolesnika sa dijabetesom i ASCVD bilo bi potrebno napraviti procjenu pušačkog statusa, a pušače, pri svakoj posjeti, strukturisano savjetovati i motivisati na prestanak (51).

#### 4.15. Stariji bolesnici sa tipom 2 dijabetesa

Stariji bolesnici sa tipom 2 dijabetesa u većem su riziku od hipoglikemije upravo zbog nedostataka insulinu i progresivne bubrežne insuficijencije. Pored navedenog, ova grupa bolesnika ima veće stope neidentifikovanih kognitivnih deficitova, što uzrokuje poteškoće u svakodnevnom praćenju vrijednosti glikemije, prilagođavanju doza insulinu i slično. Upravo kognitivni deficit mogu biti povezani sa povećanim rizikom od hipoglikemije, dok izraženija hipoglikemija može povećati rizik od demencije (45). Stoga je važno provoditi rutinski skrining starijih osoba za kognitivne disfunkcije i razgovarati o pogoršanju simptoma sa pacijentom i njihovim članovima porodice i/ili njegovateljima. Kod starijih osoba sa manjim brojem komorbiditetnih oboljenja i očuvanim kognitivnim funkcijama preporuke su da se postižu niže vrijednosti HbA1c (< 7,5%), a vrijednosti glikemije natašte ili prerandrialne glikemije od 5,0 do 7,2 mmol/l. Kod starijih osoba sa značajnim brojem komorbiditetnih oboljenja (arterijska hipertenzija, kongestivna srčana insuficijencija, infarkt miokarda, moždani udar, hronična bubrežna bolest, depresija, maligniteti, inkontinencija) i kognitivnim

deficitima, preporuka za vrijednost HbA1c je od 8,0% do 8,5%, a vrijednost glikemije natašte ili preprandijalne glikemije od 5,0 do 10,0 mmol/l. Potrebno je izbjegavati rizik od akutne hiperglikemije kod svih starijih bolesnika. Skrining za komplikacije dijabetesa kod ovih bolesnika potrebno je individualizovati, a posebnu pažnju obratiti na komplikacije koje mogu dovesti do funkcionalnih oštećenja. Liječenje arterijske hipertenzije i ostalih kardiovaskularnih bolesti je, takođe, potrebno individualizovati. Vrijednosti krvnog pritiska 140/90 mmHg i niže treba održavati kod starijih osoba sa manjim brojem komorbiditetnih oboljenja i očuvanim kognitivnim funkcijama, dok se vrijednosti krvnog pritiska 150/90 mmHg i niže preporučuju kod starijih osoba sa značajnim brojem komorbiditetnih oboljenja i kognitivnim deficitima. Kod ovih bolesnika, terapija statinima i aspirinom može biti korisna tokom sekundarne prevencije (29, 31, 32, 52).

*Metformin* je lijek prvog izbora kod starijih osoba oboljelih od dijabetesa tipa 2. Skorašnje studije ukazale su na njegovu sigurnu primjenu kod pacijenata sa glomerularnom filtracijom  $\geq 30 \text{ ml/min./} 1,73 \text{ m}^2$ . Ovaj lijek je kontraindikovan kod pacijenata sa uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom, a treba ga koristiti sa oprezom kod oštećene funkcije jetre ili srčane insuficijencije zbog povećanog rizika od nastanka laktatne acidoze.

*Tiazolidindione* treba koristiti sa posebnim oprezom kod ove populacije, posebno kod osoba u riziku od padova ili sa kongestivnom srčanom insuficijencijom.

*Preparate sulfonilureje i druge insulinske sekretagoge* takođe treba koristiti sa dodatnim oprezom, zbog opasnosti od hipoglikemije.

*Peroralni inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4)* imaju malo nuspojava i minimalno hipoglikemija i ne povećavaju rizik za nastanak kardiovaskularnih događaja, ali njihova cijena može biti prepreka za njihovu terapijsku preporuku.

*Glukagonski receptor za peptid 1 (GLP-1) agonisti* jesu sredstva za ubrizgavanje, koja zahtijevaju vizuelne, motoričke i kognitivne vještine za administraciju. Mogu biti povezani sa mučninom, povraćanjem i prolivom.

*Inhibitori natrijum-glukoze kotransportera 2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors)* daju se oralno i prikladni su kod starijih osoba sa dijabetesom. Mogu se preporučivati kod bolesnika sa utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću.

Insulinska terapija zahtijeva sposobnost starijih pacijenta da daju insulin samostalno ili uz pomoć člana porodice/ njegovatelja. Preporuka je da doze insulina treba individualno titrirati u cilju postizanja preporučenih glikemijskih ciljeva i izbjegavanja hipoglikemija. Terapija bazalnim insulinima jednom dnevno povezana je sa minimalnim nuspojavama i preporuka je za većinu ovih pacijenata, dok su višestruke dnevne injekcije insulina komplikovanje za primjenu, posebno kod pacijenata sa uznapredovalim komplikacijama, komorbiditetnim bolestima i/ili ograničenim funkcionalnim statusom.

Promjena životnog stila kod starijih osoba sa dijabetesom podrazumijeva primjenu dobro izbalansirane/ optimalne ishrane, proteina, redovno upražnjavanje aerobne fizičke aktivnosti i individualno prilagođene treninge (12).

#### 4.16. Literatura

1. Savić S. Dijabetes melitus. U: Tešanović G i sar. Porodična medicina. Banja Luka: Medicinski fakultet u Banjoj Luci; 2014, str. 319–41.
2. Pavić SŽ, Dragojević R, Lakić LJ, Škrbić R, Pejičić S, Babić N, Tešanović G, Bukara-Radujković G. Nacionalni vodič za diabetes mellitus. Banja Luka: Narodna i univerzitetska biblioteka Republike Srpske; 2004.
3. Savić S. Prevencija dijabetes melitusa tip 2. U: Stanetić K, Račić M, Petrović V, Jatić Z, Savić S, Kusmuk S. Prevencija najčešćih hroničnih bolesti. Banja Luka: Narodna i univerzitetska biblioteka Republike Srpske, Udruženje doktora porodične medicine Republike Srpske; 2017, str. 77–98.
4. Carić B. Diabetes mellitus. U: Nježić I i sar, Klinička farmakologija u gerijatriji. Banja Luka: Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet; 2018, str. 333–57.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th edition. Brussels, Belgium: IDF. 2017 <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf> (Cited 2020 Mart 3).
6. Kuzmanović R, Mirjanić D, Danelišen D, Vulić D, Šošić M, Vuković M, urednici. Diabetes mellitus: Savremena dostignuća i izazovi. Banja Luka: Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske; 2017.
7. Šiljak S, Štrikić D, Jandrić Lj, Bratić R, Danojević D, Grujić Rudić V, Petković V, Marinković J, Dimitrijević S, Kvaternik M, Janjić B, Šipovac V, Arsenović S. Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske, 2016. Institut za javno zdravstvo, Republika Srpska, 2017. Dostupno na: [http://www.phi.rs.ba/pdf/publikacije/Zdravstveno\\_stanje\\_stanovnistva\\_RS\\_2016\\_web.pdf](http://www.phi.rs.ba/pdf/publikacije/Zdravstveno_stanje_stanovnistva_RS_2016_web.pdf) (Posjećeno 10. marta 2020).
8. Savić S. Dijabetes mellitus. U: Petrović V, Savić S, i sar. Njega u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, porodici i zajednici. Banja Luka: Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, 2019, 165–83.
9. Popović-Pekić S, Stojisavljević-Šatar S, Tešanović G, Bukara-Radujković G, Stanetić K, Vuković B. Bolesti žlijezda sa unutrašnjim lučenjem ishrane i metabolizma – Diabetes mellitus, vodič za kliničku praksu. Banja Luka: Ministarstvo zdravljia i socijalne zaštite Republike Srpske; 2010.
10. Lalić M N, Zamaklar M, Pudar G. i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke

- prakse Diabetes mellitus. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2012.
11. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S86–S104.
  12. Diabetes care. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1): S1–S148.
  13. IDF Diabetes Atlas. 8<sup>th</sup> ed. International Diabetes Federation, 2017. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html> [Cited 2020, Mart 12].
  14. Roglic G, Unwin N. Mortality attributable diabetes: estimates for the 2010. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 15–9.
  15. WHO. Diabetes country profiles, 2016. World Health Organization 2016. Available from: <http://www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/>. [Cited 2020 Jan 13].
  16. Popović-Pekić S. Prevencija i kontrola dijabetesa. U: Vulić D, Babić VN. Hronične nezarazne bolesti: prevencija i kontrola. Banja Luka: Medicinski fakultet; 2011, str. 159–73.
  17. Avdić M, Švrakić S, Peševski Z, Bajramović E, Jahić E. Vodič za njegu dijabetičkog stopala. Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. Sarajevo: Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo; 2009.
  18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care* 2013; 36 (Suppl. 1): S11–S50.
  19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Position statement. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl. 1): S11–S3.
  20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
  21. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673–9.
  22. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 474–80.
  23. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics

- nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117: 1659–79.
24. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117: 1637–58.
  25. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115: 1447–63.
  26. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011; 365: 1597–604.
  27. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, et al. Longterm effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5: e000259.
  28. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Lifestyle Management Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S33–S43.
  29. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl 1): S29–S33.
  30. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S14–S31.
  31. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S73–S85.
  32. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–701.
  33. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
  34. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*

- 2019; 42 (Suppl. 1): S90–S102.
35. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2016; 164: 740–51.
  36. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>. [Cited 2020 Jan 28].
  37. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: post hoc analysis of a randomized controlled 4.3 year trial. *J Diabetes Complications* 2018; 32: 171–8.
  38. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1754–61.
  39. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
  40. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.
  41. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
  42. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN- 6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–44.
  43. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a metaanalysis. *CMAJ* 2009; 180: 385–97.
  44. Popović-Pejičić S. Autonomna neuropatija kardiovaskularnog sistema i šećerna bolest. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2005.
  45. Savić S. Efekti primjene kliničkog vodiča u liječenju pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 [doktorska disertacija]. Banja Luka: Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet; 2016.
  46. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association

- (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patientcentered approach: position statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care* 2012; 35 (6): 1364–79.
47. American Diabetes Association Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1): S103–S123.
48. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2020; 41 (2): 255–323. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486> [Cited 2020 May 16].
49. Ryde'n L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2013; 34: 3035–87.
50. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018; 39: 3021–104.
51. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.010. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2019/03/07/16/00/2019-acc-aha-guideline-on-primary-prevention-gl-prevention> [Cited 2020 Jan 14].
52. Knowler W, Fowler ES, Hamman RH, Christoffi CA, Hoffman H, Brenneman A, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677–86.

---

## 5. PRIKAZI PACIJENATA U PRAKSI PORODIČNOG LJEKARA

Prof. dr sc. prim. Olivera Batić-Mujanović

### 5.1. Prikaz pacijenta sa preklapanjem astma–HOBP (ACO)

Pacijent, 58-godišnji muškarac, dolazi na pregled zbog otežanog disanja, kašla i povremenog pištanja u grudima.

#### 5.1.1. Anamneza

Navodi da su ove tegobe prisutne unazad šest mjeseci, ali su se vremenom pogoršavale te ga u posljednjih mjesec dana ograničavaju u obavljuju dnevnih aktivnosti. Liječi se od astme od djetinjstva i smatra da su njegove sadašnje tegobe samo posljedica neredovnog korištenja inhalatorne terapije. Brže se zamara i konstantno kašle, uz povremeno iskašljavanje manje količine bjeličastog gustog ispljuvka. Zbog jutarnjeg „pištanja u grudima“, koje je sve učestalije u posljednje vrijeme, koristi salbutamol inhaler nekoliko puta dnevno kako bi ublažio svoje simptome. Prema uvidu u medicinsku dokumentaciju, posljednji put je došao u Vašu ordinaciju prije godinu dana zbog recepata za beklometazon dipropionat (kortikosteroid – ICS), otopinu za inhaliranje 50 µg/doza dvaput dnevno po jedan udah i salbutamol inhaler (kratkodjelujući  $\beta_2$ -agonist – SABA) po potrebi. Navodi da nije dolazio jer je rijetko koristio kortikosteroidni inhaler zbog osjećaja da mu ne ublažava simptome, a salbutamol je kupovao. Negira druge bolesti i operativne zahvate, kao i alergiju na lijekove. Puši unazad 30 godina jednu kutiju cigareta dnevno. Nekoliko puta je pokušavao prestati s pušenjem, ali bez uspjeha. Njegova majka takođe ima astmu, a otac se liječi od hipertenzije. Radi kao pravnik u jednoj privatnoj firmi.

#### 5.1.2. Fizikalni pregled

Na pregledu svjestan, orijentisan, blago dispnoičan, afebrilan. Krvni pritisak je 120/80 mmHg, puls regularan, broj respiracija 24/min. Grudni koš je pravilno sveden, bez deformiteta. Pregled pluća: oslabljen disajni šum uz prisutan *wheezing*. Pregled srca: srčana akcija ritmična, frekvence 88/min., tonovi jasni, šumovi se ne čuju. Nalaz na ostalim sistemima uredan. BMI je  $25,4 \text{ kg/m}^2$ .

Pacijent već ima utvrđenu dijagnozu astme, ali se nije pridržavao režima liječenja,

što može biti mogući uzrok pogoršanja njegovih simptoma. S druge strane, prisutne su i karakteristike hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), što uključuje postepeni nastanak otežanog disanja, regularnu produkciju sputuma, značajan rizični faktor za nastanak HOBP-a (pušenje) i stariji je od 40 godina.

### 5.1.3. Dijagnostičke pretrage

Pacijent se prezentuje sa ustanovljenom dijagnozom astme i simptomima i znakovima koji su suspektni za HOBP te je potrebno ispitati moguću dijagnozu preklapanja astma–HOBP (ACO). To uključuje testiranje plućne funkcije – spirometriju, rendgen pluća i laboratorijske testove (KKS, DKS, apsolutni broj eozinofila u krvi, IgE). Takođe je potrebno razmotriti diferencijalnu dijagnozu (prvenstveno karcinom pluća) za njegove respiratorne simptome ako ovi testovi ne budu uvjerljivi u smislu postavljanja dijagnoze preklapanja astma–HOBP (ACO).

ACO opisuje podskupinu pacijenata s bolešću disajnih puteva koji imaju obilježja i astme i HOBP-a. Ti pacijenti predstavljaju izazov za liječenje zbog složenosti bolesti, a njihova dugoročna prognoza je loša. ACO je problematično definisati, iako se prevalenca povećava s godinama, posebno u prisustvu trajnog ograničenja protoka vazduha sa istorijom astme ili značajnom bronhodilatatornom reverzibilnošću. GINA (Global Initiative for Asthma) i GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) pokušali su razjasniti svoje stajalište o ACO i pružiti širok opis, nedavno izostavljajući riječ „sindrom“ kako bi izbjegli konfuziju. ACO karakteriše trajno ograničenje protoka vazduha s nekoliko karakteristika koje su obično povezane s astmom, te nekoliko karakteristika koje su obično povezane s HOBP-om. Preklapanje astme i HOBP-a stoga se u kliničkoj praksi identificira prema karakteristikama koje su zajedničke i sa astmom i sa HOBP-om. Prijavljena prevalenca preklapanja astma–HOBP ovisi o korištenim definicijama i ispitivanoj populaciji. Istovremeno dijagnostikovanje astme i HOBP-a prisutno je kod 15%–20% pacijenata s hroničnom bolešću disajnih puteva.

Skorašnji sistematski pregled i metaanaliza 27 studija o globalnoj prevalenci preklapanja astma–HOBP doveli su do zaključka da globalna prevalenca ACO ovisi o dijagnostičkim kriterijima i iznosi 2% (95% CI: 1,4%–2,6%) u opštoj populaciji, 26,5% (95% CI: 19,5%–33,6%) među pacijentima sa astmom i 29,6% (95% CI: 19,3%–39,9%) među pacijentima sa HOBP-om. Dodatno, globalna prevalenca samo astme bila je 6,2% (95% CI: 5,0%–7,4%), a HOBP-a 4,9% (95% CI: 4,3%–5,5%). Međutim, mnogi pacijenti ostaju nedijagnostikovani zbog nedostatka boljih ACO dijagnostičkih kriterija i lošeg prepoznavanja stanja među zdravstvenim radnicima. ACO uključuje nekoliko različitih kliničkih fenotipa i vjerovatno postoji nekoliko različitih temeljnih mehanizama. Pacijenti sa obilježjima i astme i HOBP-a imaju lošije ishode od onih koji imaju samo astmu

ili HOBP: česta pogoršanja, loš kvalitet života, brži pad plućne funkcije, veću smrtnost i veće korištenje zdravstvene zaštite. Razlikovanje astme od HOBP-a može biti problematično, posebno kod pušača i starijih odraslih osoba, a neki pacijenti mogu imati klinička obilježja i astme i HOBP-a. Davanje savjeta za pomoć kliničarima (posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti) ima za cilj identifikaciju pacijenata s hroničnim ograničenjem protoka vazduha, razlikovanje astme od HOBP-a i identifikaciju pacijenata koji imaju obilježja obje bolesti, kao i odlučivanje o sigurnom početnom liječenju i/ili potrebi za daljim upućivanjem.

### 5.1.3.1. Spirometrija

Spirometrija je neophodna ako se sumnja na hroničnu bolest disajnih puteva i može potvrditi ograničenje protoka vazduha. Imala je ograničenu vrijednost u razlikovanju astme s fiksnim ograničenjem protoka vazduha, HOBP-a i preklapanja astma-HOBP (ACO). Spirometrija može pomoći u otkrivanju opstrukcije disajnih puteva i ključna je pretraga u dijagnozi i klasifikaciji težine HOBP-a. Stepen opstrukcije disajnih puteva određen je odnosom  $FEV_1/FVC$  nakon uzimanja bronhodilatatora (BD). Pacijent je uradio spiometriju (tabela 1), koja je pokazala da je nakon primjene bronhodilatatora odnos  $FEV_1/FVC$  (Tiffeneau index) bio 0,55, a  $FEV_1$  redukovao do 59,4% (2,10 L). S obzirom na to da je odnos  $FEV_1/FVC$  poslije BD < 0,70, a procenat predikcije  $FEV_1$  između 50% i 79%, on ima umjerenu opstrukciju disajnih puteva (tabela 2).

Tabela 1. Pacijentove karakteristike i rezultat spiometrije

Spol: Muškarac

Dob: 58 godina

Tjelesna visina: 1,75 m

Tjelesna težina: 78 kg

BMI: 25,4 kg/m<sup>2</sup>

	Bazično (prije BD)	% predikcije prije BD	Predikcija	Poslije BD	% predikcije poslije BD	% promjene
FEV <sub>1</sub>	2,05	57,98	3,54	2,10	59,40	2,44
FVC	3,84	84,55	4,54	3,85	84,77	0,26
FEV <sub>1</sub> /FVC	0,53	68,44	0,78	0,55	69,93	2,17

BD: bronhodilatator; FEV<sub>1</sub>: forsirani ekspiratori volumen u 1. sekundi, FVC: forsirani vitalni kapacitet, FEV<sub>1</sub>/FVC: Tiffeneau-Pinelli index

Tabela 2. Klasifikacija težine opstrukcije disajnih puteva u HOBP-u

Odnos FEV <sub>1</sub> /FVC poslije BD	% predikcije FEV <sub>1</sub>	Stadij	GOLD
< 0,7	≤ 80	Blaga	1
< 0,7	50–79	Umjerena	2
< 0,7	30–49	Teška	3
< 0,7	< 30	Vrlo teška	4

BD: bronhodilatator

Tabela 3. Spirometrijski nalaz kod astme, HOBP-a i preklapanja astma–HOBP (ACO)

Spirometrijska varijabla	Astma	HOBP	Preklapanje astma–HOBP (ACO)
Normalan FEV <sub>1</sub> /FVC prije i poslije BD	Kompatibilno sa astmom	Nije kompatibilno sa dijagnozom (GOLD)	Nije kompatibilno, osim ako postoji drugi dokaz ograničenja protoka vazduha
Poslije BD FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7	Indikuje ograničenje protoka vazduha, može se poboljšati	Za dijagnozu se zahtijevaju GOLD kriteriji	Obično u preklapanju astma–HOBP (ACO)
FEV <sub>1</sub> ≥ 80% od očekivanog	Kompatibilno sa astmom (dobra kontrola ili interval između simptoma)	Kompatibilno sa GOLD dijagnozom A i B ako je poslije BD FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7	Kompatibilno sa blagim ACO
FEV <sub>1</sub> < 80% od predviđenog	Kompatibilno sa astmom; rizični faktor za egzacerbacije	Indikuje težinu ograničenja protoka vazduha i rizik od egzacerbacija i mortaliteta	Indikuje težinu ograničenja protoka vazduha i rizik od egzacerbacija i mortaliteta
Poslije BD raste FEV <sub>1</sub> > 12% i 200 ml od bazičnog (ireverzibilno ograničenje protoka)	Obično ponekad u toku astme; nije uvijek prisutno	Često u HOBP-u i više vjerovatno kada je FEV <sub>1</sub> nizak	Čest u ACO i više vjerovatan kada je FEV <sub>1</sub> nizak
Poslije BD raste FEV <sub>1</sub> > 12% i 400 ml od bazičnog	Visoka vjerovatnoća astme	Nije uobičajeno za HOBP, razmotriti ACO	Kompatibilno sa dijagnozom ACO

### 5.1.3.2. Rendgen pluća

Rendgen pluća može biti normalan, posebno u ranim fazama ACO, ali može pokazati hiperinflaciju, zadebljanje stijenke disajnih puteva, bule, te identifikovati ili sugerisati alternativnu ili dodatnu dijagnozu (npr. bronhiekstazije, tuberkuloza, intersticijska bolest pluća ili srčana insuficijencija).

Imajući u vidu dugogodišnju anamnezu – pušenje jedne kutije cigareta dnevno i prisustvo plućnih simptoma (što može ukazivati i na mogući karcinom pluća), urađen je rendgen pluća, koji pokazuje pojačanu bronhovaskularnu šaru obostrano parahilarno i hiperinflaciju plućnog parenhima, bez aktivnih patoloških zasjenjenja. Važno je naglasiti da normalan nalaz ne isključuje prisustvo bolesti jer su rane promjene vidljive samo kod snimanja veće rezolucije.

### 5.1.3.3. Laboratorijski testovi

Pacijent je uradio laboratorijske analize (KKS, DKS, absolutni broj eozinofila u krvi, IgE). Eozinofili u perifernoj krvi su 450 ćelija/ $\mu\text{L}$ , IgE iznad referentnih vrijednosti.

### 5.1.4. Dijagnoza preklapanja astma–HOBP (ACO)

Evropsko respiratorno udruženje dalo je preporuku za postavljanje dijagnoze ACO u hroničnom ograničenju protoka vazduha. Prisustvo sva tri velika i najmanje jedan mali kriterij preporučeni su za dijagnozu ACO.

## Kriteriji za dijagnozu ACO u hroničnom ograničenju protoka vazduha

### **Veliki**

1. Perzistentno ograničenje protoka u disajnim putevima (postbronchodilatatorni  $FEV_1/FVC < 0,70$  ili ispod donje granice normalnih vrijednosti) kod osoba dobi 40 godina ili više; donja granica normalnih vrijednosti (LLN) je preferirana.
2. Najmanje 10 pakovanja/godina pušenja cigareta (najmanje 20 cigareta 10 godina)\*  
ILI  
ekvivalentna izloženost vanjskim ili unutrašnjim zagađivačima vazduha.
3. Dokumentovana istorija astme prije 40 godina života  
ILI  
bronchodilatatorni odgovor (BDR)  $> 400 \text{ ml}$  u  $FEV_1$ .

### **Mali**

1. Dokumentovana istorija atopije ili alergijskog rinitisa.
2. Bronchodilatatorni odgovor u  $FEV_1 \geq 200 \text{ ml}$  i  $> 12\%$  od bazičnih vrijednosti prilikom dvije ili više posjeta.
3. Eozinofili u perifernoj krvi  $\geq 300 \text{ ćelija}/\mu\text{l}$ .

$FEV_1$ : forcirani ekspiratori volumen; FVC: forcirani vitalni kapacitet; BDR: bronchodilatatorni odgovor na korištenje  $400 \mu\text{g}$  albuterola/salbutamola (ili ekvivalent); LLN: donja granica normalne vrijednosti.

**\*Jedno pakovanje/godina pušenja cigareta je pušenje 20 cigareta dnevno jednu godinu.**

ACO se u kliničkoj praksi identificira prema značajkama koje su zajedničke i sa astmom i sa HOBP-om (tabela 4). Potrebno je sastaviti značajke koje, ako su prisutne, najviše upućuju na dijagnozu tipične astme ili tipičnog HOBP-a. Treba uporediti broj značajki na svakoj strani i ako pacijent ima  $\geq 3$  obilježja bilo astme ili HOBP-a, postoji velika vjerovatnoća da je dijagnoza ACO tačna. Ako je sličan broj i za astmu i za HOBP, treba razmotriti dijagnozu ACO. Dijagnoze se postavljuju na osnovu težine dokaza. Odsustvo bilo koje od ovih značajki ne isključuje nijednu dijagnozu, npr. izostanak atopije ne isključuje astmu.

Tabela 4. Dijagnoza kod odraslih

Značajke, ako su prisutne, sugerirajuće	Astma		HOBP		
Dob nastanka	Prije 20 godina života		Poslije 40 godina života		
Obrazac simptoma	Varijacije u minutama, satima ili danima. Lošije za vrijeme noći ili rano ujutro. Okidači su fizička aktivnost, emocije, uključujući smijeh, prašinu, izloženost alergenima.			Perzistentni uprkos tretmanu. Dobri i loši dani, ali uvijek dnevni simptomi i dispneja pri naporu. Hronični kašalj i sputum prethode nastanku dispneje, neovisno o okidačima.	
Plućna funkcija	Zabilježeno varijabilno ograničenje protoka vazduha (spirometrija ili peak flow).			Perzistentno ograničenje protoka vazduha ( $FEV_1/FVC < 0,7$ poslije bronhodilatatora).	
Plućna funkcija između simptoma	Normalna			Abnormalna	
Prošla anamneza ili porodična anamneza	Prethodna ljekarska dijagnoza astme. Porodična anamneza astme ili drugih alergijskih stanja (alergijski rinitis, ekzem).			Prethodna ljekarska dijagnoza HOBP-a, hroničnog bronhitisa ili emfizema. Teška izloženost faktoru rizika: pušenje, aerozagađenje.	
Tok bolesti	Nema pogoršanja simptoma vremenom. Varijacije u simptomima su sezonske ili od godine do godine. Može se poboljšati ili imati trenutni odgovor na bronhodilatatore ili inhalatorne kortikosteroide više sedmica.			Simptomi se polako pogoršavaju vremenom (progresivan kurs godinama). Tretman brzodjelujućim bronhodilatatorom obezbjeđuje samo ograničeno oslobođanje od simptoma.	
RTG pluća	Normalan			Teška hiperinflacija	
Dijagnoza	Astma	Neke značajke astme	Značajke oba oboljenja	Neke značajke HOBP-a	HOBP
Potvrda dijagnoze	Astma	Astma	Moguće ACO	Moguće HOBP	HOBP

S obzirom na to da pacijent ima prisutna tri velika i najmanje jedan mali kriterij, kao i više od tri značajke u kolonama za astmu i HOBP (tabela 4), ovo upućuje na preklapanje astma-HOBP (ACO).

### 5.1.5. Inicijalni tretman ACO

U inicijalnom farmakološkom tretmanu pacijenata kod kojih je prisutno preklapanje astma–HOBP (ACO), inflamatorna komponenta astme uvijek treba da ima prioritet. Pacijentu je preporučen nastavak korištenja inhalatornog kortikosteroida (ICS) beklometazon dipropionat, otopina za inhaliranje 50 µg/ doza dva put dnevno po jedan udah, uz dodatak dugodjelujućeg bronhodilatatora s ciljem poboljšanja simptoma, redukcije potencijalnih pogoršanja i poboljšanja plućne funkcije. U ovom slučaju, pacijentu je propisan dugodjelujući  $\beta_2$ -agonist (LABA) indakaterol 150 µg prašak inhalata, tvrde kapsule, jednom dnevno udisanje sadržaja jedne kapsule uz pomoć inhalatora. Dokazi iz studija ukazuju na to da indakaterol smanjuje plućnu hiperinflaciju, što dovodi do povećanog inspiratornog kapaciteta tokom izlaganja fizičkim naporima i pri mirovanju. Rezultati zbirne analize tri randomizirane duplo slijepе, placebo kontrolisane studije (ukupno 2617 pacijenata) pokazali su da su doze indakaterola od 150 i 300 µg udružene sa redukcijom egzacerbacija i signifikantnim poboljšanjem u bronhodilataciji u odnosu na placebo. Rezultati metaanalize o komparativnoj efikasnosti LABA kao monoterapije za HOBP (indakaterol, salmeterol, formoterol, olodaterol, vilanterol) pokazali su da je indakaterol u dozi 150 i 300 µg najefikasnija LABA monoterapija za umjerenu i tešku HOBP koja je bila udružena sa statistički značajnim poboljašnjem FEV<sub>1</sub> u odnosu na sve druge LABA monoterapije.

#### 5.1.5.1. Prestanak pušenja

Prestanak pušenja je ključan u menadžmentu plućnih bolesti jer će usporiti brzinu daljeg smanjenja plućne funkcije i može poboljšati efikasnost inhalacijskog tretmana. S obzirom na to da porodični ljekari imaju kontinuiran odnos sa svojim pacijentima, njihova uloga u procesu prestanka pušenja veoma je značajna. Za prestanak pušenja koristi se pristup „5 P“ (pitati, posavjetovati, procijeniti, pomoći, pratiti). Težina nikotinske ovisnosti važna je za procjenu razvoja strategije prestanka pušenja i ona korelira s vremenom kada se popuši prva cigareta, s najvažnijom cigaretom u toku dana, kao i s brojem dnevno popušenih cigareta. Procjena fizičke nikotinske ovisnosti pacijenata korištenjem pažljivo odabralih pitanja može se uraditi u ordinaciji porodičnog ljekara za nekoliko minuta uz pomoć modificiranog Fagerström testa, pri čemu viši skor ukazuje na veću fizičku ovisnost. Kratke intervencije u trajanju od tri minute mogu značajno povećati stepen prestanka pušenja i te intervencije trebalo bi koristiti sa svim populacijama. Cilj je da svaki pacijent koji koristi duhan bude prepoznat i da mu bude ponuđena barem kratka intervencija pri svakoj posjeti porodičnom ljekaru. Pacijentu je preporučena nikotinska nadomjesna terapija (NRT) u obliku transdermalnog flastera (24-satni) od 21 mg 2–4 sedmice, potom 14 mg tokom

6–8 sedmica, zatim 7 mg tokom 2–4 sedmice. Dodatno, dvostruka NRT, bilo kao sprej za usta (1 mg nikotina u jednoj inhalaciji), gume za žvakanje (4 mg i 2 mg) ili pastile (2 mg i 1 mg) trebalo bi da poboljša njegove šanse za prestanak pušenja. Antidepresiv bupropion trebalo bi uvijek koristiti kao komponentu suportivnog intervencijskog programa radije nego kao samostalnu intervenciju za prestanak pušenja.

### 5.1.5.2. Vakcinacija

Pacijentu je preporučena godišnja imunizacija protiv gripe koja je povezana sa smanjenjem egzacerbacija i hospitalizacije i predstavlja jedan od najisplativijih tretmana u liječenju HOBP-a. Preporučena je svim pacijentima sa HOBP-om.

### 5.1.5.3. Edukacija i self-menadžment

Podrška self-menadžmentu je ključni element za poboljšanje prognoze za pacijente s dugoročnim stanjima. To se može postići na različite načine, uključujući edukaciju pacijenata o pravilnoj inhalacijskoj tehnici i obezbjeđivanje plana menadžmenta. U ovom slučaju, zajedno s pacijentom pružen je i dovršen personalizovani plan self-menadžmenta kako bi se osiguralo da razumije šta treba uraditi ako dođe do pogoršanja simptoma.

Nakon provjere inhalacijske tehnike, inicijalnog savjetovanja o prestanku pušenja, imunizaciji protiv gripe i potrebi redovnog uzimanja propisane inhalatorne terapije na pravilan način, pacijentu je zakazan kontrolni pregled za jedan mjesec.

### 5.1.6. Kontrolni pregled

Pacijent navodi da su se simptomi malo poboljšali, ali i dalje ima otežano disanje, posebno pri fizičkoj aktivnosti. Nije prestao pušiti. Kontrolna spirometrija pokazuje blago poboljšanje parametara u odnosu na prethodnu (FEV<sub>1</sub> je 60% očekivanog; odnos FEV<sub>1</sub>/FVC je 0,59). Pacijentu je sada propisana kombinacija LABA/LAMA (dugodjeljujući  $\beta_2$ -agonist/ dugodjeljujući antagonist muskarinskih receptora) indakaterol/glikopironij 85 µg/ 43 µg, prašak za inhalaciju, tvrde kapsule 110 + 50 µg, jednom dnevno udisanje sadržaja jedne kapsule uz pomoć inhalatora. Glikopironij je LAMA sa trenutnim djelovanjem (unutar pet minuta) i 24-satnim trajanjem dejstva. Kombinacija indakaterola i glikopironija je veoma efikasna u poboljšanju simptoma i prevenciji egzacerbacija HOBP-a. Rezultati FLAME studije (52-sedmična, randomizirana duplo slijepa studija, koja je uključila 1682 pacijenta sa HOBP-om i istorijom najmanje jedne egzacerbacije

tokom prethodne godine), pokazali su da je indakaterol-glikopironij efikasniji nego salmeterol-flutikazon u prevenciji egzacerbacija HOBP-a. Pacijenti tretirani kombinacijom LABA indakaterola (110 µg) plus LAMA glikopironij (50 µg) jednom dnevno u poređenju sa inhalacijom LABA salmeterola (50 µg) plus kortikosteroid flutikazon (500 µg) dva puta dnevno imali su nižu godišnju stopu egzacerbacija u indakaterol-glikopironij (IND/GLY) grupi u odnosu na salmeterol-flutikazon (SFC) grupu (0,98 vs. 1,19; stopa odnosa 0,83; 95% CI, 0,75–0,91;  $P < 0,001$ ). Vrijeme do prve umjerene ili teške egzacerbacije bilo je duže u indakaterol-glikopironij grupi nego u salmeterol-flutikazon grupi (odnos hazarda 0,78; 95% CI, 0,70–0,86;  $P < 0,001$ ). Incidencu neželjenih događaja i smrti bila je slična u obje grupe, ali je incidencija pneumonije bila statistički značajno manja u indakaterol-glikopironij grupi u odnosu na grupu salmeterol-flutikazon (3,2% vs. 4,8%;  $P = 0,02$ ). *Post-hoc* analiza FLAME studije doveća je do zaključka da postoje male razlike u efektima između spolova, što zahtijeva dalja randomizirana kontrolisana istraživanja. Zbirna analiza podataka iz LANtern i ILLUMINATE studija doveća je do zaključka da je IND/GLY demonstrirao superiornu efikasnost u komparaciji sa SFC kod pacijenata u GOLD B i GOLD D subgrupi, te podržala ovu kombinaciju kod simptomatskih pacijenata sa HOBP-om. Takođe, FLASH studija je demonstrirala da direktno prebacivanje sa SFC na IND/GLY poboljšava pre-dozni FEV1 i FVC kod pacijenata sa HOBP-om koji su imali više od jedne egzacerbacije u prethodnoj godini.

### 5.1.7. Zaključak

Prepoznavanje ACO je složen proces koji se oslanja na znanje i vještine kliničara. Rana identifikacija je presudna kako bi se osiguralo da su tretman i strategije menadžmenta optimalni u cilju izbjegavanja potencijalnih pogoršanja i hospitalizacija. Ljekari treba da budu edukovani kako prepoznati i upravljati ovim stanjem s ciljem poboljšanja prakse i lakše identifikacije pacijenata sa ACO. Dijagnozu treba podržati rigoroznim izborom pretraga, zajedno sa alatima i smjernicama koji su dostupni kako bi kliničari mogli zaključiti da li njihov pacijent ima ACO. Ovo je složen proces koji može zahtijevati nekoliko konsultacija i dalje upućivanje specijalističkim službama da bi se vidjelo poboljšanje.

## ACO – ključne poruke

Razlikovanje astme od HOBP-a može biti problematično, posebno kod osoba starije životne dobi i pušača. Neki pacijenti mogu imati simptome i astme i HOBP-a.

Opisni termin „preklapanje astma–HOBP“ ne opisuje jedan entitet bolesti. I za astmu i za HOBP on vjerovatno uključuje pacijente sa nekoliko različitih formi bolesti respiratornih puteva (fenotipova), uzrokovanih brojnim različitim uzročnim mehanizmima.

U cilju izbjegavanja impresije da se radi o jednoj bolesti, prethodni termin „sindrom“ nije više preporučen.

Iako se inicijalno prepoznavanje i tretman mogu uraditi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, potrebno je pacijente sa ACO uputiti specijalisti jer su ishodi pacijenata sa ACO često mnogo lošiji nego u slučaju samo astme ili HOBP-a.

Dokazi za tretman ACO veoma su ograničeni zbog nedostatka studija u populaciji pacijenata sa ovim kliničkim stanjem.

## 5.2. Prikaz pacijenta sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP)

Pacijentica, dobi 57 godina, dolazi u Vašu ordinaciju zbog kašlja i otežanog disanja unazad tri mjeseca.

### 5.2.1. Anamneza

Tegobe su počele postepeno, prije otprilike tri mjeseca, sa otežanim disanjem koje se u početku javljalo prilikom bržeg hodanja po ravnom i hodanja uzbrdo, ali sada je prisutno i prilikom umjerenog brzog hodanja po ravnom. Otežano disanje praćeno je povremenim neproduktivnim kašljem i „pištanjem u grudima“, naročito u jutarnjim satima. Unazad 10 dana uz otežano disanje konstantno kašљe, „pišti joj u grudima“ i povremeno iskašljava male količine bjeličastog isplijuvka. Negira alergije. Uvidom u medicinsku dokumentaciju utvrđeno je da osim prolapsa mitralne valvule nema drugih bolesti. Bivši je pušač (prestala je pušiti prije dvije godine, pušila je 25 godina po jednu kutiju cigareta dnevno). Njena majka se liječi od HOBP-a (vrlo teški stadij), a otac ima hipertenziju. Radi kao ekonomista u banci.

## 5.2.2. Fizikalni pregled

Pacijentica na pregledu svjesna, orijentisana, blago dispnoična, afebrilna. Krvni pritisak je 120/80 mm Hg, puls regularan, broj respiracija 24/min. Grudni koš je pravilno sveden, bez deformiteta. Pregled pluća: oslabljen disajni šum uz grubi polifoni *wheezing*. Pregled srca: srčana akcija ritmična, frekvence 76/min., tonovi jasni, čujan blag sistolni šum nad mitralnim ušćem. Nalaz na ostalim sistemima je uredan. BMI je 23 kg/m<sup>2</sup>.

## 5.2.3. Dijagnoza i inicijalna procjena HOBP-a

S obzirom na to da se radi o pacijentici sa otežanim disanjem, hroničnim kašljem i wheezingom, koja je starija od 40 godina i bivši je dugogodišnji pušač, sumnjate da pacijentica ima HOBP.

### 5.2.3.1. Ključni indikatori za razmatranje dijagnoze HOBP-a

Potrebno je razmotriti dijagnozu HOBP-a i uraditi spirometriju ako je bilo koji od indikatora navedenih u tabeli 5 prisutan kod osobe dobi preko 40 godina. Ti indikatori nisu dijagnostički, međutim, prisustvo multiplih ključnih indikatora povećava vjerovatnoću dijagnoze HOBP-a. Za postavljanje dijagnoze potrebna je spirometrija.

Tabela 5. Ključni indikatori za razmatranje dijagnoze HOBP-a

Dispneja koja je	Progresivna tokom vremena Karakteristično se pogoršava pri naporu Perzistentna
Hronični kašlj	Može biti intermitentan i može biti neproduktivan Rekurentni wheezing
Hronično stvaranje sputuma	Bilo koji vid hronične produkcije sputuma može indikovati HOBP
Rekurentne infekcije donjeg respiratornog trakta	
Istorija rizičnih faktora	Faktori domaćina: genetski faktori, kongenitalne/razvojne anomalije, i sl. Duhanski dim (uključujući popularne lokalne preparate) Dim od kućnog kuhanja ili grijanja Profesionalna prašina, pare i isparavanja, gasovi i druge hemikalije

Porodična istorija HOBP-a i/ili faktori u djetinjstvu	Npr. mala porođajna težina, respiratorne infekcije u djetinjstvu i dr.
---	--

Hronična opstruktivna bolest pluća je četvrti vodeći uzrok smrti u svijetu, ali projekcije ukazuju da će 2020. godine biti treći uzrok smrti. Globalno, više od 65 miliona ljudi pati od HOBP-a i procijenjeno je da je 3,2 miliona smrti bilo uzrokovano ovom bolešću u 2015. godini (5% svih smrti globalno). HOBP predstavlja značajan javnozdravstveni izazov koji je preventabilan i može se tretirati. Projekcije ukazuju na to da će u sljedećim dekadama broj oboljelih rasti, što je u vezi sa rizičnim faktorima za HOBP i starenjem populacije. HOBP je progresivna, po život opasna bolest, koja uključuje emfizem i hronični bronhitis i treba je razmotriti kod svakog pacijenta koji ima dispneju, hronični kašalj ili produkciju sputuma, istoriju rekurentnih infekcija donjih respiratornih puteva i/ili istoriju izloženosti faktorima rizika za ovu bolest. Za postavljanje dijagnoze potrebna je spirometrija; odnos  $FEV_1/FVC < 0,70$  poslije primjene bronhodilatatora potvrđuje prisustvo perzistentnog ograničenja protoka vazduha.

### 5.2.3.2. Diferencijalna dijagnoza HOBP-a

U diferencijalnoj dijagnozi, osim HOBP-a, treba razmotriti astmu, kongestivnu srčanu insuficijenciju, bronhiekstazije, tuberkulozu, obliterantni bronhiolitis, difuzni panbronhiolitis.

### 5.2.3.3. Dijagnostičke pretrage

Dijagnostičke pretrage uključuju testiranje plućne funkcije – spirometriju, rendgen pluća i laboratorijske testove (KKS, DKS i apsolutni broj eozinofila u krvi, IgE).

#### 5.2.3.3.1. Spirometrija

Spirometrija je neophodna za postavljanje dijagnoze, procjenu težine opstrukcije disajnih puteva (za prognozu); procjenu praćenja pacijenta vezano za terapeutске odluke (farmakološke u određenim uslovima – npr. diskrepanca između nalaza spirometrije i težine simptoma), razmatranje alternativnih dijagnoza kad su simptomi u disproporciji sa stepenom opstrukcije, nefarmakološke procedure (npr. interventne procedure) i identifikaciju redukcije protoka vazduha u disajnim

putevima. Pacijentici je urađena spirometrija i nalaz ukazuje na opstruktivno-restriktivni poremećaj ventilacije umjerenog stepena ( $FEV_1$  64%; FVC 72%;  $FEV_1/FVC$  poslije BD < 0,70; stadij umjereni HOBP, GOLD 2).

#### 5.2.3.3.2. Rendgen pluća

Nalaz pokazuje hiperinflaciju plućnog parenhima bez prisutnih aktivnih patoloških promjena.

#### 5.2.3.3.3. Laboratorijski testovi

Nalazi SE, KKS i DKS su u referentnim vrijednostima, eozinofili u krvi su 150 ćelija/ $\mu L$ , IgE je u referentnim vrijednostima.

Ciljevi procjene HOBP-a jesu da se odredi stepen ograničenja protoka vazduha, uticaj bolesti na pacijentov zdravstveni status i rizik od budućih događaja (egzacerbacije, hospitalizacija ili smrt) u cilju eventualnog vodiča za terapiju. Konkomitantne bolesti često su prisutne kod pacijenata sa HOBP-om (kardiovaskularne bolesti, muskuloskeletna disfunkcija, metabolički sindrom, osteoporozra, depresija, anksioznost i karcinom pluća). Ove komorbiditete bi trebalo aktivno tražiti i tretirati na odgovarajući način, jer mogu neovisno uticati na mortalitet i hospitalizacije. Da bi se postigli ti ciljevi, u procjeni HOBP-a treba razmotriti odvojeno sljedeće aspekte: prisustvo i težinu spirometrijske abnormalnosti, trenutnu prirodu i težinu pacijentovih simptoma, istoriju umjerenih ili teških egzacerbacija i budući rizik, prisustvo komorbiditeta. Modificirana MRC skala za dispneju (Modified MRC Dyspnea Scale – mMRC) i test za procjenu HOBP-a (COPD Asssment test – CAT) obezbjeđuju mjerena uticaja simptoma na HOBP, ali ne kategoriju pacijente u grupe za odgovarajući farmakološki tretman na osnovu težine simptoma. Grupe A–D obezbjeđuju informacije o težini simptoma i riziku od egzacerbacija, što se koristi kao vodič za terapiju.

#### 5.2.4. Farmakološki tretman HOBP-a

Model za inicijaciju farmakološkog menadžmenta HOBP-a uključuje individualizovanu procjenu simptoma i rizika od egzacerbacija prema shemi ABCD procjene. Pacijentica ima umjereni HOBP, GOLD 2 ( $FEV_1$  50%–79%) sa predominantnim simptomima dispneje. S obzirom na njene rezultate upitnika ( $mMRC = 2$ ,  $CAT = 14$ ) i činjenicu da nema umjerenih egzacerbacija niti hospitalizacije, ona pripada grupi B (0 ili 1 umjereni egzacerbacijski bez hospitalizacije,  $mMRC \geq 2$ ,  $CAT \geq 14$ ). Preporuke za HOBP obezbjeđuju model

za inicijaciju tretmana i sljedstvena prilagođavanja, kao što je eskalacija i/ili deescalacija na osnovu evaluacije simptoma i rizika od egzacerbacije. Za pacijente grupe B koji imaju izražene simptome dispneje i 0 ili 1 umjerenu egzacerbaciju bez hospitalizacije, inicijalna terapija treba da se bazira na dugodjelujućem bronhodilatatoru, LABA ili LAMA.

Pacijentici je propisan dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (LAMA) glikopironij 44 µg prašak inhalata, tvrde kapsule 50 µg/doza, jednom dnevno udisanje sadržaja jedne kapsule korištenjem inhalatora. Djelovanje glikopironija nastupa unutar pet minuta i traje 24 sata. Takođe joj je objašnjena inhalacijska tehnika te zakazan kontrolni pregled za jedan mjesec.

Dokazi iz studija ukazuju na to da LAMA ima veći efekat na redukciju egzacerbacija i broj hospitalizacija u poređenju s LABA. Kod pacijenata sa umjerениm do teškim HOBP-om, glikopironij ima klinički značajne efekte na nivo FEV<sub>1</sub>, dnevni skor dispneje, i vjerovatno na zdravstveni status. Takođe, ima koristan efekat na dinamiku hiperinflracije i toleranciju na napor. Glikopironij redukuje stopu egzacerbacija i ima pozitivan uticaj na važne ishode HOBP-a u poređenju sa drugim LAMA.

### 5.2.5. Nefarmakološki tretman HOBP-a

Nefarmakološki tretman komplementaran je farmakološkom i treba da bude dio sveobuhvatnog menadžmenta HOBP-a. Naglašen je značaj okoline bez duhanskog dima, preporučena je godišnja imunizacija protiv gripe, osnažena adherenca za propisanu terapiju, uz osiguranje pravilne inhalacijske tehnike i savjetovana joj je redovna fizička aktivnost.

### 5.2.6. Kontrolni pregled

Pacijentica navodi da se bolje osjeća, ne kašlje, nema „pištanje u grudima“, a simptomi otežanog disanja su znatno manje prisutni. Preporučen je nastavak propisane terapije uz provjeru inhalacijske tehnike i podršku self-menadžmentu. U narednom periodu, u slučaju značajnog pogoršanja dispneje sa rezultatom CAT upitnika ≥ 20, te prisustva ≥ 2 umjerene egzacerbacije i ≥ 1 hospitalizacije (grupa D), pacijentici bi bila propisana kombinacija LABA/LAMA indakaterol/glikopironij 85 µg/ 43 µg prašak inhalata, tvrde kapsule 110 + 50 µg, jednom dnevno udisanje sadržaja jedne kapsule korištenjem inhalatora.

Studije su pokazale da kombinovani LABA/LAMA tretman povećava FEV<sub>1</sub> i redukuje simptome u poređenju sa monoterapijom. Rezultati kvantitativne analize 11 studija, koja je uključila ukupno 9839 pacijenata sa umjerениm i teškim HOBP-om, pokazali su da je LABA/LAMA tretman imao manje egzacerbacije,

veće poboljšanje FEV<sub>1</sub>, niži rizik od pneumonija i češće poboljšanje kvaliteta života u odnosu na kombinaciju LABA/ICS.

### 5.2.7. Literatura

1. Batić-Mujanović O i sar. Hronične respiratorne bolesti. U: Batić-Mujanović O, ur. Prevencija hroničnih nezaraznih bolesti u porodičnoj medicini. Tuzla: Off-set; 2016, str. 199–218.
2. Donohue JF, Betts KA, Du EX, Altman P, Goyal P, Keininger DL, et al. Comparative efficacy of long-acting  $\beta_2$ -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 367–381.
3. Frith PA, Ashmawi S, Krishnamurthy S, Gurgun A, Hristoskova S, Pilipovic V, et al; FLASH Investigators. Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: The FLASH randomized controlled trial. *Respirology.* 2018; 23(12): 1152–1159.
4. GINA (Global Initiative for Asthma). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA Main Report. Update 2019.
5. GINA (Global Initiative for Asthma), GOLD (Global Initiative for Chronic Lung Disease). Diagnosis and initial treatment of Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap. A Joint Project of GINA and GOLD. Updated 2017.
6. GOLD (Global Initiative for Chronic Lung Disease). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2020 Report.
7. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2: CD012066. DOI:10.1002/14651858.CD012066.pub2.
8. Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Maroufizadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2019; 20(1): 229. DOI: 10.1186/s12931-019-1198-4.
9. Malerba M, Foci V, Patrucco F, Pochetti P, Nardin M, Pelaia C, et al. Single Inhaler LABA/LAMA for COPD. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 390. DOI: 10.3389/fphar.2019.00390. eCollection 2019.
10. Molimard M, D'Andrea P. Once-daily glycopyrronium via the Breezhaler® device for the treatment of COPD: pharmacological and clinical profile. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013; 6(5): 503–517.

11. Sin DD, Miravitles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma? COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from around table discussion. Eur Respir J. 2016; 48: 664–673.
12. Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide (Seebri Breezhaler®) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Expert Opin Pharmacother. 2015; 16 (17): 2653–2659.
13. Vogelmeier C, Zhong N, Humphries MJ, Mezzi K, Fogel R, Bader G, et al. Indacaterol/ glycopyrronium in symptomatic patients with COPD (GOLD B and GOLD D) versus salmeterol/fluticasone: ILLUMINATE/LANTERN pooled analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 3189–3197.
14. Wedzicha JA, Buhl R, Lawrence D, Young D. Monotherapy with indacaterol once daily reduces the rate of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: Post-hoc pooled analysis of 6 months data from three large phase III trials. Respir Med. 2015; 109(1): 105–111.
15. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. FLAME Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med. 2016; 374(23): 2222–2234.
16. Wedzicha JA, Singh D, Tsiligianni I, Jenkins C, Fucile S, Fogel R et al. Treatment response to indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in exacerbating COPD patients by gender: a post-hoc analysis in the FLAME study. Respir Res. 2019; 20(1): 4.

### 5.3. Prikaz pacijenta sa srčanom insuficijencijom

Pacijent, dobi 60 godina, dolazi u Vašu ordinaciju zbog otežanog disanja i otoka oko skočnih zglobova. Izgleda Vam blago dispnoičan. Znate da se liječi od hipertenzije. Uvidom u medicinsku dokumentaciju utvrđujete da je njegova supruga dolazila mjesečno po terapiju unazad šest mjeseci (enalapril 10 mg dvaput dnevno).

#### 5.3.1. Anamneza

Otežano disanje je postepeno počelo prije tri mjeseca. Prvo se javljalo samo pri težoj fizičkoj aktivnosti, ali sada je prisutno i pri uobičajenom naporu. Takođe je primijetio otoke oko skočnih zglobova unazad jedan mjesec, ali je mislio da su se javili zbog izraženih vena koje ima na potkoljenicama. U posljednje vrijeme otoci su izraženiji, brže se zamara i ima napade neproduktivnog kašla, posebno noću. Liječi se od hipertenzije već 10 godina i redovno uzima propisanu terapiju.

Negira druge bolesti i operativne zahvate. Nije alergičan na lijekove. Bivši je pušač (pušio 20 godina, prestao pušiti prije 10 godina), povremeno šeta (u posljednje vrijeme sve rjeđe), trudi se da se zdravo hrani, ne konzumira alkohol. Njegova porodična istorija je bez osobitosti. Odnedavno je u penziji (radio je kao trgovac).

### 5.3.2. Fizikalni pregled

Pacijent na pregledu svjestan, orientisan, afebrilan, blago dispnoičan, respiracije 22/min., krvni pritisak 160/90 mm Hg. Usne su blago cijanotične, nema nabreklih vena na vratu. Prisutni srednje izraženi otoci oko skočnih zglobova. Nalaz na srcu: udar srčanog vrha u V međurebarnom prostoru u ravni medioklavikularne linije, auskultatorno srčana akcija ritmična,  $f = 88/\text{min.}$ , tonovi tiši, šumovi se ne čuju. Nalaz na plućima: oslabljen disajni šum uz prisutne krepitacije na bazama pluća. Abdomen je iznad ravni grudnog koša, auskultatorno nema šuma nad adominalnom aortom i renalnim arterijama, palpatorno mekan, neosjetljiv, jetra i slezina se ne palpiraju ispod rebarnih lukova. Hepatojugularni reflux se ne izaziva, nema ascitesa, peristaltika uredna. BMI je  $28 \text{ kg/m}^2$ .

### 5.3.3. Elektrokardiogram

EKG nalaz pokazuje hipertrofiju lijeve komore (LV):  $S \cup V_1 + R \cup V_5 \cup V_6 \geq 35 \text{ mm}$ .

Kod ovog pacijenta sa dispnjom, otocima oko skočnih zglobova, zamorom, noćnim kašljem, krepitacijama na bazama pluća i lateralno pomjerenim udarom srčanog vrha razmišljamo o dijagnozi srčane insuficijencije (HF – Heart Failure). Za paciente koji se prezentuju prvi put sa simptomima ili znakovima HF u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, vjerovatnoću HF prvo treba procijeniti na osnovu prethodne kliničke anamneze pacijenta (npr. koronarna bolest srca, arterijska hipertenzija, primjena diuretika i dr.), prisutnih simptoma (npr. ortopneja), fizikalnog pregleda (npr. bilateralni edem oko skočnih zglobova, povišen venski jugularni pritisak, pomjeren udar srčanog vrha) i EKG nalaza u mirovanju. Ako su svi elementi normalni, HF je malo vjerovatna i treba uzeti u razmatranje druge dijagnoze. Ako je bar jedan element abnormalan, treba izmjeriti plazmatske natriuretske peptide (NPs) ako je dostupno, radi identifikacije onih koji trebaju ehokardiografiju (ehokardiogram je indikovan ako je nivo NPs iznad praga isključenja ili ako se cirkulišući nivoi NPs ne mogu procijeniti).

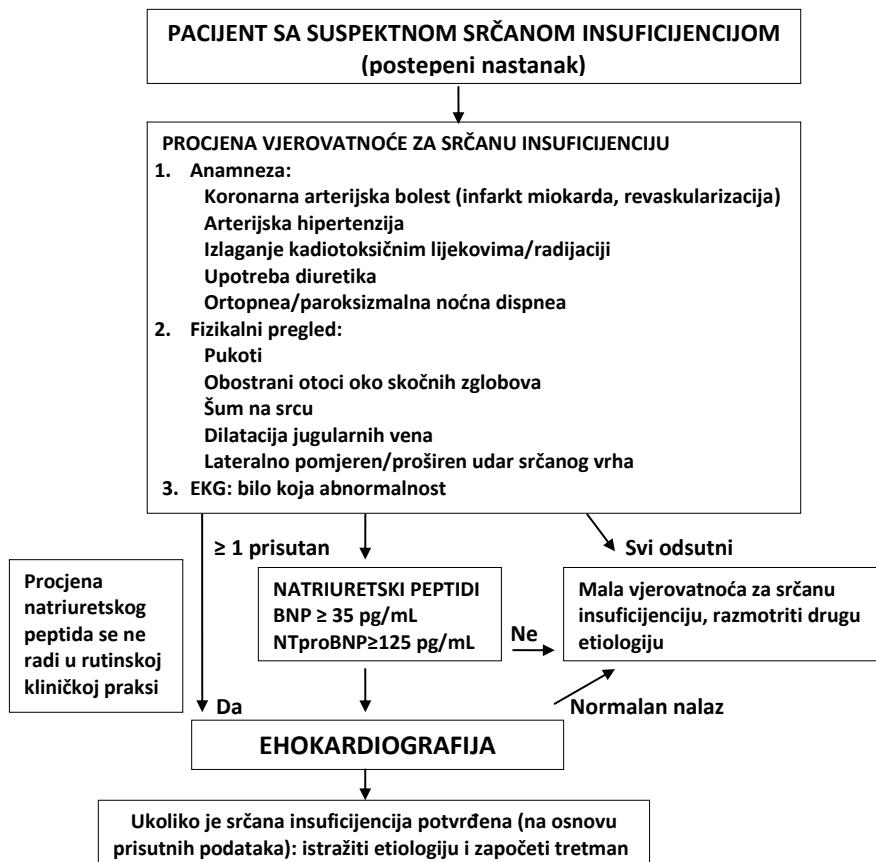
Srčana insuficijencija definiše se kao klinički sindrom karakterisan tipičnim simptomima (npr. otežano disanje, otoci oko skočnih zglobova i zamor), koji mogu biti udruženi sa znakovima (npr. povišen jugularni venski pritisak, krepitacije na plućima i periferni edem), a uzrokovani su strukturnom i/ili funkcionalnom kardijalnom abnormalnošću, što rezultuje smanjenim minutnim volumenom i/

ili povišenim intrakardijalnim pritiscima u miru i u opterećenju. Prevalenca HF zavisi od primjenjene definicije, ali približno je prisutna kod 1%–2% odrasle populacije u razvijenim zemljama, sa porastom  $\geq 10\%$  među osobama dobi 70 godina. Kod osoba dobi 65 godina koje se prezentuju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti sa otežanim disanjem pri naporu, jedan od njih šest će imati uglavnom neprepoznatu srčanu insuficijenciju sa očuvanom ejekcionom frakcijom (HFpEF). Rezultati studije provedene u 197 država (obuhvaćeno 98,7% svjetske populacije) pokazali su da su ukupni ekonomski troškovi HF u 2012. godini procijenjeni na 108 milijardi dolara (USD) godišnje. Izravni troškovi iznosili su  $\sim 60\%$  (65 milijardi USD), a neizravni troškovi činili su  $\sim 40\%$  (43 milijarde USD) ukupne potrošnje. Autori su zaključili da će sa starenjem i brzom ekspanzijom i industrijalizacijom globalne populacije ova vrijednost i dalje rasti.

### 5.3.4. Dijagnoza i klasifikacija srčane insuficijencije

U cilju postavljanja dijagnoze, uvijek treba dobiti detaljnu istoriju bolesti. HF je neuobičajena kod osoba bez relevantne medicinske istorije (npr. potencijalnog srčanog oštećenja), dok neke karakteristike (npr. prethodni infarkt miokarda) uveliko povećavaju vjerovatnoću HF kod pacijenta sa odgovorajućim simptomima i znacima. Ne postoji zlatni standard za postavljanje dijagnoze hronične HF sa očuvanom ejekcionom frakcijom (HFpEF), posebno kod tipičnih starijih osoba sa komorbiditetom i bez očitih znakova retencije tečnosti. Da bi se poboljšala specifičnost diagnostikovanja HFpEF, kliničku dijagnozu treba podržati objektivnim mjerenjem srčane disfunkcije u mirovanju ili tokom opterećenja. Pacijenti sa ejekcionom frakcijom između 40% i 49% spadaju u sivu zonu koja se definiše kao srčana insuficijencija sa srednjom ejekcionom frakcijom (HFmrEF). Dijagnoza HFpEF zahtjeva sljedeće uslove:

- prisustvo simptoma i/ili znakova HF;
- očuvana ejekciona frakcija (EF), definisana kao LVEF  $\geq 50\%$  ili 40%–49% za HFmrEF);
- povišeni nivoi natriuretskih peptida (NPs)  $> 35 \text{ pg/ml}$  i/ili NT-proBNP  $> 125 \text{ pg/ml}$ );
- objektivni dokazi o drugim srčanim funkcionalnim i strukturnim promjenama.



Slika 1. Dijagnostički algoritam za dijagnozu srčane insuficijencije ne-akutnog nastanka

### 5.3.4.1. Dijagnostičke pretrage

Transtorakalna ehokardiografija (TTE) jeste metoda izbora za procjenu miokardijalne sistolne i dijastolne funkcije lijeve i desne komore (klasa preporuka I, nivo dokaza C). Preporuke za druge dijagnostičke pretrage kod pacijenata sa HF navedene su u tabeli 6.

Tabela 6. Preporuke za dijagnostičke testove kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom

Preporuke	Klasa	Nivo
<p>Sljedeći dijagnostički testovi koji su preporučeni ili ih treba razmotriti kao inicijalnu procjenu kod pacijenata sa tek otkrivenom HF u cilju određivanja pogodnosti pacijenta za određene terapije ili da bi se otkrili reverzibilni i izlječivi faktori HF ili komorbiditeti koji na nju utiču.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemoglobin i leukociti</li> <li>- Natrij, kalij, urea, kreatinin, e-GFR</li> <li>- Funkcionalni testovi jetre (bilirubin, AST, ALT, GGT)</li> <li>- Glukoza, HbA1C</li> <li>- Lipidni profil</li> <li>- TSH</li> <li>- Feritin, TSAT = TIBC</li> <li>- Natriuretski peptidi</li> </ul>	I IIa	C C
Dodatne dijagnostičke pretrage u cilju otkrivanja ostale etiologije HF i komorbiditeta treba razmotriti kod pacijenata kod kojih postoji klinička sumnja na određenu patologiju.	IIa	C
12-kanalni EKG preporučuje se kod svih pacijenata sa HF u cilju određivanja osnovnog ritma i pulsa, morfologije i trajanja QRS kompleksa, kao i drugih abnormalnosti. Ova informacija je potrebna za plan i praćenje liječenja.	I	C
<p>Test opterećenja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- preporučuje se kao dio evaluacije za transplantaciju srca ili mehaničku cirkulacijsku potporu (kardiopulmonalni test opterećenja);</li> <li>- treba ga razmotriti radi povećanja preporuke za fizičku aktivnost;</li> <li>- treba ga razmotriti u cilju otkrivanja uzroka nerazjašnjene dispneje;</li> <li>- može se razmotriti za otkrivanje reverzibilne ishemije miokarda.</li> </ul>	I IIa IIa IIb	C C C C
Rendgen grudnog koša preporučen je kod pacijenata sa HF za detekciju/isključivanje alternativnih plućnih ili drugih bolesti koje mogu dovesti do dispneje. Takođe, može identifikovati plućnu kogestiju/edem.	I	C

Pacijent je dobio uputu za laboratorijske testove (KKS, ŠUK, HbA1c, Na, K, urea, kreatinin, e-GFR, transaminaze, GGT, bilirubini, lipidni profil, TSH, feritin, Fe, TIBC), rendgen grudnog koša (identifikacija alternativnih dijagnoza – malignitet pluća i intersticijska plućna bolest) i transtorakalnu ehokardiografiju (TTE), koja je metoda izbora za procjenu sistolne i dijastolne funkcije lijeve i desne srčane komore – normalna vrijednost EF iznosi 55%–75%, vrijednost EF 50%–55% je granična, a kada padne ispod toga ukazuje na srčanu insuficijenciju).

Urađeni laboratorijski nalazi su u referentnim vrijednostima izuzev lipidnog profila: ukupni holesterol je 6,9 mmol/l, trigliceridi 1,96 mmol/l, HDL-C 0,98 mmol/l i LDL-C 3,27 mmol/l. Rendgen pluća i srca pokazuje pojačanu bronhovaskularnu šaru i naglašen luk aorte. Transtorakalnom ehokardiografijom registruje se globalna hipokinezija, lijeva komora (LV) je granične veličine, simetrično umjereno zadebljanih stijenki. EF lijeve komore je 40%. Aortna valvula (AV) je umjereno sklerotična, urednih protoka. Nalaz na ostalom valvularnom aparatu je uredan, perikard uredan. Naš pacijent s hipertenzijom ima srčanu insuficijenciju sa redukovanim ejekcionim frakcijom lijeve komore (HFrEF), klasifikovanu kao NYHA II.

### 5.3.5. Farmakološki i nefarmakološki tretman srčane insuficijencije

Pacijentu je, uz ACE inhibitor enalapril 10 mg dvaput dnevno, propisan beta-blokator nebivolol 5 mg jednom dnevno i spironolakton 25 mg jednom dnevno. Zbog simptoma/znakova kongestije uključen je furosemid 40 mg jednom ujutro. Preporučen ciljni krvni pritisak za pacijenta je  $\leq 130/80$  mmHg, ako je tolerabilno. S obzirom na to da je pacijent u vrlo visokom apsolutnom riziku za nastanak fatalnog kardiovaskularnog događaja (11%), uključen je statin (rosuvastatin 20 mg jednom dnevno) da bi se postigao ciljni nivo LDL-C  $< 1,4$  mmol/l, uz intenziviranje nefarmakoloških mjera (ograničenje soli na  $< 2$  g dnevno i dnevног unosa tečnosti na 1,5–2,0 l; zdrava prehrana: izbjegavanje hrane sa transaturisanim i saturisanim mastima, redukcija hrane sa holesterolom, povećan unos hrane bogate vlaknima, redukcija karbohidrata uz zamjenu nesaturisanim mastima; redukcija tjelesne težine; tolerabilna fizička aktivnost). Takođe mu je preporučena godišnja vakcinacija protiv gripe.

Tabela 7. Farmakološki tretmani indikovani kod pacijenata sa simptomatskom (NYHA klasa II–IV) srčanom insuficijencijom sa redukovanim EF

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
ACE-I <sup>c</sup> , kao dodatak beta-blokatoru, preporučen je simptomatskim pacijentima sa HFrEF da redukuje rizik od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i smrti.	I	A

Beta-blokator je preporučen, u kombinaciji sa ACE-I, za pacijente sa stabilnom, simptomatskom HFrEF, da redukuje rizik od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i smrti.	I	A
MRA je preporučen za pacijente sa HFrEF koji ostaju simptomatski unatoč liječenju sa ACE-I i beta-blokatorom, da redukuje rizik od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i smrti.	I	A

ACE-I = inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima; HFrEF = srčana insuficijencija sa redukovanim ejekcionim frakcijom; MRA = antagonist mineralokortikoidnih receptora.

<sup>a</sup> Klasa preporuke; <sup>b</sup> Nivo dokaza; <sup>c</sup> ili ARB u slučaju kontraindikacije/intolerancije na ACE-I.

Tabela 8. Ostali farmakološki tretmani preporučeni kod selektiranih pacijenata sa simptomatskom (NYHA klasa II–IV) srčanom insuficijencijom sa redukovanim EF

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
<b>Diuretici</b>		
Diuretici su preporučeni za poboljšanje simptoma i funkcionalnog kapaciteta kod pacijenata sa znacima i/ili simptomima kongestije.	I	B
Diuretike treba razmotriti za smanjenje rizika od hospitalizacije kod pacijenata sa znacima i/ili simptomima kongestije.	IIa	B
<b>Inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina (ARNI)</b>		
Salkubitril/valsartan preporučen je kao zamjena za ACE-I, za dalju redukciju rizika od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i smrti kod ambulantnih pacijenata sa HFrEF koji ostaju simptomatski unatoč optimalnom tretmanu sa ACE-I, beta-blokatorom i MRA <sup>d</sup> .	I	B
<b>Blokatori angiotenzinskih receptora (ARB)</b>		
ARB je preporučen za redukciju rizika od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i kardiovaskularne smrti kod simptomatskih pacijenata koji ne tolerišu ACE-I (pacijenti bi takođe trebalo da uzimaju beta-blokator i MRA).	I	B
ARB se može razmotriti za redukciju rizika od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i smrti kod pacijenata koji su simptomatski unatoč tretmanu beta-blokatorom, a koji ne tolerišu MRA.	IIb	C

ACE-I = blokator angiotenzinskih receptora; ARB = blokator angiotenzinskih receptora; MRA = antagonisti mineralokortikoidnog receptora; <sup>a</sup> Klasa preporuke; <sup>b</sup> Nivo dokaza.

<sup>d</sup> Pacijent bi trebalo da ima povišene vrijednosti natriuretskog peptida (plazmatski BNP $\geq$ 150 pg/ml ili NT-proBNP $\geq$  600 pg/ml ili ako je hospitalizovan zbog srčane insuficijencije u posljednjih 12 mjeseci, plazmatski BNP $\geq$  100 pg/ml ili NT proBNP $\geq$  400 pg/ml) i sposoban da toleriše enalapril 10 mg dnevno.

### 5.3.6. Kontrolni pregled

Pacijent dolazi na kontrolni pregled nakon mjesec dana. Navodi da su se otoci oko skočnih zglobova povukli, ali i dalje ima otežano disanje i zamaranje pri manje nego uobičajenom naporu (NYHA III). Dispnoičan je, nema otoka oko skočnih zglobova. Krvni pritisak je 130/80 mm Hg, srčana frekvenca 92/min., respiracije 24/min. U privatnoj laboratoriji uradio je NT-proBNP (N-terminal proBrain Natriuretic Peptide) i njegova vrijednost je 750 pg/ml.

Bazična NYHA klasa jeste marker hospitalizacije, napredovanja bolesti i smrtnosti u širokom spektru ambulantnih pacijenata sa hroničnom HF. Dokazi iz studija ukazuju na to da je viša NYHA klasa povezana sa lošijim ishodima kod pacijenata sa HF. Odnos hazarda (HR) za pacijente sa NYHA klasom III i IV, u poređenju sa pacijentima NYHA klase I-II, za ostale ishode su: KV smrtnost, 1,29 (1,12–1,48;  $P < 0,0001$ ), smrtnost od HF, 1,49 (1,20–1,84;  $P < 0,0001$ ), KV hospitalizacija, 1,18 (1,06–1,32;  $P = 0,002$ ), i HF hospitalizacija, 1,17 (1,03–1,34;  $P = 0,017$ ).

S obzirom na to da pacijent i dalje ima simptome, uprkos optimalnom tretmanu sa ACE-I, beta-blokatorima i MRA, te da je njegov NT-proBNP 750 pg/ml, isključen je enalapril i uključena fiksna kombinacija sakubitril/valsartana u dozi 49 mg/51 mg dvaput na dan. Pacijentu je savjetovano da lijek počne uzimati tek 36 sati nakon prekida uzimanja enalaprila zbog potencijalnog rizika od angioedema i da redovno kontroliše krvni pritisak, kao i da se javi na pregled ako osjeti probleme s podnošljivošću ( $SKP \leq 95$  mm Hg, simptomatska hipotenzija). Takođe je dobio uputnicu za laboratorijske pretrage (elektroliti, urea, kreatinin). Na kontrolnom pregledu nakon mjesec dana, krvni pritisak je 125/80 mm Hg, a laboratorijski nalazi su u referentnim vrijednostima. Pacijent dobro podnosi lijek te je doza povećana na 97 mg/ 103 mg dvaput na dan, što je preporučena ciljna doza za sakubitril/valsartan.

### 5.3.7. Inhibitor angiotenzinskog receptora i enzima neprilizina (ARNI)

Inhibitor angiotenzinskih receptora i enzima neprilizina (Angiotenzin Receptor – Neprilisin Inhibitors – ARNI) predstavlja nedavno razvijenu novu terapeutsku klasu lijekova koja djeluje na renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) i neutralni endopeptidazni sistem. Prvi i trenutno jedini ARNI je LCZ696, supramolekularni kompleks dvije aktivne komponentne, sakubitrila (predlijeka koji se metabolizira u inhibitor neprilizina) i valsartana (blokatora angiotenzinskih receptora – ARB). Inhibicijom neprilizina usporava se razgradnja natriuretskih peptida (NPs), bradikinina i drugih peptida. Visokocirkulišući natriuretski peptid A tipa (ANP) i BNP vrše fiziološke efekte vezanjem na NP receptore i povećanjem stvaranja cGMP, poboljšavajući na taj način diurezu, natriurezu, miokardnu relaksaciju i antiremodeliranje. ANP i BNP također inhibišu sekreciju renina i aldosterona.

Selektivna blokada AT1 receptora redukuje vazokonstrikciju, zadržavanje natrija i vode, i hipertrofiju miokarda. Brojne studije su utvrdile da inhibicija angiotenzina-neprilizina prevenira kliničku progresiju i poboljšava preživljavanje pacijenata sa HF efikasnije nego inhibicija engiotenzin-konvertirajućeg enzima. Takođe se razmatra potencijalna primjena ove nove klase lijekova u drugim područjima, kao što su zatajenje srca sa očuvanom ejekcionom frakcijom, hipertenzija, pacijenti sa oštećenjem bubrega i ponovni infarkt miokarda.

Velika međunarodna randomizirana duplo slijepa PARADIGM-HF studija, koja je uključila 8442 pacijenata sa NYHA klasom II, III, ili IV srčane insuficijencije i ejekcionom frakcijom od 40% ili manje, dokazala je superiornost sakubitril/valsartana, inhibitora angiotenzinskih receptora – neprilizina (LCZ696), u odnosu na enalapril u redukciji rizika od smrti ili hospitalizacije zbog srčane insuficijencije. Primarni ishod studije bila je kompozitna smrt zbog kardiovaskularnog uzroka ili prva hospitalizacija zbog srčane insuficijencije. Sekundarni ishodi bili su vrijeme smrti od bilo kojeg uzroka, promjena od početne do osam mjeseci u kliničkom sažetku rezultata na Kansas City Cardiomyopathy Upitniku (KCCQ) 25 (na skali od 0 do 100, s višim skorovima koji ukazuju na manje simptoma i fizičkih ograničenja povezanih sa srčanom insuficijencijom), vrijeme do prvog nastanka atrijalne fibrilacije i vrijeme prve pojave smanjenja bubrežne funkcije (što je definisano kao završni stadij bubrežne bolesti ili smanjenje u e-GFR od najmanje 50% ili smanjenje više od 30 ml/ min./ 1,73 m<sup>2</sup> od randomizacije do manje od 60 m/ min./ 1,73 m<sup>2</sup>). Ocjenjivanje ovih ishoda urađeno je slijepo od strane Kliničkog odbora za krajnje ishode prema unaprijed utvrđenim kriterijima.

Ova studija je ispitivala dugoročne efekte sakubitril/valsartana (LCZ696) u poređenju s ACE-I (enalaprilom) na morbiditet i mortalitet kod pacijenata sa simptomatskom HFrEF i LVEF ≤ 40% (što je u toku studije promijenjeno na ≤ 35%), povišenim nivoom NP u plazmi (BNP ≥ 150 pg/ml ili NT-proBNP ≥ 600 pg/ml ili, ako su hospitalizovani zbog srčane insuficijencije u prethodnih 12 mjeseci, BNP ≥ 100 pg/ml (ili NT-proBNP ≥ 400 pg/ml), i procijenjenom e-GFR ≥ 30 ml/ min./ 1,73 m<sup>2</sup>, koji su mogli tolerisati odvojene periode liječenja enalaprilom (10 mg dvaput na dan) i sakubitril/valsartonom (97/103 mg dvaput na dan). U ovoj populaciji je sakubitril/valsartan (97/103 mg dvaput na dan) bio superiorniji od ACE-I (enalapril 10 mg dvaput na dan) u smanjenju broja hospitalizacija zbog pogoršanja HF, kardiovaskularnog mortaliteta i sveukupne smrtnosti. Projektovano produženje preživljavanja od 1–2 godine na sakubitril/valsartanu bilo je prisutno u različitim dobnim skupinama pacijenata. Zato je sakubitril/valsartan (LCZ696) preporučen kod pacijenata s HFrEF koji odgovaraju tom profilu.

Smrt od kardiovaskularnih uzroka ili hospitalizacija zbog srčane insuficijencije (primarni krajnji ishod) nastupila je kod 914 bolesnika (21,8%) u skupini LCZ696 i 1117 bolesnika (26,5%) u skupini enalaprila (omjer hazarda u skupini LCZ696, 0,80; 95% interval pouzdanosti [CI], 0,73–0,87; P < 0,001) [tačan P = 4,0 × 10 – 7]). Razlika u korist LCZ696 uočena je na početku ispitivanja i pri svakoj

privremenoj analizi. Ukupno 558 smrtnih slučajeva (13,3%) u skupini LCZ696 i 693 (16,5%) u skupini enalaprila nastalo je zbog kardiovaskularnih uzroka (omjer hazarda, 0,80; 95% CI, 0,71–0,89;  $P < 0,001$ ). Od pacijenata koji su dobijali LCZ696, 537 (12,8%) hospitalizovano je zbog srčane insuficijencije, u poređenju sa 658 bolesnika (15,6%) koji su dobijali enalapril (omjer hazarda, 0,79; 95% CI, 0,71–0,89;  $P < 0,001$ ). Ukupno je 711 bolesnika (17,0%) u skupini LCZ696 i 835 bolesnika (19,8%) u skupini enalaprila umrlo (omjer hazarda za smrt od bilo kojeg uzroka, 0,84; 95% CI, 0,76–0,93;  $P < 0,001$ ).

Efekat LCZ696 bio je konzistentan u svim unaprijed određenim podskupinama. Studija je rano prekinuta, u skladu sa prethodno određenim pravilima, nakon medijane praćenja od 27 mjeseci zbog toga što je premašena granica nadmoćne koristi sa sakubitripl/valsartanom (LCZ696). Simptomatska hipotenzija češće je bila prisutna u grupi sakubitripl/valsartan (kod osoba dobi  $\geq 75$  godina uticala je na 18% pacijenata u poređenju s 12% u enalapril grupi), iako nije bilo porasta stope prestanka uzimanja lijeka. Veća proporcija pacijenata u grupi sakubitripl/valsartan imala je hipotenziju i angioedem (blagi oblik), ali manja proporcija imala je bubrežno oštećenje, hiperkalijemiju i kašalj u odnosu na enalapril grupu.

### **Sakubitripl/valsartan**

Sakubitripl/valsartan je inhibitor angiotenzinskih receptora – neprilizina koji se razdvaja u dvije aktivne supstance, valsartan i sakubutril.

Da bi se smanjio rizik od angioedema uzrokovanog preklapanjem ACE-I i inhibicijom neprilizina, ACE-I treba isključiti najmanje 36 sati prije započinjanja terapije sakubitripl/valsartanom.

Kombinovano liječenje sa ACE-I (ili ARB) i sakubitripl/valsartanom je kontraindikovano.

Liječenje se ne smije započeti kod pacijenata s nivoom kalija u serumu  $> 5,4$  mmol/l ili sa sistolnim krvnim pritiskom (SKP)  $< 100$  mm Hg.

Početnu dozu od 24 mg/ 26 mg dvaput na dan treba razmotriti kod pacijenata sa SKP  $\geq 100$  do 110 mm Hg.

Preporučena početna doza je jedna tableta sakubitripl/valsartana od 49 mg/ 51 mg dvaput na dan, osim u prethodno opisanim situacijama.

Dozu treba udvostručiti od 2. do 4. sedmice do ciljne doze od jedne tablete od 97 mg/ 103 mg dvaput na dan, ovisno o tome kako je pacijent podnosi.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrega i jetre.

U slučaju umjerenog oštećenja, početna doza je 24 mg/ 26 mg dvaput dnevno, kao i kod starijih pacijenata.

Kod pacijenata sa završnim stadijem bubrežne bolesti se ne preporučuje.

Kontraindikacije za sakubitripl/valsartan jesu: preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari, istovremena primjena sa ACE-I, angioedem u anamnezi povezan sa prethodnom terapijom sa ACE-I ili ARB, naslijedni ili idiopatski angioedem, istovremena primjena s lijekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem bubrega (e-GFR  $< 60$  ml/min.), teško oštećenje jetre, biljarna ciroza i holestaza, kao i drugo i treće tromjeseče trudnoće.

### 5.3.7.1. FortiHFy program

FortiHFy (Fortifying Heart Failure) jeste globalni klinički program od preko 40 trenutnih ili planiranih kliničkih studija u više od 50 zemalja svijeta, koji će generisati dodatne podatke o smanjenju simptoma, efikasnosti, sigurnosti i kvalitetu života sa sakubitril/valsartanom kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Važnija klinička istraživanja ovog programa su PARAGON-HF (komparacija LCZ696 i valsartana kod pacijenata s hroničnom HFpEF), PERSPECTIVE (neurokognitivna sigurnost LCZ696 u poređenju s valsartanom u HFpEF-faza III), PARADISE-MI (LCZ696 kod postinfarktnih bolesnika s visokim rizikom pojave HF-faza III). Iako rezultati PARAGON-HF studije nisu pokazali redukciju ukupne stope hospitalizacije i KV smrti (primarni krajnji ishod) kod pacijenata sa HF i očuvanom EF (HFpEF), podaci sugerisu da bi u nekim skupinama bolesnika moglo biti koristi. Omjer stope za primarni krajnji ishod bio je 0,87 (95% CI, 0,75–1,01; P = 0,059), što je bilo vrlo blizu statističkoj značajnosti.

### 5.3.8. Literatura

1. Ahmed A. A Propensity-Matched Study of New York Heart Association Class and Natural History Endpoints in Chronic Heart Failure. Am J Cardiol. 2007; 99(4): 549–553.
2. Batić-Mujanović O i sar. Srčana insuficijencija. U: Batić-Mujanović O, ur. Prevencija hroničnih nezaraznih bolesti u porodičnoj medicini. Tuzla: Offset; 2016, str. 91–105.
3. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. Int J Cardiol. 2014; 171(3): 368–376.
4. De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Favorable Effects of Sacubitril/ Valsartan on the Peak Atrial Longitudinal Strain in Patients With Chronic Heart Failure and a History of One or More Episodes of Atrial Fibrillation: A Retrospective Cohort Study. J Clin Med Res. 2020; 12(2): 100–107.
5. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J. 2015; 36(30): 1990–1997.
6. Gori M, D'Elia E, Senni M. Sacubitril/valsartan therapeutic strategy in HFpEF: Clinical insights and perspectives. Int J Cardiol 2019; 281: 158–165.
7. Ishii M, Kaikita K, Sato K, Sueta D, Fujisue K, Arima Y, et al. Cardioprotective Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) After Experimental Acute Myocardial

- Infarction. JACC Basic Transl Sci. 2017; (6): 655–668.
8. Malfatto G, Ravaro S, Caravita S, Baratto C, Sorropago A, Giglio A, et al. Improvement of functional capacity in sacubitril-valsartan treated patients assessed by cardiopulmonary exercise test. Acta Cardiol. 2019; 2: 1–5. [Epub ahead of print].
  9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371 (11): 993–1004.
  10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Committees Investigators. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail. 2014; 16(7): 817–825.
  11. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Circulation. 2015; 131 (1): 54–61.
  12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37 (27): 2129–2200.
  13. Revuelta-López E, Núñez J, Gastelurrutia P, Cediel G, Januzzi JL, Ibrahim NE, et al. Neprilysin inhibition, endorphin dynamics, and early symptomatic improvement in heart failure: a pilot study. ESC Heart Fail. 2020. DOI: 10.1002/ehf2.12607. [Epub ahead of print].
  14. Singh JS, Lang CC. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: clinical potential in heart failure and beyond. Vasc Health Risk Manag. 2015; 11: 283–295.
  15. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. JACC Heart Fail. 2017; 5 (7): 471–482.
  16. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, Shi VC, Gong J, Anavekar N, et al. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. Circ Heart Fail. 2018; 11 (7): e004962.

17. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, Ge J, Lam CS, Maggioni AP, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees Angiotensin – neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1609–1620.
18. Tridetti J, Nguyen Trung ML, Ancion A, Lancellotti P. The PARAGON-HF trial. *Rev Med Liege*. 2020; 75 (2): 130–135.
19. Zaid Iskandar M, Lang CC. Sacubitril and valsartan fixed combination to reduce heart failure events in post-acute myocardial infarction patients. *Drugs Today (Barc)*. 2017; 53 (10): 545–551.

---

## **6. LIJEČENJE DIJABETES MELITUSA TIPA 2 U PORODIČNOJ/ OBITELJSKOJ MEDICINI – PRIKAZI SLUČAJEVA**

Prof. dr Larisa Gavran

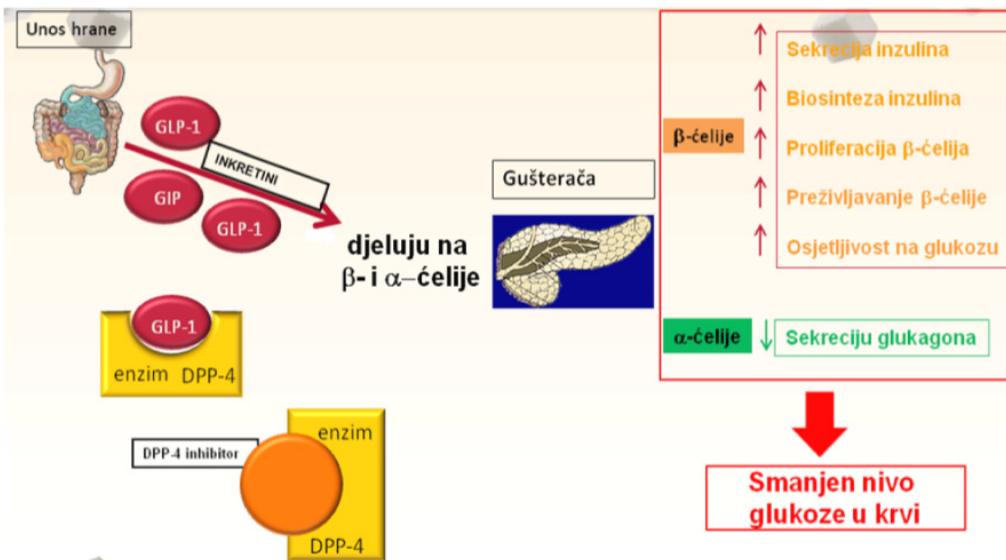
### **6.1. Uvod**

Dostizanje ciljeva kontrole glikemije značajan je problem kod pacijenata koji se liječe od dijabetes melitusa tip 2 (T2DM). Samo 50% pojedinaca s T2DM postiže glikemijsku kontrolu definiranu cilnjim glikoliziranim hemoglobinom (HbA1c) < 7%. Ova hiperglikemija, ako se ne liječi dovoljno, može prouzrokovati oštećenje različitih ciljnih organa, što dovodi do životnih komplikacija, poput kardiovaskularnih bolesti, neuropatije, nefropatije i retinopatije. Međutim, postoje pacijenti koji iz različitih razloga nisu u mogućnosti da postignu optimalnu kontrolu glikemije usprkos strogim režimima prehrane, vježbanja i tretmana antidiabetičnim lijekovima (1, 2).

### **6.2. Uloga inkretina u fiziološkoj regulaciji lučenja postprandijalne sekrecije inzulina**

Regulacija izlučivanja inzulina važna je za održavanje euglikemije. Kod dijabetesa tipa 2, pogoršanje izlučivanja inzulina i razvoj periferne inzulinske rezistencije dovode do razvoja hiperglikemije. Inzulin se fiziološki konstantno izlučuje u maloj mjeri natašte kako bi se poboljšao unos glukoze u periferna tkiva. Nakon obroka, sekrecija inzulina ubrzava se značajno kako bi se održale koncentracije glukoze u plazmi unutar uskog fiziološkog raspona. Postprandijalna stimulacija glukoze ne potiče samo postprandijalni porast koncentracije glukoze, već i gastrointestinalne hormone glukagonu-1 sličan peptid (GLP-1) i želučani inhibitorni polipeptid (GIP). Ova dva hormona potiču lučenje inzulina u hiperglikemijskim uvjetima i dovode do oko 70% postprandijalne sekrecije inzulina. Nazivaju se inkretinskim hormonima kako bi se istaknulo njihovo važno fiziološko djelovanje u poticanju postprandijalne sekrecije inzulina. Takozvani učinak inkretina opisuje fenomen da oralno unesena glukoza dovodi do puno većeg odgovora na inzulin od intravenski primijenjene glukoze. GLP-1 ima još jedan blagotvoran učinak kod dijabetesa tipa 2 koji pridonosi održavanju euglikemije: kod dijabetesa tipa 2 izlučivanje glukagona pretjerano se stimulira, a glukagon potiče stvaranje glukoze u jetri. GLP-1 inhibira lučenje glukagona u hiperglikemijskim uvjetima i na taj način poboljšava glikemiju. GLP-1 je peptidni hormon s kratkim poluživotom u plazmi od nekoliko minuta. Kratki biološki poluživot je zbog brze enzimske razgradnje GLP-1 (i GIP-a) enzimom dipeptidil peptidazom IV (DPP-4), što pokazuje slika 1.

Terapijski pristupi za pojačavanje inkretinskog djelovanja uključuju agoniste otporne na razgradnju GLP-1 receptora (inkretinskimimetici) i inhibitore aktivnosti dipeptidil peptidaza-4 (DPP4i), tzv. pojačivače inkretina. Farmakoterapija koja se temelji na GLP-1 sustavu pruža blagotvorno djelovanje na endotel. Nedavno je razvijeno nekoliko metoda za procjenu endotelne funkcije i predviđanje prisutnosti ili odsutnosti koronarne srčane bolesti. Peroralno primjenjeni inhibitori DPP-4, poput sitagliptina i vildagliptina, smanjuju HbA1c za 0,5%–1,0%, uz malo štetnih događaja i bez povećanja tjelesne težine (3, 4).



DPP-4, dipeptidil peptidaza-4; GIP, želučani inhibitorni polipeptid; GLP-1, glukagonu-1 sličan peptid

Slika 1. Fiziološki mehanizam djelovanja inkretina i terapijsko djelovanje DPP4i (3,5)

### 6.3. Utjecaj inhibitora dipeptidil peptidaze-4 na nastanak kardiovaskularnih događaja

Preliminarni podaci randomiziranih ispitivanja s metaboličkim ishodima pokazali su da se liječenje sa DPP4i može povezati sa smanjenjem učestalosti nastanka velikih kardiovaskularnih događaja (engl. *major cardiovascular events* – MACE). Metaanaliza koju su proveli Monami i suradnici imala je dva cilja: procijeniti učinak DPP4i na MACE sa posebnim naglaskom na različite vrste kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda, moždani udar i kardiovaskularni mortalitet) i drugi cilj je bio procijeniti smanjenje kardiovaskularnog rizika zbog učinka DPP4i na tradicionalne kardiovaskularne faktore rizika (HbA1c, lipidni

profil i krvni tlak). Glavni nalaz ove studije je da je liječenje sa DPP4i povezano sa značajnim smanjenjem MACE. Snaga ovog zaključka je veliki broj studija (više od 80) koje uključuju veliki broj pacijenata s ukupnom izloženošću većom od 45.000 bolesnika.

Osim poboljšanja kontrole glukoze, DPP4i imaju i male blagotvorne učinke na profil lipida, krvni tlak, i HbA1c. I na kraju, ova ispitivanja pokazuju da je liječenje pomoći DPP4i povezano sa smanjenjem ukupne smrtnosti i učestalosti nastanka MACE (6).

#### 6.4. Zašto uključiti vildagliptin u liječenje šećerne bolesti tipa 2?

Uvođenje vildagliptina kao inhibitora dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4i) za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (T2DM) 2007. godine pružilo je kliničarima novu i učinkovitu mogućnost liječenja za snižavanje glukoze u krvi, koje nije uzrokovalo povećanje kilograma niti rizik od hipoglikemije. Dalji dokazi, koji potiču iz sistemskog pregleda i metaanaliza, pokazuju da je vildagliptin sigurna terapijska opcija za pacijente s T2DM, kao monoterapija i u kombinaciji s drugim antihiperglikemijskim lijekovima. Također je indiciran za terapiju kod posebne populacije (starije osobe, one sa oštećenjem bubrega), te nema kontraindikacija, osim moguće preosjetljivosti na aktivni sastojak. Sveukupno, dokazi iz randomizirano kontroliranih studija pružaju sigurnost u pogledu opće sigurnosti vildagliptina u širokoj populaciji bolesnika sa T2DM (7). Kao prva linija liječenja, vildagliptin može biti alternativna terapijska opcija kod bolesnika koji ne mogu podnijeti metformin zbog gastrointestinalnih nuspojava, a nekoliko kliničkih studija dokazalo je njihovu učinkovitost u peroralnoj monoterapiji kod bolesnika koji se liječe od T2DM (8).

Sve više studija ističu potencijalnu ulogu inkretina kod dijabetesa i infekcije COVID-19. Svakako je to jedna značajna hipoteza koju vrijedi istražiti. Prethodne studije su pokazale da su dijabetičari podložniji infekcijama, posebno gripi i upali pluća. Doista, dijabetes nije samo poremećaj metabolizma glukoze, već se može promatrati i kao kronično upalno stanje, koje je također praćeno promjenama u imunološkom sustavu; kod metaboličkih poremećaja, izmenjena aktivnost makrofaga i limfocita narušava imunološku funkciju, uz razvoj velikih komplikacija. Upalni procesi smanjuju sistemsku otpornost na inzulin i dovode do ozljede beta-ćelija gušterače. Postoje razmišljanja koja sugeriraju moguću upotrebu inhibitora DPP4 kao imunomodulatornih lijekova u COVID-19. Sadikot i ostali nedavno su predložili da GLP-1 može predstavljati novi terapeutski pristup ARDS-u (*engl. acute respiratory distress syndrome*), jer su pokazali da ljudski GLP-1 inhibira aktivaciju nuklearnog faktora-B u uzgojenim makrofazima i na modelu akutne ozljede pluća kod miševa. S obzirom na već utvrđeni profil sigurnosti ovih klasi lijekova i njihovu kliničku dostupnost, oni bi mogli biti potencijalni terapijski kandidati za liječenje koronavirusne pneumonije kod T2DM bolesnika (9,10).

## 6.5. Prikaz slučaja 1 (pacijent na terapiji vildagliptinom kao prvom opcijom)

Pacijentica stara 52 godine dolazi u ordinaciju sa abdominalnim diskomforom i suboptimalnom kontrolom dijabetesa.

Od prije četiri godine su joj dijagnosticirani hipertenzija i dijabetes. Osjeća se umorno i slabije može obavljati dnevne aktivnosti. Žali se na učestale stolice, nadutost te osjećaj grčeva u stomaku, uz pojavu vjetrova, osobito nakon uzimanja metformina. Misli da je smršavila previše i izražava sumnju (našla je neke informacije o lijeku na internetu) da je za to kriv lijek koji dobiva za diabetes. Uzimala je metformin (500 mg/dnevno), simvastatin (10 mg/dnevno) i enalapril (10 mg/dnevno) i pridržavala se dijete za kontrolu dijabetesa. Ona nije pušač, ne konzumira alkohol niti druga stimulativna sredstva. U obitelji niko nema dijabetes. Zaposlena je i radi kao nastavnica.

### 6.5.1. Fizikalni pregled

Tjelesna težina 71 kg, BMI 25,4 kg/m<sup>2</sup>, obim struka 82 cm, krvni pritisak 140/92 mmHg i puls 88/min. Nije imala abnormalnosti srca i pluća. Abdomen je bio iznad nivoa grudnog koša, distenziran uz pojačanu peristaltiku. Neurološka procjena površinskog perifernog senzibiliteta monofilamentom (5,07 Semmes-Weinstein) bila je bez negativnih odgovora.

Njeni laboratorijski nalazi bili su:

HbA1c: 8,0%, glukoza natašte (engl. *fasting plasma glucose* – FPG): 9,2 mmol/l, glukoza poslije obroka (engl. *postprandial plasma glucose* – PPG): 8,1 mmol/l, ukupni kolesterol 5,8 mmol/l, HDL kolesterol: 1,0 mmol/l; LDL kolesterol: 4,0 mmol/l i trigliceridi: 2,1 mmol/l. Mikroalbuminurija i drugi biokemijski parametri bili su normalni.

### 6.5.2. Plan tretmana

Pacijentica je dobila smjernice za izmjenu načina života, uključujući prehranu i vježbanje, a vildagliptin (100 mg/dnevno) dodan je režimu njenih lijekova. Metformin je isključen zbog neželjenih nuspojava.

### 6.5.3. Ishod liječenja

Na kraju tromjesečnog razdoblja praćenja, pacijentica se osjeća bolje, pridržava se plana prehrane i vježbanja. Negira flatulenciju, dijareju te diskomfor u

abdomenu. Kontrola dijabetesa bila je bolja s razinom HbA1c od 7,2%. Slično, značajna su smanjenja razine FBG, PBG i serumskih triglicerida (FBG: 7,2 mmol/l, PPG: 6,9 mmol/l, TG: 1,8 mmol/l). Nakon tri mjeseca liječenja vildagliptinom, ukupna razina LDL kolesterola je, iako ne značajno, također smanjena na 3,0 mmol/l, dok nije bilo značajnih promjena u tjelesnoj težini.

#### 6.5.4. Vildagliptin u monoterapiji liječenja DMT2

Većina bolesnika s dijabetesom tipa 2 treba da započinje i nastavlja liječenje metforminom kao zlatnim standardom tretmana. Kada se metformin ne tolerira zbog gastrointestinalih nuspojava, poput proljeva i mučnine ili je kontraindiciran, kao kod kongestivnog zatajenja srca i bubrežne bolesti, alternativni tretmani prve linije uključuju sulfonilureju, tiazolidindione i DPP-4i. U usporedbi s prve dvije kategorije lijekova, DPP-4i je podjednako učinkovit u snižavanju HbA1c i ima povoljan sigurnosni profil s malim rizikom od hipoglikemije zbog mehanizma djelovanja temeljenog na inkretinu i neutralnog učinka na tjelesnu težinu (8).

Iako su se specifične kontraindikacije za upotrebu metformina u određenoj mjeri promijenile tokom posljednjeg desetljeća, značajno oštećenje bubrega ili stanja koja bi mogla ozbiljno izmijeniti bubrežnu funkciju ostaju dosljedna tema u definiranju ko ne bi trebalo da prima metformin. Kontraindikacije za upotrebu metformina procjenjuju se na temelju bubrežne funkcije, i to kada je: kreatinin u serumu serumu  $\geq 133$  mmol/l kod muškaraca, 124 mmol/l kod žena ili metodom procjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate – eGFR*)  $< 30$  ml/min./ $1,73\text{ m}^2$ . Ova metoda procjene bubrežne funkcije naziva se još i „nenormalnim klirensom kreatinina“ (11).

Kod odluke oko izbora lijekova pacijentima sa oštećenjem bubrega značajan je bubrežni profil lijeka protiv dijabetesa, jer je kronična bolest bubrega uobičajena komplikacija kasnog stadija progresivnog T2DM. Kod ispitanika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, izloženost vildagliptinu povećava se dvostruko, bez značajnog utjecaja na maksimalnu koncentraciju (Cmax); prema tome, učinkovit poluživot je dovoljno povećan da bi se omogućila doza od 50 mg dnevno kod bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (12).

Čest izazov s kojim se suočavaju ljekari porodične/obiteljske medicine u Bosni i Hercegovini jest proaktivna promjena terapije kod pacijenata koji imaju nepodnošenje metformina, a prema medicini zasnovanoj na dokazima. Uvriježeno je pravilo da bi se najčešće u ovom slučaju umjesto vildagliptina, nakon isključivanja metformina (zbog nuspojava), kao prva opcija tretmana izabrao preparat sulfonilureje, kako zbog navike pisana tako i zbog cijene samoga lijeka. Zapravo, kada su preparati sulfonilureje u pitanju, treba stalno imati na umu opasnost od hipoglikemije, koju ovi lijekovi imaju kao nuspojavu (13).

U ovom slučaju prikazan je efekat vildagliptina koji je rezultirao postizanjem ciljne razine HbA1c, uz kontrolu razine glukoze u plazmi. Razina HbA1c smanjena je za 0,8%, a razina FPG i PPG smanjena je za 1,1 mmol/l i 0,3 mmol/l, nakon vildagliptina, a gastrointestinalne tegobe kod pacijentice su prestale.

Učinkovitost i sigurnost vildagliptina kao monoterapije široko su potvrđene u velikom broju kliničkih studija u različitim populacijama s dijabetesom tipa 2. Monoterapija vildagliptinom (100 mg dnevno) proizvela je klinički značajno smanjenje HbA1c kao prve linije liječenja kod bolesnika s dijabetesom tipa 2. Zapravo, pokazao se i povoljan lipidni profil liječenja, sa značajnim smanjenjem serumskih triglicerida i LDL kolesterola i značajnim porastom HDL-a u kombinaciji s atorvastatinom. Mnoge studije potvrđuju kako se Vildagliptin dobro tolerira kao monoterapija, pa tako i u kombinacijama bez epizoda hipoglikemije, koju je u liječenju T2DM izuzetno značajno izbjegći. Bolesnici kojima je bio potreban dodatni tretman sulfonilurejom bili su oni s izraženijom postprandijalnom hiperglikemijom i srednjim početnim vrijednostima HbA1c oko 9% (8).

#### 6.5.5. Zaključak

Monoterapija vildagliptinom kao liječenjem prve linije u ambulantnom okruženju djelotvoran je pristup u znatnom broju pacijenata, iako s povećanim troškovima u odnosu na uobičajene alternative. Dodatne prednosti, poput niskog rizika od hipoglikemije, neutralnog učinka na tjelesnu težinu i povoljnog lipidnog profila, mogu biti osobito vidljive kod selektivnih bolesnika s niskom početnom razinom HbA1c ili u starijoj populaciji.

Vildagliptin dva puta dnevno efikasan je u dostizanju glikemische kontrole DMT2 kod pacijenata koji su imali lošu kontrolu dijabetesa nakon nefarmakološkog tretmana i isključivanja metformina kao prve linije liječenja zbog kontraindikacija.

#### 6.6. Prikaz slučaja 2 (pacijent na kombinaciji vildagliptin/metformin)

Pacijent star 53 godine dolazi u ordinaciju na redovnu kontrolu i produžetak terapije.

Unazad dvije godine dijagnosticiran mu je dijabetes tipa 2. S obzirom na to da redovito vodi dnevnik samokontrole glikemije, sam nije zadovoljan vrijednostima šećera u krvi, koje variraju. To ga jako deprimira, a i ne osjeća se najbolje ovih dana te se žali na umor pri obavljanju osnovnih životnih aktivnosti. Pokušava da jede prema preporukama, ali nije fizički aktivan te redovito uzima metformin (u dozi od 2000 mg/dnevno), simvastatin (20 mg/dnevno) i enalapril (10 mg/dnevno). On je pušač, ne konzumira alkohol niti druga stimulativna sredstva. U obitelji niko nema dijabetes. Nije zaposlen.

## 6.6.1. Fizikalni pregled

Tjelesna težina 110 kg, BMI 34 kg/m<sup>2</sup>, obim struka 113 cm, krvni pritisak 140/100 mmHg i puls 88/min. Nije imao abnormalnosti srca i pluća i abdomena. Neurološka procjena površinskog perifernog senzibiliteta monofilamentom (5,07 Semmes–Weinstein) bila je bez negativnih odgovora.

Njegovi laboratorijski nalazi bili su:

HbA1c: 7,5%, dnevnik samokontrole glukoze u krvi FPG: 13,6; 3,6; 22,7; 8,2; 6,2 mmol/l, dnevnik samokontrole glukoze u krvi glukoza PPG: 8,4; 12,1; 10,3; 8,0 mmol/l, ukupni kolesterol 8,9 mmol/l, HDL kolesterol: 0,9 mmol/l; LDL kolesterol: 3,5 mmol/l i serumski trigliceridi (TG): 12 mmol/l. Mikroalbuminurija i drugi biokemijski parametri bili su normalni.

## 6.6.2. Plan tretmana

Pacijent je dobio smjernice za izmjenu načina života, uključujući prehranu i vježbanje, a u terapiju mu se kao drugi lijek uključuje vildagliptin (100 mg/dnevno), podijeljen u dvije doze.

## 6.6.3. Ishod liječenja

Na kraju tromjesečnog razdoblja praćenja, pacijent se osjeća bolje, pridržava se plana prehrane uz slabiji intenzitet vježbanja. Kontrola dijabetesa bila je bolja, s razinom HbA1c od 7,0%. Srednja vrijednost glukoze u plazmi bila je u rasponu 8,3–8,9 mmol/l, lipidogram (TG: 1,8 mmol/l, LDL kolesterol 3,1 mmol/l) je smanjen iako ne u ciljnim vrijednostima, dok nije bilo značajnih promjena u tjelesnoj težini.

## 6.6.4. Zašto dodati vildagliptin na metformin?

Prema zajedničkoj izjavi Američkog udruženja za dijabetes (ADA) i Europskog udruženja za proučavanje dijabetesa (EASD), ciljevi liječenja T2DM-om su spriječiti ili odgoditi komplikacije i održati kvalitetu života. Razuman glikemijski cilj koji preporučuju ADA i EASD mnogim odraslim osobama je razina HbA1c < 7%, ali pri postavljanju glikemijskih ciljeva moraju se uzeti u obzir brojni aspekti, a svaki cilj mora se individualizirati u skladu s potrebama i komorbiditetima koje pacijent ima (14–16). Pri liječenju T2DM, moramo voditi računa o svim parametrima glukoregulacije, te o glukovarijabilnosti. Cilj liječenja je djelovati na sva tri parametra: HbA<sub>1c</sub> < 7% (individualno), glikemija natašte 4,4–7,2

mmol/l te postprandijalna glikemija < 10 mmol/l. Glikemijska varijabilnost/fluktuacije obuhvataju oba događaja (hiperglikemiju i hipoglikemiju), tako da se minimiziranjem glikemijske varijabilnosti mogu prevenirati budući kardiovaskularni događaji. Postprandijalne visoke vrijednosti glukoze (pikovi), kao i hipoglikemijski događaji smatraju se odgovornim za povećane kardiovaskularne događaje kod oboljenja DM (17). S druge strane prema konsenzusu ADA i EASD u „Upravljanju hiperglikemijom kod dijabetesa tipa 2 (iz 2018.“ i ažuriranom za 2019.) preporučuje se pristup usmjeren na pacijenta za odabir odgovarajućeg farmakološkog liječenja glukoze u krvi (tabela1). To uključuje razmatranje efikasnosti i ključnih faktora pacijenta:

- 1) važne komorbidnosti poput aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASCVD) i pokazatelja visokog rizika od ASCVD, kronične bolesti bubrega (CKD) i zatajenja srca (HF),
- 2) rizik hipoglikemije,
- 3 ) efekte na tjelesnu težinu,
- 4) nuspojave,
- 5) troškove i
- 6) sklonosti pacijenata (16).

Tabela1. Odabir odgovarajućeg antihiperglikemijskog liječenja u odraslih T2DM (16)

SGlt-2 inhibitor	Metformin	Efikasnost	Hipoglikemija	Promjene u tjelesnoj težini	KV Efekti	Renalni efekti		Dodatna razmatranja
						Progresija DKD *	Doziranje	
Srednja	Visoka	Srednja	Ne	Neutralan/ Potencijalno blago smanjenje	Potencijalna korist	ASCVD*	Oralno/sc	Gastrointestinalne nuspojave (diarea, povraćanje)  Mogući nedostatak B12
Korist canagliflozin/ empagliflozin	Gubitak	Korist canagliflozin/ empagliflozin	Visoki	Neutralan	Niski	CHF*	Troškovi	
Korist canagliflozin/ empagliflozin	Oralno	Korist canagliflozin/ empagliflozin	Oralno	Neutralan	Kontraindiciран ako eGRF<30ml/min/1,73m <sup>2</sup>			- FDA *crna kuta- ja: rizik od amputacije (canagliflozin) - Rizik od fracture kostiju Canagliflozin - DKA* - Infekcije genitou- rinarnog trakta - Hipotenzija - ↑LDL kolesterol

<b>Thiazolidinedioni</b>	<b>DPP-4i</b>		<b>GLP-1 RAs</b>		
	Visoka	Srednja	Visoka	Ne	
Ne	Ne	Neutralan	Neutralan	Ne	
Dobivanje na težini			Gubitak		
Potencijalna korist pioglitazon			Korist: liraglutide	Neutralan: lixisenatide, exenatide s produženim oso- badanjem	
Povećan rizik	Mogući rizik: saxagliptin, alogliptin		Neutralan		
Niski	Visoki		Visoki		
Oralno	Oralno		sc		
		Neutralan	Neutralan	Korist: liraglutide	
				Potrebna je prilagodba doze; može se davati kod bolesti bubrežnog traktira	
				- Ne treba prilagodavati dozu - Nije preporučen kod bubrežnih bolesti zbog moguće retencije fluida	
				- Potencijalni rizik od akutnog pankre- atitis - Bolovi u zglobo- vima	
				- FDA* crna kutija: kongestivno popuštanje srca (pioglitazon, rosi- glitazon) - Retencija fluida (edem, popuštanje srca) - korist kod NASH* - rizik od frakture kostiju - Ca mokraćnog mjeđura (pioglitazon) - ↑LDL kolesterol (rosiglitazon)	

Inzulin	Analozi	Humani	Sulfonilureja 2 generacija	
Najviša	Da	Da	Visoka	
		Dobivanje na težini		
			Neutralan	
			- Glyburid nije preporučen - Glipizide i glimepirid: davati sa oprezom zbog hipoglikemije.	
			- FDA specijalno upozorenje zbog povećanog rizika za kardiovaskularnu smrtnost baziranog na starijim sulfonilurejama (tolbutamid)	
			- nuspojave na mjestu davanja injekcije - visok rizik od hipoglikemije sa humanism inzulinima (NPH, fiksna mješavina vs. analozi)	

\*FDA je odobrila kao korisne za KVB; KVB, kardiovaskularne bolesti; ASCVD, arteriosklerotska KVB; CHF, kongestivno zatajenje srca; DKA, dijabetička ketoacidoza; DKD, dijabetička bolest bubrega; NASH, bezalkoholni steatohepatitis; RA, agonisti receptora; SC, subkutano; T2DM, dijabetes tipa 2.

Vildagliptin djeluje na temeljne patofiziološke probleme u DMT2 tako što, pored djelovanja na GLP-1, GIP dodatno doprinosi boljoj regulaciji izlučivanja glukagona tokom noći. Vildagliptin održava hranom inducirane nivoje GIP-a za vrijeme između obroka i u periodu noći, tako da povećava sekreciju glukagona kao posljedicu hipoglikemije ili smanjuje sekreciju glukagona u stanjima hiperglikemije. S druge strane, ima nizak rizik od hipoglikemije i neutralno djelovanje na tjelesnu težinu. Pruža dobru kontrolu glikemije tokom dana i noći zbog doziranja dva puta dnevno te efekta na hepatičku produkciju glukoze tokom noći i čvrstog vezivanja za DPP4 enzim po principu supstrata (18–21).

Studija „Efikasnost vildagliptina u kombinaciji s metforminom za rano liječenje dijabetes melitusa tipa 2“ (engl. *Vildagliptin Efficacy in combination with metformin for early treatment of T2D – VERIFY*) ispitivala je učinkovitost vildagliptina u kombinaciji s metforminom u ranom liječenju dijabetesa tipa 2. To je bilo nasumično, dvostruko slijepo, paralelno ispitivanje skupina novootkrivenih

bolesnika s dijabetesom tipa 2, provedeno u 254 centra u 34 zemlje. Ispitanici su bili pacijenti starosti od 18 do 70 godina koji su imali dijagnosticiran dijabetes tipa 2 u trajanju od dvije godine sa HbA1c 6,5%–7,5% i indeksom tjelesne mase 22–40 kg/m<sup>2</sup>. Pacijenti su primali metformin u dnevnoj dozi od 1000 mg, 1500 mg ili 2000 mg i vildagliptin 50 mg dva puta dnevno ili standardnu početnu monoterapiju metforminom (1000 mg, 1500 mg ili 2000 mg) i placebo dva puta dnevno. Zaključak ove studije je bio da rana intervencija kombiniranim terapijom vildagliptinom plus metformin pruža veće i trajne dugoročne koristi u usporedbi s trenutnom početnom monoterapijom metforminom standardne skrbi za bolesnike s novodijagnosticiranim dijabetesom tipa 2 (22).

Prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje dijabetesa tipa 2 pokazalo da DPP4i (poput vildagliptina ili sitagliptina) smanjuju glikemijske fluktuacije tijekom dnevnog razdoblja procijenjene prosjekom amplituda glikemijskih ekskurzija (engl. *mean amplitude of glycemic excursions* – MAGE). Smanjenje MAGE značajno je povezano sa smanjenjem markera sistemskih krvožilnih sustava upale (poput interleukina-6, IL-6 i interleukina-18, IL-18), kao i oksidativnog stresa (procijenjenog mjerjenjem nitrotirozina). Iako nekoliko eksperimentalnih podataka pokazuje da primjena inhibitora DPP-4 smanjuje razinu lipida u plazmi i krvnog tlaka, rezultati ove studije ne pokazuju jasnu povezanost između smanjenja debljine intima medije (engl. *intima-media thickness* – IMT) i promjene lipida u plazmi ili krvnog tlaka. Antiaterosklerotski učinak DPP4i je dijelom neovisan o njihovom učinku na snižavanje lipida i uglavnom je posljedica učinka na svakodnevne vrijednosti glukoze u krvi. Ovaj učinak je bio izraženiji kod bolesnika liječenih vildagliptinom (23).

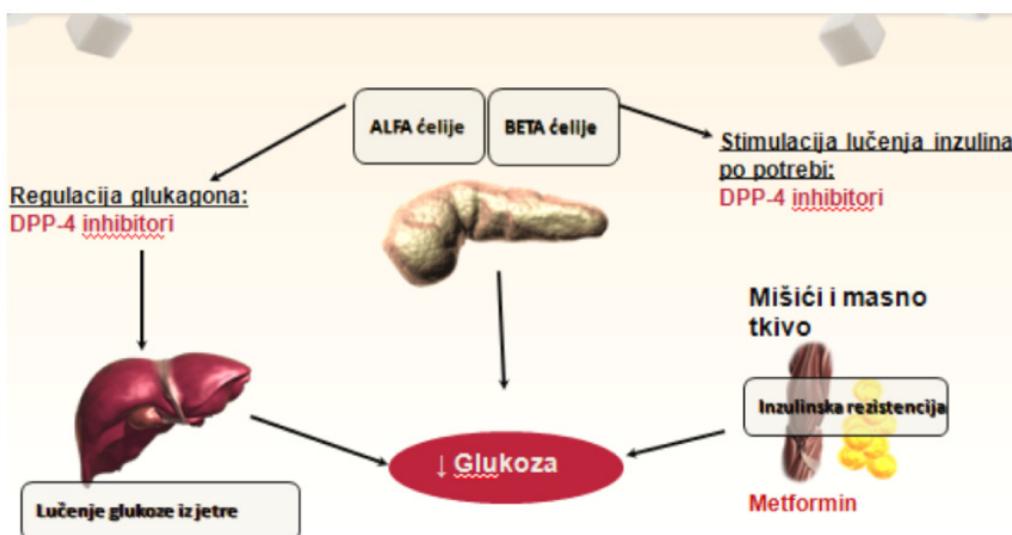
Učinkovitost kontrole dijabetesa vildagliptinom i vildagliptinom/metforminom (engl. *Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study* – EDGE) ispitivala je studija kliničke prakse, jedna od najvećih studija u DMT2, na više od 45.000 pacijenata, u 3000 centara i u 27 zemalja. EDGE studija je potvrdila da je klinička inercija prisutna u stvarnoj kliničkoj praksi u svijetu. Drugi lijek se dodaje tek kad je prosječni HbA1c 8,2% kod pacijenata liječenih monoterapijom. Pacijenti kojima je dodan vildagliptin na monoterapiju postigli su bolje sniženje HbA1c od pacijenata kojima je dodan drugi oralni antidiabetični lijek (engl. *oral antidiabetic drug* – OAD). Vildagliptin u dvojnoj terapiji pokazuje snažnu efikasnost u stvarnoj praksi snižavanjem HbA1c za 1,19% nakon 12 mjeseci, dok druge kombinacije postižu sniženje HbA1c za 0,99% (24).

Kombinacija metformina i inhibitora DPP-4 bila je učinkovitija za smanjenje tjelesne težine u usporedbi metformina sa tiazolidindionom (prosječna razlika između grupe 2,7 kg) i metformin plus sulfonilureja (razlika između skupina 2,2 kg). Kombinacijske terapije metforminom sa kotransporterom natrijum-glukoze-2 (engl. *sodium-glucose cotransporter-2* – SGLT-2) ili DPP-4 inhibitorom bile su superiorne u odnosu na sam metformin u smanjenju razine HbA1c, težine

i krvnog tlaka. Inhibitor DPP-4 uz metformin dovodi do poboljšanja kontrole glikemije kada se razmatra kao druga oralna terapija. Kombinacija metformina i inhibitora DPP-4 povezana je s manjim rizikom od teške hipoglikemije u odnosu na metformin sa sulfonilurejom (25-27).

Mnoge studije pokazuju značaj korištenja kombinacije vildagliptina i metformina u jednoj tabletu (engl. *single pill combination*) u usporedbi sa pojedinačnim režimom. Pored efikasnosti u snižavanju glukoze u krvi, ova kombinacija pokazala je blago sniženje sistolnog krvnog tlaka od 2 mmHg te smanjenje tjelesne težine, opsega struka i poboljšanje profila lipida. Čak i malo smanjenje krvnog tlaka može imati značajan utjecaj na smanjenje kardiovaskularnog rizika i predstavlja dodanu vrijednost glikemijskoj učinkovitosti vildagliptina (28-31).

Slika 2. Kombinacijom metformina i preparata DPP4-i djelujemo na ključne poremećaje u DMT2 i postižemo balans (32)



### 6.6.5. Zaključak

Liječenje dijabetesa sa DPP-4i, poput vildagliptina i sitagliptina, preporučuje se kao terapija druge linije u kombinaciji s metforminom ili sulfonilurejom. Kod bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji ne postižu glikemijske ciljeve samo metforminom, inhibitori DPP-4 kao dodatni tretman mogu učinkovito sniziti glikozilirani hemoglobin (HbA1c), s neutralnim učincima na tjelesnu težinu. Slika 2. pokazuje utjecaje kombinacije metformina i preparata DPP4i na ključne poremećaje u DMT2. U usporedbi sa sulfonilurejom ili tiazolidindionima, inhibitori DPP-4 pokazuju sličnu hipoglikemijsku učinkovitost, a osim toga, povezani su s nižom učestalošću hipoglikemije ili drugim ozbiljnim štetnim događajima (7). Sustavni pregledi i metaanalize pružaju ažurirane dokaze o

učinkovitosti i sigurnosti vildagliptina za liječenje T2DM. Vildagliptin je učinkovita i sigurna terapijska opcija za pacijente s T2DM, kako u monoterapiji tako i u kombinovanoj terapiji sa drugim antidiabetičnim oralnim lijekovima (31).

## 6.7. Prikaz slučaja 3 (pacijent na kombinaciji vildagliptin uz inzulin)

Pacijentica stara 65 godina dolazi u ordinaciju na redovnu kontrolu i produžetak terapije. Dijabetes melitus tip 2 dijagnosticiran joj je prije pet godina. Redovno vodi dnevnik samokontrole glukoze u krvi, ali nije zadovoljna svojim vrijednostima i čini joj se da ne dostiže ciljne vrijednosti kontrole svoje bolesti o kojima smo pričali na proteklim posjetama. Pokušava jesti prema preporukama, misli da je fizički aktivna jer redovito radi aktivnosti po kući, premda se jako umara i čini joj se da nema energije kao prije. Redovno uzima metformin (u dozi od 2000 mg/dnevno), vildagliptin (100 mg/dnevno, podijeljen u dvije doze), simvastatin (20 mg/dnevno) i enalapril (10 mg/dnevno). Nije pušač, ne konzumira alkohol niti druga stimulativna sredstva. U obitelji niko nema dijabetes. Domaćica je.

### 6.7.1. Fizikalni pregled

Tjelesna težina 78 kg, BMI 28 kg/m<sup>2</sup>, obim struka 98 cm, krvni pritisak 140/90 mmHg i puls 88/min. Nije imala abnormalnosti srca i pluća i abdomena. Neurološka procjena površinskog perifernog senzibiliteta monofilamentom (5,07 Semmes–Weinstein) bila je bez negativnih odgovora.

Laboratorijski nalazi bili su:

HbA1c: 9,2%, glukoza u krvi FPG: 14,3, PPG: 21,2 mmol/l, ukupni kolesterol 5,1 mmol/l, HDL kolesterol: 1,0 mmol/l; LDL kolesterol: 3,0 mmol/l i TG: 2,3 mmol/l. Osim blage glukozurije, mikroalbuminurija i drugi biokemijski parametri bili su normalni.

### 6.7.2. Plan tretmana

Pacijentica je dobila smjernice za izmjenu načina života, uključujući prehranu i vježbanje, a u terapiju joj se kao treći lijek uključuje bazalni inzulin.

### 6.7.3. Ishod liječenja

Na kraju tromjesečnog razdoblja praćenja, pacijentica se osjeća bolje, nije imala hipoglikemijskih epizoda, pridržava se plana prehrane koliko može, uz slabiji intenzitet vježbanja. Kontrola dijabetesa bila je bolja, s razinom HbA1c od 8,3%. Srednja vrijednost glukoze u plazmi bila je u rasponu 8,3–8,9 mmol/l, lipidogram (TG: 1,3 mmol/l, LDL kolesterol 2,5 mmol/l) također je smanjen, iako ne do ciljnih vrijednosti), dok nije bilo značajnih promjena u tjelesnoj težini.

### 6.7.4. Upotreba vildagliptina sa inzulinom

Tačan doprinos porasta postprandijalne i glukoze natašte u ukupnoj hiperglikemiji i dalje ostaje kontroverzan. Tako Monnier i suradnici tvrde da postprandijalna hiperglikemija značajno doprinosi vrijednosti HbA1c u rasponu viših vrijednosti HbA1c. Oni su sugerirali da je za nižu vrijednost HbA1c značajniji utjecaj postprandijalne hiperglikemije, dok je za više vrijednosti HbA1C značajniji utjecaj glikemije natašte. Relativni doprinos postprandijalnih ekskurzija glukoze prevladava kod prilično kontroliranih pacijenata, dok se doprinos hiperglikemije natašte povećava postupno s pogoršanjem dijabetesa (33). Američka dijabetološka asocijacija koja svake godine donosi nove standarde medicinske njene za dijabetes i skraćeni algoritam za pružatelje primarne zdravstvene zaštite, u poglavljju 9. Farmakološki pristup liječenja glikemije preporučuje rano uvođenje inzulina ako postoje dokazi o trajnom katabolizmu (gubitak težine) te ako su prisutni simptomi hiperglikemije odnosno kada je razina HbA1c > 10% ili razina glukoze u krvi  $\geq 16,7$  mmol/l. (34,35).

## PREPORUKE ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE DIJABETES MELITUSA TIPA 2 (16, 34,35)

- Metformin je preferirani lijek u inicijalnoj terapiji dijabetes melitusa tipa 2 (nivo dokaza A).
- Jednom iniciran, metformin treba nastaviti sve dokle se dobro tolerira i nije kontraindiciran; ostali lijekovi, uključujući inzulin, trebaju biti dodati metforminu (nivo dokaza A).
- Rana kombinirana terapija može se uzeti u obzir kod nekih pacijenata i na početku liječenja da bi se izbjegao neuspjeh liječenja (nivo dokaza A).
- Potrebno je razmotriti rano uvođenje inzulina ukoliko postoje dokazi o trajnom katabolizmu (gubitak težine), ako su simptomi hiperglikemije prisutni ili kada su razine HbA1C 10% ili kod visokih razina glukoze u krvi 16,7 mmol / L (nivo dokaza E).
- Pri izboru farmakološkog tretmana treba se koristiti pacijentu usmjerni pristup koji uključuje uzimanje u obzir pacijentove kardiovaskularne komorbiditete, rizike od hipoglikemije, utjecaj na težinu, troškove, rizik od nuspojava i preferencije pacijenta (nivo dokaza E).
- Pacijentima s dijabetesom tipa 2 koji imaju utvrđeni ASCVD (*eng.Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) ili pokazatelje visokog rizika, utvrđene bolesti bubrega, ili HF (*eng. heart failure*) preporučuje se kao dio režima snižavanja glukoze sa SGLT2 ili agonist GLP-1 s neovisano o vrijednostima HbA1C i uzimajući u obzir faktore specifične za pacijenta (nivo dokaza A).
- U bolesnika s dijabetesom tipa 2 kojima je potrebno veće snižavanje glukoze nego što se može dobiti oralnim putem, predlažu se inzulinski agonisti receptora GLP-1 kada god je to moguće (nivo dokaza B).
- Intenziviranje liječenja pacijenata s tipom 2 dijabetes koji ne ispunjavaju ciljeve liječenja ne bi trebao da se odgađa (nivo dokaza B).
- Predložene preporuke liječenja kao i ponašanje pacijenata u vezi uzimanja lijekova treba redovito preispitivati u intervalima (svaka 3–6 mjeseci) i prilagođavati se specifičnim faktorima koji mogu utjecati na izbor tretmana (nivo dokaza E).

Studija VILDA (*engl. Use of Vildagliptin in Management of Type 2 Diabetes: Effectiveness, Treatment Persistence and Safety from the 2-Year Real-Life VILDA Study*) bila je perspektivna, višecentrična, promatračka studija s dvogodišnjim praćenjem bolesnika s T2DM liječenim vildagliptinom (uključujući fiksnu kombinaciju vildagliptin + metformin) u stvarnim uvjetima u kontinentalnoj Francuskoj. Zahtjevale su ga francuske zdravstvene vlasti koje su pregledale i odobrile dizajn i protokol studije. Ciljevi su bili opisati karakteristike bolesnika liječenih vildagliptinom i uvjete upotrebe proizvoda, stopu održavanja i učestalost i razloge prekida liječenja, kao i potvrditi profil učinkovitosti / sigurnosti (posebno promjene u odnosu na vrijednosti HbA1c te učestalosti nastanka hipoglikemija tokom 2 godine) pod rutinskom kliničkom njegom. U 2009. godini, indikacije navedene u sažetu karakteristika lijeka za vildagliptin bile su upotreba u dvostrukoj terapiji (kao dodatak metforminu, sulfonilurei ili tiazolidindionu ako se u monoterapiji ne dobije glikemijska kontrola), dok su u 2012. dodata indikacije za upotrebu vildagliptina u trostrukoj terapiji ili u kombinaciji s inzulinom (36).

Pokazalo se da vildagliptin poboljšava kontrolu i natašte i postprandijalnu glikemiju kod bolesnika sa T2DM s malim rizikom od hipoglikemije, a učinkovit je u širokom spektru bolesti, od novodijagnosticiranih bolesnika do bolesnika s dugim vremenom trajanja T2DM. Doista, utvrđeno je da je ukupna veličina

smanjenja glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) bila više ili manje slična tijekom faza liječenja, kada se koristi u monoterapiji, u kombinaciji s jednim ili dva oralna antidijabetička lijeka ili s inzulinom. Rizik hipoglikemije sličan placebo dosljedno je opažen s vildagliptinom, uključujući i bolesnike visokog rizika, poput starih bolesnika, bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili bolesnika liječenih inzulinom (36).

Pri početku liječenja, vildagliptin se koristi u monoterapiji u 5,4% slučajeva, u dvostrukoj terapiji u 69,4% slučajeva (u kombinaciji s metforminom u 64%), u trostrukoj oralnoj terapiji ili više u 22,8%, te u kombinaciji s inzulinom u 2,5% slučajeva (36).

O značaju uključivanja vildagliptina u kombinaciji s inzulinom govori i utjecaj na smanjenje izlučivanja glukagona u stanjima hiperglikemije, te djelovanje na sekreciju glukagona u stanjima hipoglikemije, što ima za posljedicu smanjenje vrijednosti glikemija, a istovremeno i prevenciju nastanka hipoglikemija kod pacijenata sa DMT2 (37).

Učinkovitost kombiniranja vildagliptina i inzulina dokazana je u tri različita ispitivanja u kojima je vildagliptin smanjio razinu HbA1C kada je dodan terapiji inzulinom bez povećanja hipoglikemije. Ovo je utvrđeno uz istodobnu terapiju metforminom i bez nje. Nadalje, čini se da je učinkovitost vildagliptina veća kada se inzulin koristi kao bazni režim, za razliku od smanjenja postprandijalne hiperglikemije, budući da poboljšanje izlučivanja inzulina vjerojatno ima malu ulogu kada se primjenjuju relativno velike doze inzulina prije jela. Studija Schweizer i dr. govori o kliničkom iskustvu sa kombinacijom vildagliptina i inzulina i raspravlja o osnovama korisnih učinaka kombinacije. Podaci podržavaju uporabu vildagliptina u kombinaciji s inzulinom općenito i, u skladu s rastućom kliničkom praksom, sugeriraju da bi liječenje bolesnika s vildagliptinom, metforminom i bazalnim inzulinom moglo biti privlačna terapijska opcija (38).

#### 6.7.5. Zaključak

Kod bolesnika koji su primali stabilnu terapiju inzulinom, vildagliptin 50 mg dva puta dnevno poboljšao je kontrolu glikemije i bio je povezan sa značajnim smanjenjem hipoglikemijskih epizoda tijekom 24 tjedna. Vildagliptin pokazuje veliko obećanje kao partner metforminu i drugim uobičajeno korištenim oralnim antidijabetičkim lijekovima, a može imati važnu ulogu u kombinaciji s terapijom inzulinom za dalje poboljšanje kontrole glikemije (39).

## 6.8. Literatura

1. Gaal LV, Hermans MP, Daci E, Denhaerynck K, Meester LD, MacDonald K, Abraham I, Vancayzeele S, Maris M. Effectiveness and Tolerability of Vildagliptin and the Single Pill Combination of Vildagliptin and Metformin in "Real-World" Management of Type 2 Diabetes Mellitus: The G-FORCE Study. *Diabetes Therapy* 2019; 965–79.
2. Bhattacharya NR. A Patient with Uncontrolled Type 2 Diabetes and Dyslipidemia whose Blood Glucose Level is managed by Hydroxychloroquine 400 mg: A Case Report. *Endocrinol Diabetes Res* 2018; 4: 2. DOI: 10.4172/2470-7570.1000132.
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
4. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 389. DOI: 10.3389/fendo.2019.00389.
5. Baggio L and Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6):2131-57. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
6. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 112–20. DOI: 10.1111/dom.12000.
7. Mathieu C, Kozlovski P, Paldánius PM, Foley J E, Modgill V, Evans Marc, Serban C. Clinical Safety and Tolerability of Vildagliptin – Insights from Randomised Trials, Observational Studies and Post-marketing Surveillance. *Eur Endocrinol* 2017; 13: 68–72. DOI: 10.17925/EE.2017.13.02.68.
8. Yavropoulou MP, Pikilidou M, Kotsa K, Michopoulos A, Papakonstantinou E, Yovos JG. Efficacy and tolerability of vildagliptin as first line treatment in patients with diabetes type 2 in an outpatient setting. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 68. DOI: 10.1186/s40200-015-0194-6.
9. Pantanetti P, Cangelosi G, Ambrosio G. Potential role of incretins in diabetes and COVID-19 infection: a hypothesis worth exploring. *Intern Emerg Med*. 2020 Jun 26 : 1–4. doi: 10.1007/s11739-020-02389-x
10. Sadikot RT, Rubinstein I. Long-acting, multi-targeted nanomedicine: addressing unmet medical need in acute lung injury. *J Biomed Nanotechnol*. 2009;5:614–619. doi: 10.1166/jbn.2009.1078.
11. Irons BK, Minze MG. Drug treatment of type 2 diabetes mellitus in

- patients for whom metformin is contraindicated. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 15–24. DOI: 10.2147/DMSO.S38753.
12. American Diabetes Association Guidelines. *Diabetes Care* 2010; 33: S62–9.
  13. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–701.
  14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–79. DOI: 10.2337/dc12-0413.
  15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37: S14–80.
  16. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020 Jan; 43 (Supplement 1): S98-S110.<https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
  17. Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes* 2011; 60: 3103–9. DOI: 10.2337/db11-0979.
  18. Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, Villhauer EB, Dunning BE, Foley JE. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 775–83. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01414.x.
  19. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890–5.
  20. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 157–66. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00994.x.

21. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Kothny W. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 49–57. DOI: 10.2147/VHRM.S16925.
22. Matthews DR, Paldánius PM, Proost P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019; 1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
23. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, Paolisso G. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis* 2013; 227: 349–54. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.
24. Mathieu C, Barnett AH, Brath H, Conget I, de Castro JJ, Göke R, Márquez Rodriguez E, Nilsson PM, Pagkalos E, Penfornis A, Schaper NC, Wangnoo SK, Kothny W, Bader G. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract* 2013; 67: 947–56. DOI: 10.1111/ijcp.12252.
25. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 279–90. DOI: 10.7326/M16-1860.
26. Brown K, Donato AA. In type 2 diabetes, early metformin plus vildagliptin reduced treatment failure vs a stepwise approach. *Ann Intern Med* 2020; 172: JC23. DOI: 10.7326/ACPJ202002180-023.
27. Suh S, Song SO, Kim JH, Cho H, Lee WJ, Lee BW. Effectiveness of vildagliptin in clinical practice: pooled analysis of three Korean observational studies (the VICTORY Study). *J Diabetes Res* 2017; 2017: 5282343.
28. Gaal LV, Hermans MP, Daci E, Denhaerynck K, Meester LD, MacDonald K, Abraham I, Vancayzeele S, Maris M. Effectiveness and Tolerability of Vildagliptin and the Single Pill Combination of Vildagliptin and Metformin in “Real-World” Management of Type 2 Diabetes Mellitus: The G-FORCE Study. *Diabetes Therapy* 2019; 965–79.
29. Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, Bonora BM, Croci M, Daniele G, et al. . Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2019; 56: 605–17. 10.1007/s00592-018-1271-3.
30. Liu H, Guo L, Xing J, Li P, Sang H, Hu X, Du Y, Zhao L, Song R, Gu H. The

- protective role of DPP4 inhibitors in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol* 2020; 875:173037. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173037.
31. Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, Papatheodorou K, Liakos A, Karagiannis T, Mainou M, Rika M, Boura P, Tsapas A. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine* 2016; 52: 458–80. DOI: 10.1007/s12020-015-0841-1.
  32. Buse JB et al. In: Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:1427–1483.
  33. Monnier L, Lapinski H, Collette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–85.
  34. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* 2019; 37: 11–34.
  35. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* 2020; 38: 10–38.
  36. Simon D, Detournay B, Eschwege E, Bouée S, Bringer J, Attali C, Dejager S. Use of Vildagliptin in Management of Type 2 Diabetes: Effectiveness, Treatment Persistence and Safety from the 2-Year Real-Life VILDA Study. *Diabetes Ther* 2014; 5: 207–224. DOI: 10.1007/s13300-014-0064-0.
  37. Farnngren J, Persson M, Schweizer A, Foley JE, Ahrén B. Glucagon dynamics during hypoglycaemia and food-re-challenge following treatment with vildagliptin in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16: 812–18.
  38. Schweizer A, Foley J E, Kothny Wolfgang, Ahrén B. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's effect in combination with insulin. *Vascular Health and Risk Management* 2013; 9: 57–64.
  39. Rosenstock J, Fitchet M. Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2008; 159: 15–23. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01692.x.

## SPISAK SKRAĆENICA:

ACO – Sindrom preklapanja astma i HOBP ( engl. *Asthma and COPD Overlap Syndrome*)

HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća

ICS – inhalatori kortikosteroidi

OCS – oralni kortikosteroidi

ITM – indeks tjelesne mase

GINA – globalna inicijativa za astmu (engl. *Global Initiative for Asthma*)

GOLD – globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

BD – bronhodilatatori

PostBD – postbronhodilatatori test

TBC – tuberkuloza

SABA- kratkodjelujući agonisti beta receptora (engl. *short acting beta receptor agonist*)

SAMA- kratkodjelujući muskarinski antagonisti (engl. *short acting muscarin antagonist*)

LABA – dugodjelujući agonisti beta receptora (engl. *long acting beta receptor agonist*)

LAMA – dugodjelujući muskarinski antagonisti (engl. *long acting muscarin antagonist*)

FEV<sub>1</sub> – forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi

FVC – forsirani vitalni kapacitet

PEF – vršni ekspiratorni protok (engl. *Peak Expiratory Flow rate*)

FeNO – frakcionisani izdahnuti dušikov oksid

DLCO – sposobnost difuzije karbon-monoksida (engl. *diffusing capacity for carbon monoxide*)

CT – kompjuterizovana tomografija

PET – pozitronska emisijska tomografija

ACE-I – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*)

ANP – natriuretski peptid A tipa (engl. *natriuretic peptide type A*)

ARB – blokator angiotenzinskih receptora (*engl. angiotenzin II receptor blocker*)

ARNI – inhibitor angiotenzinskih receptora i enzima neprilizina (*engl. angiotenzin receptor – neprilysin inhibitor*)

AT1 receptor – angiotenzin II receptor tip 1

AV – aortna valvula

CAT – *engl. COPD Assessment test* (test za procjenu HOBP-a)

cGMP – ciklični gvanozin monofosfat (*engl. cyclic guanosine monophosphate*)

FEV<sub>1</sub>/FVC – odnos forsiranog ekspiratornog volumena u 1. sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta, Tiffeneau-Pinelli index

KCCQ–Kansas City upitnik za kardiomiopatiju (*engl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*)

LLN – donja granica normalne vrijednosti (*eng. lower limit of normal*)

EF – ejekcionalna frakcija (*engl. ejection fraction*)

e-GFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije (*engl. estimated glomerular filtration rate*)

GGT – gama-glutamiltransferaza

GINA – globalna inicijativa za astmu (*engl. Global Initiative for Asthma*)

GOLD – globalna inicijativa za hroničnu bolest pluća (*engl. Global Initiative for Chronic Lung Disease*)

HDL-C – lipoprotein visoke gustoće (*engl. high density lipoprotein*)

HF – srčana insuficijencija (*engl. heart failure*)

HFmrEF – srčana insuficijencija sa srednjom ejekcionom frakcijom (*engl. heart failure with mid-range ejection fraction*)

HFpEF – srčana insuficijencija sa očuvanom ejekcionom frakcijom (*engl. heart failure with preserved ejection fraction*)

HFrEF – srčana insuficijencija sa redukovanim ejekcionom frakcijom (*engl. heart failure with reduced ejection fraction*)

LDL-C – lipoprotein niske gustoće (*engl. low density lipoprotein*)

LV – lijeva komora (*engl. left ventricle*)

mMRC – modificirana MRC skala za dispneju (*engl. Modified MRC Dyspnea Scale*)

MRA – antagonist mineralokortikoidnog receptora (*engl. mineralocorticoid-receptor antagonist*)

NPs – natriuretski peptidi (engl. *natriuretic peptides*)

NT-proBNP – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal proBrain Natriuretic Peptide*)

NYHA – Klasifikacija Njutorške Asocijacije za srce (engl. *New York Heart Association Classification*)

TIBC – ukupni kapacitet vezivanja željeza (engl. *total iron-binding capacity*)

TSAT – saturacija transferina

TSH – tireostimulirajući hormon

IDF - engl. *International Diabetes Federation*

IGT - engl. *Impaired glucose tolerance*

ITM - indeks tjelesne mase

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

DK- dijabetesna ketoacidoza

HIV - engl. *Human immunodeficiency virus*

AIDS- engl. *Acquired immune deficiency syndrome*

HbA1c - glikolizirani hemoglobin

TSH - tireostimulišući hormon

OGTT – oralni glukoza tolerans test

ADA - engl. *American Diabetes Association*

DPP - engl. *Diabetes Prevention Program*

ASKVD - aterosklerotske kardiovaskularne bolesti

UKPDS - engl. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

SU - sulfonilurea

TZD – tiazolidindioni

DPP-4 - dipeptidyl peptidase-4

SGLT-2 - sodium-glucose co-transporter-2

GLP-1 - glucagon-like peptide-1

EASD - Evropsko udruženje za proučavanje dijabetesa (engl. *European Association for the Study of Diabetes*)

CKD - hronična bolest bubrega (engl. *chronic kidney disease*)

HF - srčana insuficijencija (engl. *heart failure*)

FDA - engl. *The Food and Drug Administration*

eGFR - engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*

LEADER - engl. *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results*

EXSCEL - engl. *The Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*

MACE - engl. *Major adverse cardiac events*

DCCT - engl. *Diabetes Control and Complication Trial*

ECS - engl. *The European Society of Cardiology*

SBP - sistolni krvni pritisak

DBP - dijastolni krvni pritisak

RAS - blokatori renin-anigiotenzin sistema

CCB - blokatori kalcijumskih kanala

KVB- kardiovaskularne bolesti

СИР - Каталогизација у публикацији  
Народна и универзитетска библиотека  
Републике Српске, Бања Лука

616.24:614.253.89  
616.379-008.64  
616.12-008.315

**ЧЕСТИ изазови у**

Česti izazovi u praksi porodičnog ljekara / autori Kosana Stanetić ... [et al.]. - Banja Luka : Udruženje doktora porodične medicine Republike Srpske, 2020 (Banja Luka : Makoprint). - 148 str. : илустр. ; 24 cm

"Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), sindrom preklapanja astme i HOBP-a, srčana insuficijencija i dijabetes melitus tip 2 su česti zdravstveni problemi kojima se bave porodični doktori" --> riječ urednika. - Spisak skraćenica: str. 144-147. - Библиографија уз сва поглавља.

ISBN 978-99976-752-5-5

COBISS.RS-ID 129439233