IMPRESUM

REČ LEKARA

Za izdavača
Direktor: Prof. dr Vesna Turkulov

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr Snežana Tomašević Todorović

Zamenik urednika
Prof. dr Milica Medić Stojanoska

Uređivački i redakcioni odbor

1) Prof. dr Đula Đilvesi
2) Prof. dr Dragan Dankuc
3) Prof. dr Mirjana Živojinov
4) Prof. dr Katarina Šarčev
5) Prof. dr Tihomir Vejnović
6) Prof. dr Zoran Komazec
7) Prof. dr Vladimir Pilija
8) Prof. dr Viktor Til
9) Prof. dr Snežana Brkić
10) Prof. dr Radovan Veljković
11) Prof. dr Velibor Čabarkapa
12) Prof. dr Vladimir Kljajić
13) Prof. dr Teodora Tubić
14) Prof. dr Đorđe Ilić
15) Prof. dr Violeta Knežević
16) Prof. dr Milena Mitrović
17) Prof. dr Aleksandar Savić
18) Prof. dr Slobodan Pantelinac
19) Prof. dr Igor Veselinović
20) Prof. dr Gordana Jovanović
21) Prof. dr Goran Stojiljković
22) Prof. dr Svetlana Simić
23) Prof. dr Artur Bjelica
24) Prof. dr Aleksandra Dickov
25) Prof. dr Aleksandar Kiralj
26) Prof. dr Petar Vuleković
27) Prim. Dr Branislava Jakovljević
28) Prof. dr Željko Živanović
29) Prof. dr Zoran Golušin
30) Prof. dr Ljiljana Jovančević
31) Prof. dr Dragan Nikolić
32) Prof. dr Boris Golubović

CIP – Katalogizacija u publikaciji
Biblioteka Matice srpske, Novi Sad 61

REČ lekara Kliničkog centra Vojvodine : informativno–edukativno stručni časopis lekara Kliničkog centra Vojvodine / glavni urednik Prof. dr Snežana Tomašević Todorović. – god. 6, br. 7 (2020)- . – Novi Sad : Klinički centar Vojvodine, 2025–. – 30 cm

Dva puta godišnje
ISSN 2560–3779
COBISS.SR–ID 313861127

REČ DIREKTORA

Poštovane koleginice i kolege,

tokom protekle pandemije koja je najviše pogodila nas zdravstvene radnike, sagrađene su u našoj zemlji tri moderne, dobro opremljene bolnice, namenjene lečenju obolelih od kovid infekcije. Jedna od njih tzv. „Kovid bolnica Novi Sad“, pripala je Univerzitetskom kliničkom centru Vojvodine i tokom kovid pandemije, u trajanju od dve godine, u njoj je lečen veliki broj obolelih. Nakon završetka epidemije, bolnica je promenila namenu i nastavila da radi i zbrinjava veliki broj bolesnika sa teritorije čitave Vojvodine.

Pred Vama se nalazi novi broj časopisa „Reč lekara“ koji je posvećen radu ove bolnice. U njemu je prikazan rad odeljenja za produženo lečenje i palijativno zbrinjavanje, koje je sve više potrebno savremenom društvu. Zatim, dnevna bolnica za dijagnostiku i rehabilitaciju obolelih od mišićnoskeletnih bolesti, odsek za mentalno zdravlje u zajednici i odeljenje za dijalizu, kao i hematološka dnevna bolnica. U časopisu su prikazana i najnovija dostignuća u lečenju obolelih od benigne hiperplazije prostate kao i postupak transplantacije bubrega, koji se više decencija sa velikim uspehom sprovodi u našoj zdravstvenoj ustanovi.

Posebno želim da se zahvalim urednici časopisa, kao i svim autorima tekstova koji su prikazali deo aktivnosti našeg kliničkog centra. Želja svih nas lekara je da se usavršavamo u svakom pogledu, uvodimo nove procedure, prateći najsavremenije svetske trendove u lečenju različitih bolesti. Sigurna sam da imamo dovoljno znanja, iskustva, entuzijazma, kapaciteta i opreme i da ćemo zajedničkim radom i dobrom organizacijom u tome i uspeti.

Srdačno,
Prof. dr Vesna Turkulov

REČ UREDNIKA

Poštovane koleginice i kolege,

Novi broj časopisa Reč lekara je posvećen otvaranju novih Centara i Odeljenja u prostorijama Bolnice na Mišeluku, kao i savremenim trendovima u pojedinim oblastima medicine. U tekstovima koje ćete imati priliku da pročitate promovišemo i prikazujemo kadar UKCV i savremene procedure koje naše uvažene koleginice i kolege, svakodnevno sprovode u moderno opremljenim novim prostorima Bolnice na Mišeluku.

Deo časopisa je posvećen i savremenim trendovima u lečenju neuroloških bolesti, potom terapijskim dostignućima u urologiji i novinama u transplantaciji bubrega.

Želim ovim putem da se zahvalim svima vama koji ste pomogli svojom pisanom rečju i delom da predstavimo naš Univerzitetski Klinički centar Vojvodine koji se kontinuirano raste i razvija.

Na raspolaganju smo za sve ideje i sugestije, kako bi svaki naredni broj časopisa Reč lekara Kliničkog centra Vojvodine bio bolji.

S poštovanjem,

Prof. dr Snežana Tomašević -Todorović

ODELJENJE ZA PRODUŽENU NEGU I PALIJATIVNO ZBRINJAVANJE

Tomi Kovačević, Željko Živanović
Institut za plućne bolesti Vojvodine
Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za neurologiju

Svaki pojedinac će se tokom svoga života sresti sa smrću i umiranjem. U ovim situacijama neophodno je pružiti podršku oboleloj osobi i njegovoj porodici. Ovo je još više naglašeno u zdravstvenoj struci i to bez obzira na nivo i vrstu obrazovanja odnosno mesto zaposlenja, radno mesto i (užu) specijalizaciju. Jedan od vidova podrške u Univerzitetskom kliničkom centru Vojvodine je Odeljenje za produženu negu i palijativno zbrinjavanje. Zbrinjavanje i nega osobe obolele od neizlečive bolesti, bolesti sa sigurnim smrtnim ishodom, predstavlja veliki izazov. Svaka osoba na samrti je jedinstvena, kao što je jedinstven bio i njen život i ne postoji univerzalno rešenje za nedoumice. Ipak, postoji provereno medicinsko znanje zasnovano na dokazima koje brigu o teško obolelom pacijentu može učiniti lakšom – palijativna medicina.

Brigu o osobi koja boluje od neizlečive bolesti mnogi opisuju kao najteži, ali i najzahvalniji izazov u životu. I zaista - nije lako! Iako se ne može sprečiti da osoba umre, može joj se u velikoj meri pomoći i olakšati najteži period bolesti i poslednji dani života. Definicija palijativnog zbrinjavanja Svetske zdravstvene organizacije ističe da je njen cilj „obezbediti najbolji mogući kvalitet života pacijentima i njihovim porodicama". Da bi se ovo ostvarilo, palijativno zbrinjavanje posmatra umiranje kao sastavni deo života, ne pomaže niti odlaže umiranje, već olakšava bol i druge opterećujuće simptome bolesti koji izazivaju patnju obraćajući pažnju na sve aspekte bolesti uključujući fizičke, psihološke, socijalne, emocionalne i duhovne, poštujući lične, kulturološke, religijske i sve druge životne vrednosti i uverenja.

Jedinica zbrinjavanja u palijativnoj medicini nije samo pacijent, iako je on najvažnija karika i fokus lečenja, već se ona usmerava i na njegovu porodicu (negovatelje) koji predstavljaju prve i najbolje saradnike u nezi obolele osobe. Kako bi se postigao najveći stepen kvaliteta života pacijenta, a u zavisnosti od njegovih potreba, u lečenje bolesnika trebalo bi da budu uključeni ne samo lekari specijalisti palijativne medicine, specijalisti koji leče osnovnu bolest i zdravstvene sestre/tehničari nego i ostale uže specijalističke grane medicine. U zavisnosti od potrebe neophodno je uključiti i fizijatre, hirurge, radiologe (radijacione onkologe), psihijatre i dr. Takođe, u tim se po potrebi uključuju i farmaceuti, radni terapeuti, fizioterapeuti, nutricionisti, psiholozi, duhovnici, socijalni radnici i svi ostali čija stručnost može da pomogne. Upravo je timski rad ono što je premisa u palijativnom zbrinjavanju u kome učestvuju svi koji

mogu da doprinesu boljitku osobi oboleloj od neizlečive bolesti kao i porodici. Palijativno zbrinjavanje se sprovodi uvek i svugde kada za to ima potrebe. Ono podrazumeva lečenje i negu obolele osobe tamo gde se ona nalazi: kod kuće, u bolnici, domu zdravlja, institucijama za dugotrajni smeštaj i dr.

Ukratko, palijativno zbrinjavanje je aktivna, sveobuhvatna briga o pacijentima koji boluju od neizlečive bolesti i njihovoj porodici u koje su uključeni svi i koje tamo gde se pacijent nalazi.

Potreba za palijativnim zbrinjavanjem u Srbiji je velika, a da će iz godine u godinu biti još veća ukazuju demografski trendovi i podaci vezani za obolevanje i smrtnost stanovništva. Iz toga razloga svi zdravstveni radnici bi trebalo da prođu neki od vidova edukacije iz oblasti palijativne medicine odnosno palijativnog zbrinjavanja. Kao i u svim drugim granama medicine i nivo znanja iz oblasti palijativnog zbrinjavanja je različit – osnovni i specijalistički, a potreba za stvaranjem specijalizovanog kadra biće sve veća.

Kada je reč o palijativnom zbrinjavanju u zdravstvenim ustanovama, ono može da se sprovodi na svim nivoima zdravstvene zaštite. Pored neizostavnih tzv. Palijativnih timova koji u našoj zemlji vrše palijativno zbrinjavanje kroz postojeću Službu kućnog lečenja i nege, veliki akcenat se sve više stavlja i na zdravstvene ustanove na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite.

Tokom ranih faza bolesti sa terminalnim ishodom, hospitaizacija i pružanje bazičnog palijativnog zbrinjavanja na matičnim odeljenjima može da bude u potpunosti odgovarajuća, posebno ukoliko su obolele osobe još uvek na aktivnom, bolest-specifičnom lečenju. Međutim, kako bolest napreduje i kako je potreba za specifičnim palijativnim zbrinjavanjem izraženija, boravak u bolničkim odeljenjima koja su najčešće preopterećena dijagnostikom i lečenjem sa namerom izlečenja može da bude previše opterećujuća ne samo za bolesnike koji boluju od neizlečive bolesti, već i za zdravstvene radnike, a posebno ukoliko je svaki dalji modalitet lečenja sa namerom promene toka bolesti iscrpljen. Najčešće na ovim odeljenjima medicinsko osoblje nema dovoljno vremena (niti znanja) kako bi se u potpunosti posvetilo oboleloj osobi, napravilo adekvatnu procenu stanja i doprinelo boljitku bolesnika.

Univerzitetski klinički centar Vojvodine se od avgusta 2023. godine osnivanjem Odeljenja za produženu negu i palijativno zbrinjavanje pridružio zdravstvenim centrima u Kruševcu, Beogradu, Kikindi, Leskovcu, Požarevcu, Požegi, Čačku i Prokuplju koji sprovode specijalističko palijativno zbrinjavanje. Ovaj vid lečenja sprovodi se kroz rad u:

- Dnevnoj bolnici za palijativno zbrinjavanje gde se pružaju usluge obolelima od neizlečive bolesti čije je zdravstveno stanje dovoljno stabilno za funkcionisanje i van kućnih uslova i u
- Stacionarnom delu Centra gde se hospitalno zbrinjavaju opterećujući simptomi bolesti koji se ne mogu regulisati u ambulantnim (kućnim) uslovima. Pravo na bolnički smeštaj u ovu jedinicu ostvaruju pacijenti kod kojih je završeno ili obustavljeno specifično lečenje, odnosno kada postoji potreba za zbrinjavanjem u poslednjim fazama života i kada se pacijent sve češće obraća hitnoj službi za pomoć zbog nedovoljno kupiranih simptoma bolesti. Tokom boravka sprovodi se ne samo lečenje simptoma koji opterećuju obolelu osobu i dovode do patnje, već se vrši i edukacija porodice bolesnika o daljoj nezi po njegovom/njenom otpustu. Uobičajeno je da se boravak obolelih u stacionarnom delu ograniči na 15 dana hospitlizacije tokom kojih se opterećujući simptomi svedu na meru koju je moguće lečiti i u ambulantnim uslovima.

Kako bi zbrinjavanje bolesnika u potrebi za ovakvim vidom podrške tokom lečenja neizlečive bolesti bilo adekvatno, uz angažovanje specijaliste palijativne medicine zdravstveni radnici zaposleni u Centru za palijativno zbrinjavanje prošli su i niz edukacija putem kojih su stekli znanja i veštine koje su neophodne u palijativnom zbrinjavanju kao što su: fokusiranje na kvalitet života što uključuje pre svega dobru kontrolu simptoma, holistički pristup odnosno sveobuhvatno sagledavanje obolele osobe koja boluje od neizlečive bolesti, usmeravanje pažnje na porodicu odnosno negovatelja, davanje podrške i savetovanje, poštovanje autonomije i izbor pacijenta (pre svega u odnosu na način lečenja, mesto nege i umiranja), prepoznavanje i lečenje hitnih stanja u palijativnom zbrinjavanju, a pre svega sticanje komunikacionih veština kao fundamentalne veštine u zdravstvu u cilju prenošenja osetljivih informacija, ne samo sa obolelom osobom već i sa članovima porodice i drugim zdravstvenim radnicima koji dolaze u kontakt sa bolesnikom.

Prepoznali smo potrebu za formiranjem Odeljenja za produženu negu i palijativno zbrinjavanje u okviru UKCV, te je deo resursa Kovid bolnice namenski opredeljen za ove potrebe. U budućnosti se na nivou Ustanova sekundarne zdravstvene zaštite mora planirati produzena nega i palijativno zbrinjavanje.

TERAPIJA KOJA MODIFIKUJE PRIRODNI TOK BOLESTI, MULTIPLE SKLEROZE

Jelena Milunović, Aleksandra Ilić, Vesna Suknjaja, Lorand Sakalaš

Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za neurologiju

Multipla skleroza (MS) predstavlja hronično autoimuno oboljenje centralnog nervnog sistema koje karakterišu inflamacija, demijelinizacija i neurodegeneracija. Trenutne procene su da oko 2,9 miliona ljudi boluje od multiple skleroze širom sveta i često je vodeći uzrok invalidnosti i onesposobljenosti mladih odraslih osoba. Uočava se kontinuirani porast broja obolelih od multiple skleroze u poslednjim decenijama, mada nauka još nema definitivni odgovor na zabeleženi porast. Prema dostupnim statističkim podacima zaključeno je da je u 2013. godini bilo 2,3 miliona obolelih, dok je taj broj porastao na 2,8 miliona do 2020. godine, a u 2023. godini taj broj je dostigao cifru od 2,9 miliona pacijenata. Prevalenca multiple skleroze pokazuje jasnu geografsku distribuciju, tako na primer prevalenca u Kanadi iznosi 290 na 100 000, dok je na ekvatoru prevalenca čak ispod 1 na 100 000. Srbija spada u države sa velikom prevalencijom, koja se procenjuje na 136 na 100 000 stanovnika, pri čemu je evidentno da žene češće oboljevaju (69%) u odnosu na muškarce (31%).[1] Iako tačan razlog ove razlike u učestalosti nije potpuno razjašnjen, veruje se da na nju utiču različiti faktori, uključujući hormonalne i genetske predispozicije, kao i socioekonomski, ekološki i drugi faktori okruženja. Multipla skleroza može da se razvije u bilo kom periodu života, ali se obično dijagnostikuje oko 32. godine života. [1]

Rano prepoznavanje i što ranije započinjanje lečenja igraju ključnu ulogu u sprečavanju relapsa bolesti i progresije bolesti, odnosno progresije onesposobljenosti i invalidnosti. Zahvaljujući napretku u radiološkoj i laboratorijskoj dijagnostici, kao i usklađivanju sa najnovijim globalnim smernicama, dijagnoza multiple skleroze se sada postavlja brzo. Ova prepoznatljivost multiple skleroze kao ozbiljnog invaliditetom povezanog oboljenja kod mladih odraslih osoba dovela je do dostupnosti različitih terapijskih opcija u poređenju sa prethodnim godinama.

Za postavljanje dijagnoze multiple skleroze, koriste se McDonaldovi kriterijumi iz 2017. godine. Oko 85% pacijenata koji su novodijagnostikovani ispunjavaju kriterijume za dijagnozu relapsno-remitetenog oblika MS, dok se oko 12% pacijenata dijagnostikuje sa progresivnim oblikom bolesti, a kod otprilike 3% pacijenata na početku bolesti nije moguće jasno utvrditi oblik multiple skleroze. Pre uvođenja terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti procenjivalo se da 50% pacijenata sa relapsno-remitetnim oblikom nakon 10 godina praćenja razvije sekundarno progresivni oblik bolesti, a 90% pacijenata nakon 25 godina bolesti. (3)

Tok multiple skleroze, karakterizovan varijabilnošću i nepredvidljivošću, zahteva individualni pristup svakom pacijentu. Rad sa pacijentima obolelih od multiple skleroze sprovode neurolozi, ali saradnja sa stručnjacima iz različitih oblasti medicine, poput fizijatara, radiologa, oftalmologa, psihoterapeuta, urologa i socijalnih radnika ključan je za sveobuhvatno individualizovano lečenje.

Interferon beta, odobren 1993. godine, prva je odobrena terapija za multiplu sklerozu. Danas postoje različite vrste lekova koji modifikuju prirodni tok bolesti. Za lečenje multiple skleroze koriste se dva osnovna oblika terapija - imunomodulatorni lekovi koji imaju ulogu u modulaciji imunskog odgovara i imunosupresivni lekovi. Poznata činjenica je da terapiju treba započeti što ranije kako bi se se sprečila akumulacija neurološkog deficita s obzirom da postojeći lekovi ne mogu značajno uticati na već postojeći deficit.

U Univerzitetskom kliničkom centru Vojvodine, konkretnije na Klinici za neurologiju od 2006 godine se sprovodi primena lekova koji menjaju prirodni tok bolesti, sa značajnim iskorakom u smislu količine i vrste lekova od 2020 godine. Interferon, glatiramer acetat, teriflunomid i dimetil-fumarat predstavljaju terapiju umerene efektivnosti, dok su fingolimod, kladribin, ocrelizumab, alemtuzumab, ofatumumab i natalizumab lekovi visoke efektivnosti. Ovi lekovi se koriste za lečenje relapsno remitentne multiple skleroze. Siponimod je jedini lek koji je registrovan u našoj zemlji za lečenje pacijenata sa sekundarno progresivnim oblikom multiple skleroze, a ocrelizumab za lečenje i primarno progresivnog oblika multiple skleroze. Odluka o terapiji treba biti individualizovana i prilagođena svakom pacijentu.

Početak terapije može biti indukcioni ili eskalacioni, a to sve zavisi od procene težine bolesti. Pri izboru lekova važno je pažljivo proceniti odnos između koristi i rizika. Lekovi umerene efektivnosti se preferiraju za manje agresivnu formu bolesti zbog bezbednijeg profila neželjenih dejstava.

Interferon i glatiramer acetat predstavljaju injekcioni oblik terapije koji se preuzima jednom mesečno na Klinici za neurologiju, UKCV. Tabletarni oblici lekova su teriflunomodi, dimetril-fumarat, fingolimod i siponimod koji se, takođe, izdaju jednom mesečno pacijentima. Kladribin ima specifičan režim doziranja. Tri monoklonska antitela, alemtuzumab, ocrelizumab i natalizumab su infuzione terapije koje zahtevaju hospitalizaciju

kroz Dnevnu bolnicu radi aplikacije leka, dok je ofatumumab monoklonsko antitelo, koje se primenjuje u vidu subkutane injekcije. Pošto je oko dve trećine pacijenata obolelih od multiple skleroze ženskog pola, bitno je istaći da su interferoni i glatiramer acetat lekovi koji se mogu primenjivati u toku trudnoće i dojenja.

U slučaju relapsa bolesti primenjuje se pulsna kortikoteroidna terapija (methylprednisolon 1g u trajanju od 5 – 7 dana) po indikaciji ordinirajućeg neurologa, a za to vreme se ne prekida ordiniranje terapije koja modifikuje prirodni tok multiple skleroze. Za teške relapse terapijsku opciju predstavlja i terapijska izmena plazme.

Važna informacija za zdravstvene radnike i pacijente je da nijedan lek ne može izlečiti multiplu sklerozu, ali može značajno smanjiti broj pogoršanja (relapsa) bolesti, usporiti progresiju i produžiti period remisije bolesti.

Pored farmakološkog oblika terapije važan je i nefarmakološki pristup koji uključuje fizikalnu terapiju, psihološku podršku, kao i zdrav način života, što predstavlja svakodnevnu fizičku i mentalnu aktivnost, prestanak konzumacije cigareta, mediteranski način ishrane, čuvanje od visokih spoljnih temperatura, stresa i infekcija.

Pacijenti oboleli od multiple skleroze se suočavaju sa dugotrajnim simptomima stvarajući svakodnevne izazove zdravstvenom sistemu. Ključno je raditi na poboljšanju kvaliteta života pacijenata, a to zahteva angažovanje kako zdravstvenih radnika, tako i celog sistema zdravstvene zaštite.

Literatura:

1. Atlas of MS. (2023.) Global Epidemiology – Number of People with MS. Atlas of MS. Dostupno na: https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms
2. Oh Jiwon. Multiple Sclerosis and Related Disorders. Continuum. August 2022. Vol 28.
3. Khurana V, Medin J. Time to, and rate of secondary progression in patients with multiple sclerosis: results of a systematic search in ECTRIMS. 2017.

DNEVNA BOLNICA ZA DIJAGNOSTIKU I REHABILITACIJU PACIJENATA SA MIŠIĆNOSKELETNIM BOLESTIMA

Snežana Tomašević-Todorović, Svetlana Kević

Dnevna bolnica za dijagnostiku i rehabilitaciju pacijenata sa mišićnoskeletnim bolestima Klinike za medicinsku rehabilitaciju, na lokaciji opšte bolnice Mišeluk je zvanično otvorena 25.01.2024.godine.

Septembra 2018. godine Dnevna bolnica Klinike za medicinsku rehabilitaciju je započela svoj rad u prostorijama Klinike za medicinsku rehabilitaciju KCV, pod nadzorom i vođstvom upravnika Prof.dr Snežane Tomašević-Todorović i načelnika odseka Dnevne bolnice Prim.dr Svetlane Kević. Tokom Covid pandemije zbog poštovanja i sprovođenja epidemioloških mera, najveći problem je predstavljao nedostatak prostora za potrebe stacionarne rehabilitacije pacijenata. Stoga je u tom periodu mali broj pacijenata rehabilitovan u stacionarnim uslovima. Tokom vremena se pokazalo da dijagnostika i rehabilitacija kroz Dnevnu bolnicu ima značajne prednosti u odnosu na stacionarni način lečenja kod određenih grupa pacijenata. Rad Dnevne bolnice je pokazao da se u kraćem vremenskom periodu može brže uraditi dijagnostika u cilju postavljanja definitivne dijagnoze od strane supspecijalista reumatologije i medicine bola, te na osnovu navedenog i brže planiranje, kao i sprovođenje rehabilitacionog tretmana. Novootvorena Dnevna bolnica je u skladu sa navedenim tendencijama namenjena dijagnostici i rehabilitaciji pacijenata sa mišićnoskeletnim bolestima. Na prvom mestu, ovakav pristup omogućava brže i efikasnije lečenje pacijenata sa teritorije opštine grada Novog Sada, kojima nije neophodan ovakav vid lečenja. Takođe, Dnevna bolnica omogućava neophodnu dijagnostiku i rehabilitacioni tretman (kineziterapiju, terapiju fizikalnim agensima i radnu terapiju) većem broju pacijenata na dnevnom nivou. Ova činjenica je značajna, s obzirom na višestruko povećanje broja pacijenata na godišnjem nivou, koji zahtevaju detaljnije praćenje, kao i multimodalni tretman. Samim tim, ukazala se potreba za povećanjem prostornih kapaciteta, kao i nabavkom opreme za pružanje usluga velikom broju pacijenata sa hroničnim oboljenjima mišićnoskeletnog sistema. U vremenskom periodu od 2018.godine, do 2023 godine zapaža se progresivno povećanje broja pacijenata u okviru dnevne bolnice (za 120 puta). Prikazani tok rasta broja dnevnih bolnica ukazuje na veliku opravdanost i potrebu za većim prostornim kapacitetima, kao i edukacijom mladih lekara, koja se kontinuirano sprovodi. Novootvorena Dnevna bolnica je u mogućnosti da obuhvati dvostruko veći broj pacijenata u odnosu na prethodni period -50 pacijenata na dnevnom nivou. Cilj je da se u relativno kratkom vremenskom periodu uradi brža dijagnostika (radiološka dijagnostika – ultrazvuk osteomuskularnog sistema, kvantitativno senzorno testiranje i laboratorijska obrada) i rehabilitacioni tretman u jednom prostoru. Najčešća patologija

koja se sreće u Dnevnoj bolnici odnosi se na zapaljenske bolesti mišićnoskeletnog sistema i vezivnog tkiva (zapaljenska oboljenja zglobova-reumatoidni artritis, degenerativna oboljenja zglobova, deformacijska oboljenja kičme, oboljenja mišića, hrskavice, sinovija i tetiva, osteoporoza...), povrede i prelome prilikom pada i udesa i sprovođenje predprotetske i protetske faze rehabilitacije kod pacijenata nakon amputacija. Dnevna bolnica na Mišeluku je snabdevena najnovijom opremom koja omogućava rehabilitacioni tretman pacijenata prema najvišim standardima. U Dnevnoj bolnici nalazi se sve neophodno za terapiju fizikalnim agensima, kao što je aparat za elektroterapiju, aparat za ultrazvuk, aparati za laseroterapiju, kombinovani aparat za elektroterapiju, aparat za magnetoterapiju i aparat za fototerapiju (IC). Novootvorena Dnevna bolnica raspolaže aparaturom za kinezitretman-aparatom za pasivni hod, traka za hod, sobni bicikl i oprema za radnu terapiju - ogledalo za "miror" terapiju. Prostor Dnevne bolnice na Mišeluku je nov, modernog dizajna i osmišljen da pacijentima i zaposlenima pruža komfor i osećaj prijatnosti dok tu provode vreme.

FORMIRANJE ODSEKA ZA MENTALNO ZDRAVLJE U ZAJEDNICI

KLINIKE ZA PSIHIJATRIJU KLINIČKOG CENTRA VOJVODINE

Vladimir Knežević

Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za psihijatriju i bolesti zavisnosti

Nakon sveobuhvatnog razmatranja potreba korisnika zdravstvenih usluga iz oblasti psihijatrije i medicinske psihologije Klinički centar Vojvodine je prepoznao neophodnost formiranja nove radne jedinice koja bi doprinela unapređenju kvaliteta rada.

Na osnovu odredbi Zakona o zaštiti lica sa mentalnim smetnjama i Pravilnika o bližim uslovima za obrazovanje centra za mentalno zdravlje u zajednici od 1. avgusta 2023.godine u okviru Kliničkog centra Vojvodine OJ Klinika za psihijatriju počeo je sa radom Odsek za mentalno zdravlje u zajednici.

Obrazovanje i organizovanje ovakve nove radne jedicine OJ Klinika za psihijatriju ima za cilj postizanje višeg nivoa kvaliteta zaštite mentalnog zdravlja, kroz pružanje usluga iz domena mentalnog zdravlja, promociju mentalnog zdravlja i prevenciju mentalnih poremećaja.

Delokrug rada Odseka za mentalno zdravlje u zajednici jeste promocija mentalnog zdravlja i prevencija mentalnih poremećaja, uspostavljanje multidisciplinarnog timskog rada, uspostavljanje multisektorske saradnje na lokalnom nivou sa službama sistema socijalne zaštite, udruženjima pacijenata i dr, saradnja sa organizacijama i udruženjima čiji su ciljevi usmereni na pomoć i podršku licima sa mentalnim smetnjam, savetodavnog rada sa licima sa mentalnim smetnjama i svim zainteresovanim licima kojima je ova vrsta pomoći potrebna, kao i članovima njihovih porodica, edukacija korisnika usluga, zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika, okupaciono radna terapije, porodična terapije, prevencija bolesti zavisnosti, rehabilitacija i resocijalizacija, kao i psihosocijalna podrška – intervencije u kriznim situacijama.

Predviđeno je da multidisciplinarni tim u sastavu: lekar – specijalista psihijatrije, psiholog, socijalni radnik, defektolog, specijalni pedagog, medicinska sestra-tehničar i radni terapeut sprovode stručno osmišljen i individualizovan plan rada za korisnike i grupe korisnika usluga Odseka. Poslovi i zadaci članova multidisciplinarnog tima su promocija i zaštita mentalnog zdravlja pojedinca, porodice, grupe i zajednice; edukacija pacijenta da prepozna rane znakove bolesti, da na vreme potraži stručnu pomoć i da razume svoje stanje; pomoć u procesu socijalizacije i resocijalizacije, odnosno u sticanju znanja, veština, motiva i stavova potrebnih za izvršenje sadašnjih i budućih uloga u društvu; savetodavne usluge pacijentima; psihoedukacija; socioterapijske aktivnosti (individualna i grupna socioterapija); kao i pomoć u rešavanju kriznih situacija.

Nakon organizaciono-tehničkog i prostornog formiranja Odseka za mentalno zdravlje u zajednici u prostorijama Kovid bolnice KCV započeo je i stručni rad koji je u povoju, a njime rukovodi načelnik Odeljenja dnevne bolnice Klinike za psihijatriju prof.dr Mina Cvjetković Bošnjak. Planirane aktivnosti Odseka, pored aktuelnog pružanja usluga iz domena psihijatrije, medicinske psihologije i radno-okupacione terapije, jesu formiranje specifičnih grupa pacijenata prema nozološkim entitetima koje bi podrazumevale osobe koje su u psihijatrijsko-psihološkom tretmanu zbog poremećaja ličnosti, patološkog kockanja i demencije. Stručnim radom sa navedenim specifičnim populacijama pacijenata koje nisu dovoljno prepoznate u aktuelnoj organizaciji zdravstvene službe unapredili bismo njihovo zdravstveno stanje i omogućili im bolji kvalitet života.

Smatramo da ćemo u bliskoj budućnosti daljim razvojem ovakve radne jedinice OJ Klinika za psihijatriju doprineti unapređenju mentalnog zdravlja naših pacijenata i pomoći njihovim porodicama i društvu u celini.

ODELJENJE ZA DIJALIZU UNIVERZITETSKOG KLINIČKOG CENTRA VOJVODINE

Violeta Knežević

Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju

Odeljenje za dijalizu Univerzitetskog Kliničkog Centra Vojvodine u Novom Sadu je osnovano novembra 1970. godine. Po osnivanju je radilo u okviru Klinike za urologiju UKC Vojvodine. Godine 1998. Odeljenje postaje deo Klinike za nefrologiju i kliničku imunologiju UKC Vojvodine, uz nastavak bliske saradnje sa Klinikom za urologiju. Od 03.07.2023. Odeljenje za dijalizu je smešteno u Bolnici na Mišeluku UKC Vojvodine. Nakon preseljenja u nove prostorije su povećani kapaciteti i odeljenje sada raspolaže sa 34 dijalizna mesta za bolesnike na hroničnom programu hemodijalize. Odeljenje sadrži četiri sale za hemodijalizu, od kojih je jedna opredeljenja za hemodijalizu bolesnika koji su pozitivni na Hepatitis B, Hepatitis C ili imaju HIV infekciju. Takodje, na dva izdvojena aparata za hemodijalizu se dijaliziraju bolesnici kod kojih je u odredjenom periodu potrebna izolacija zbog različitih akutnih infektivnih oboljenja, a u cilju sprečavanja daljeg širenja infekcije medju bolesnicima. Odeljenje poseduje savremen sistem za prečišćavanje vode, koja se koristi u procesu hemodijalize. Čistoća voda je veoma značajna za sprovodjenje adekvatnih procedura i pružanje dobre zdravstvene zaštite našim pacijentima, zbog toga se sprovodi redovna kontrola kvaliteta vode. O ispravnosti aparata za dijalizu i reverzne osmoze se brinu mašinski inženjer i elektroničar, deo Tehničke službe UKC Vojvodine. Savremeno opremljena ambulanta pomaže u lakšoj organizaciji svakodnevnog rada sa pacijentima, ali je neophodna za adekvatno praćenje pacijenata koji se nalaze na Kućnoj dijalizi. Odeljenje takodje raspolaže i adekvano opremljenim skladišnim prostorom, koji obezbedjuje brzo i nesmetano funkcionisanje odeljenja.

Za sprovodjenje redovnih dijaliznih procedura odeljenje radi po principu Dnevne bolnice, ali se takodje vrše i ambulantni pregledi dijaliznih pacijenata. Dijalize se sprovode u dve smene. Bolesnici se, u zavisnosti od njihovih potreba, dijaliziraju jednom ili više puta nedeljno, u najvećem broju slučajeva tri puta nedeljno po četiri sata. Sprovode se procedure hemodijalize i hemodijafiltracije, u zavisnosti od potreba bolesnika, a u skladu sa preporukama RFZO. Prema zvaničnim preporukama, pri započinjanju dijaliznih procedura se koriste nisko-propusne membrane, da bi svi pacijenti kasnije bili prevedeni na savremene visoko-propusne membrane. Kvalitet i adekvatnost dijaliznih procedura se kontrolišu redovnim praćenjem laboratortijskih nalaza i drugim odgovarajućim pregledima. Medicinsko osoblje sprovodi edukaciju pacijenata o preporučenim korekcijama higijensko-dijetetskih navika, u cilju smanjenja morbiditeta. Bolesnici u terminalnom stadijumu bubrežnog oštećenja imaju veliku sklonost za pojavu komplikacija, zbog prisustva, često multiplih komorbiditeta. Najčešće se radi o oboljenjima kardiovaskularnog sistema. Osim pružanja usluge dijaliznih procedura, kod pacijenata se vrši dijagnostika i lečenje oboljenja i stanja koja se javljaju kao posledica oštećenja bubrežne funkcije. Anemija bubrežnog porekla se koriguje primenom parenteralnih preparata gvoždja i primenom agenasa stimulacije eritropoeze, kod svih bolesnika kod kojih ne postoje kontraindikacije za primenu istih, a u skladu sa preporukama RFZO. Po potrebi se primenjuju i transfuzije eritrocita. Dijagnoza sekundarnog ili tercijarnog hiperparatireoidizma se postavlja na osnovu odgovarajućih laboratorijskih analiza i imidžingom paratireoidnih žlezda. Ultrazvučni pregled i scintigrafija paraštitastih žlezda se sprovodi na Odeljenju za nukelarnu medicinu UKCV. Bolesnicima se propisuje i prema potrebi koriguje odgovarajuća peroralna terapija sekundarnog hiperparatireoidizma, koju bolesnici uzimaju u kućnim uslovima. Na Odeljenju se, prema indikacijama primenjuju i venski pripravci analoga Vitamina D i kalcimimetika. Kod pacijenata kod kojih postoji indikacija, sprovodi se priprema za transplantaciju bubrega.

Na Odeljenju za dijalizu ima 100-110 pacijenata kojima se sprovode hemodijalize. Dijalizne procedure se obezbedjuju i za bolesnike koji su hospitalizovani u UKC Vojvodine, a imaju potrebu za dijalizama. Usluge sa pružaju i bolesnicima hospitalizovanim u Institutima u Sremskoj Kamenici, koji mogu biti transportovani do našeg odeljenja, radi sprovodjenja dijalize. Odeljenje za dijalizu UKCV aktivno učestvuje u praćenju i lečenju bolesnika koji su hospitalizovani u UKC Vojvodine, a imaju značajno oštećenje bubrežne funkcije. Za one kojima je potrebna dijaliza, obezbedjeno je 5 dijaliznih mesta za intermitetne dijalizne procedure u Urgentnom centru UKC Vojvodine, kao i aparati za

kontinuirane dijalizne procedure. U saradnji sa lekarima matičnih odeljenja se na dnevnom nivou procenjuje stanje bolesnika i donose odluke o modalitetu lečenja bolesnika. Pružaju se usluge standardnih, kao i hibridnih (SLED – Slow low efficiency dialysis) intermitentnih dijaliza i kontinuiranih dijaliznih procedura (CRRT – Continuous renal replacement therapy). U UKC Vojvodine, od strane Odeljenja za dijalizu je tokom 2006. godine započeto sprovodjenje kontinuiranih dijaliznih procedura. To su dijalizne procedure namenjene kritično obolelim pacijnetima, koji se nalaze u jedinicama intenzivnog lečenja, koji su hemodinamski, ritmički ili respiratorno nestabilni. Koriste se aparati posebno namenjeni za ove procedure. U zavisnosti od potreba samog bolesnika, a uzimajući u obzir performanse različitih filtera, procedure se prilagodjavaju svakom bolesniku koji se dijalizira. U početku primene kontinuiranih dijaliznih procedura je korišćen heparin kao antikoagulans, ili su procedure radjene bez upotrebe antikoagulansa. Od novembra 2019. godine je metoda unapredjena uvodjenjem regionalne citratne antikoagulacije u standardnu upotrebu. Ovim je produženo trajanje samih procedura, uz značajno smanjenje rizika od komplikacija. Osim dijaliznih procedura, kod bolesnika hospitalizovanih u UKC Vojvodine se prema indikacijama sprovodje i procedure terapijske izmene plazme, kao i jetrene dijalize (SPAD – Single pass albumin dialysis).

Na Odeljenju za dijalizu se prate bolesnici koji se nalaze na Kućnoj hemodijalizi, sa područja Južnobačkog okruga. Radi se o bolesnicima koji hemodijalizne procedure sprovode u kućnim uslovima, a u naš centar dolaze radi kontrolnih pregleda i korekcije terapije. Kod ovih bolesnika se sprovode redovni mesečni ili po potrebi češći pregledi, koji obuhvataju kliničko-laboratorijski pregled bolesnika. U sve većem broju, dijalizne procedure se na Odeljenju za dijalizu sprovode i kod bolesnika iz drugih dijaliznih centara, koji se u odredjenom periodu nalaze na teritoriji Novog Sada. Ovi bolesnici su inostrani ili osiguranici R.Srbije koji su turistički ili iz drugog razloga u odredjenom periodu došli u naš grad.

U okviru Odeljenja za dijalizu se nalazi i deo namenjen za dijaliziranje bolesnika zaraženih Sars-Cov2 virusom, gde se nalazi osam aparata. Oformljen je pri otvaranju Bolnice na Mišeluku, septembra 2021. godine. Tokom epidemije Sars-Cov2 virusom, osoblje našeg odeljenja, uz osoblje Bolnice na Mišeluku je pružalo veliku podršku lečenju bolenika hospitalizovanih u Kovid bolnici na Mišeluku. Takodje, sprovodjene su i hemodijalizne procedure za pacijente na hroničnom programu dijalize iz drugih dijaliznih centara, a tokom perioda njihove pozitivnosti na Sars-Cov2 virus. Ovaj deo Odeljenja je i dalje aktivan i koristi se za bolesnike naše ustanove, koji imaju potrebu za dijaliznom procedurom, a zaraženi su Sars-Cov2 virusom.

Odeljenje za dijalizu aktivno saradjuje sa dijaliznim bolnicama u Novom Sadu, FMC Specijalna bolnica za hemodijalizu Novi Sad i NS Specijalnom bolnicom za hemodijalizu Medicon. Timskih radom našeg odeljenja i osoblja Klinike za vaskularnu hirurgiju i Interventnu radiologiju UKC Vojvodine se postiže pravovremeno obezbedjivanje vaskularnih pristupa, kao i održavanje adekvatog funkcionisanja istih, što je od krucijalnog značaja za sprovodjenje kvalitetnih dijaliza. Odeljenje takodje saradjuje sa ostalim dijaliznim centrima u Vojvodini i Srbiji, kao i sa nefrološkom službom Vojne bolnice u Petrovaradinu i Instituta za zaštitu dece i omladine Vojvodine. Uz svesrdnu pomoć kolega sa Klinike za infektivne bolesti UKCV, sprovedena je terapija bolesnika sa Hepatitisom C, te trenutno na našem Odeljenju za dijalizu nema bolesnika sa aktivnim Hepatitisom C.

Na Klinici za nefrologiju posebno mesto zauzima peritoneumska dijaliza kao modalite lećenja kućnom dijalizom. Plasiranje katetera za peritoneumsku dijalizu se sprovodi hospitalno, od strane abdominalnog hirurga. Nakon adekvatne obuke od strane osoblja Klinike, pacijenti na ovom modalitetu dijalize sprovode dijalizne izmene u kućnim uslovima. Pacijenti se redovno ambulantno kontrolišu, uz korigovanje dijalizne preskripcije i ostale terapije, u zavisnosti od kontrolnih nalaza. S obzirom da pacijenti samostalno sprovode dijalizne izmene, potrebna je izrazita posvećenost i stalna pristupačnost lekara i medicinskog osoblja kako dijalizne procedure bile sprovedene adekvatno.

Kao i do sada, UKC Vojvodine će se i u budućnosti truditi da bolesnicima koji imaju potrebu za dijalizom, pruži kvalitetnu uslugu dijalizne procedure, prilagodjenu potrebama bolesnika.

Deo osoblja Odeljenja ispred zgrade novih prostorija na dan preseljenja 03.07.2023.

Stara zgrada Odeljenja za dijalizu u okviru UKC Vojvodine

Prostorija Odeljenja za dijalizu u Urgentnom centru

Jedna od sala za dijaliziranje pacijentat u Bolnici na Mišeluku UKCV

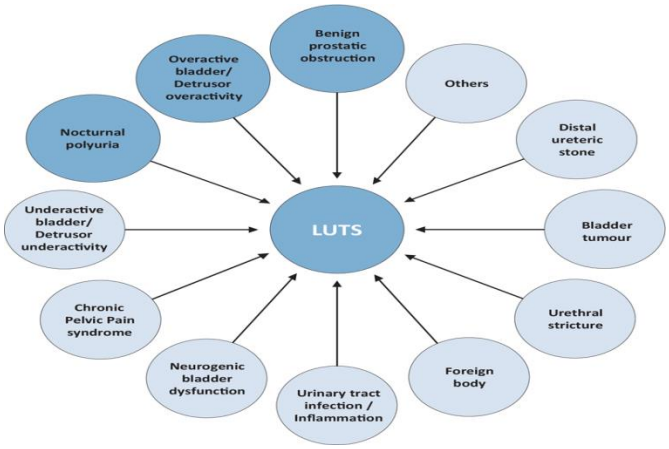
AKTUELNOSTI U KOMBINOVANOJ TERAPIJI SIMPTOMA DONjEG URINARNOG TRAKTA UZROKOVANOG BENIGNOM PROSTATIČNOM OPSTRUKCIJOM

Mladen Popov
Klinika za urologiju,Univerzitetskog Kliničkog centra Vojvodine

Poslednjih godina pojam simptomi donjeg urinarnog trakta (eng. lower urinary tract symptoms - LUTS) predstavlja jedan od glavnih fokusa u urologiji. Navedeni pojam predstavlja heterogenu grupu oboljenja čija klinička slika se međusobno poklapa i ispoljava na sličan način. Oko 30% muškaraca starijih od 65 godina ima LUTS različitog intenziteta [1-3]. Prevalenca i intenzitet LUTS su u korelaciji sa starenjem [1,2]. Kod polovine muškaraca sa uvećanjem prostate istovremeno je prisutno postojanje hiperaktivnog detrusora mokraćne bešike. Većina osoba starijih od 65 godina ima blage simptome koje dobro podnose i ne obraćaju se po lekarsku pomoć [3-5].

Simptomi donjeg urinarnog trakta se dele na iritabilne (urgentno mokrenje, učestalo mokrenje, nokturija, urinarna inkontinencija) i opstruktivne simptome (usporen i/ili isprekidan mlaz urina, terminalno kapljanje urina, čekanje na započinjanje mokrenja) [6]. Značajno utiču na kvalitet života i doprinose povećanju troškova lečenja [7,8]. Prevalenca LUTS se kontinuirano povećava usled starenja populacije. Dinamika pogoršavanja LUTS je vrlo varijabilna [8]. Simptomi donjeg urinarnog trakta se tradicionalno vezuju za subvezikalnu osptrukciju koja je najčešće uzrokovana benignim uvećanjem prostate [6,9].

Ranije rasprostranjen pojam benigne prostatične hiperplazije (BHP) je danas zamenjen pojmom benigne prostatične opstrukcije (BPO) i predstavlja jedan od najčešćih uzroka LUTS u muškoj populaciji. Međutim sve veći broj studija ukazuju da LUTS u velikom broju slučajeva nije uzrokovan prostatom [2,10] već različitim poremećajima mokraćne bešike kao što su hiperaktivnost detrusora (eng. detrusor overactivity/OAB) i hipokontraktilnost detrusora (eng. detrusor underactivity/underactive bladder) kao i strukturne i funkcionalne abnormalnosti uretre i okolnih tkiva [10]. Uzork su i stanja koja nisu primarno urološka a koja se manifestuju urinarnim simptomima kao što je nokturija kod kardivaskularnih pacijenata [2].



Slika 1. Ilustracija potencijalnih uzroka simptoma donjeg urinarnog trakta. Ilustracija je preuzeta sa sajta Evropske asocijacije urologa.

Uzimajući u obzir sve faktori koji dovode do LUTS sve je veće interesovanje za kombinovanje postojećih medikamentoznih opcija lečenja. Medikamentozna monoterapija LUTS se i dalje zasniva na upotrebi četiri osnovne grupe lekova. Alfa blokeri su tradicionalno prva linija lečenja simptoma BPH/LUTS. Ova grupa lekova obuhvata: alfuzosin, doksazosin, silodosin, tamsulosin, terazosin. Druga linija lečenja su inhibitori 5-alfa redukataze (5-ARI) se koriste za lečenje LUTS koji je uzrokovan benignim uvećanjem prostate. Glavni predstavnici su dutasterid i finasterid. Antimuskarinici (blokatori muskarinskih receptora) se primarno koriste za lečenje hiperaktivnog detrusora mokraćne bešike (overactive bladder - OAB) kao i drugih iritabilnih simptoma. Predstavnici su: oxybutynin, propiverine, solifenacin i tolteroidine. Inhibitori 5-fosfodiesteraze (PDE5I) se koriste za lečenje simptoma BHP sa ili bez postojanja erektilne disfunkcije. Jedini lek iz ove grupe koji je licenciran za ovu indikaciju je tadalafil.

VRSTE KOMBINOVANE MEDIKAMENTOZNE TERAPIJE LUTS-a:

1. Blokator α1-adrenergičkog receptora + inhibitor 5-alfa reduktaze
2. Blokator α1-adrenergičkog receptora + blokator muskarinskih receptora
3. Blokator α1-adrenergičkog receptora + inhibitor 5-fosfodiesteraze
4. Inhibitor 5-alfa reduktaze + inhibitor 5-fosfodiesteraze
5. Inhibitora 5-alfa reduktaze + blokator muskarinskih receptora
6. Blokator α1-adrenergičkog receptora + β3 agonista (mirabegron)

1. Blokator α1-adrenergičkog receptora + inhibitor 5-alfa reduktaze

Najčešća forma kombinovane terapije LUTS kod muškaraca je kombinacija inhibitora 5-alfa reduktaze sa antagonistima alfa adrenergičnih receptora. α1-blokeri ispoljavaju klinički efekat kroz nekoliko sati odnosno dana dok je inhibitorima 5 alfa reduktaze potrebno više meseci da bi ispoljili klinički efekat u vidu usporavanja rasta prostate. Oba kombinacija lekova je najviše ispitivana kombinovana medikamentozna terapija u kliničkim studijama. Dosadašnja istraživanja su ispitivala kombinacije finasterida sa alfuzosinom, terazosinom i doxazosinom, kao i kombinaciju dutasterida sa tamsulozinom. Inicijalne studije koje su ispitivale efikasnost i bezbednost ove terapije su: *The Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) study; The Alfuzosin Finasteride (ALFIN) study i The Veterans Affairs Cooperative (VA-COOP) study* [11-13]. Sve navedene kliničke studije su utvrdile postojanje značajnog unapređenja vrednosti internacionalnih upitnika simptoma mokrenja (American Urological Association symptom score - AUA-SS i International prostate symptome score- IPSS) u grupi ispitanika koji su na kombinovanoj terapiji u odnosu na inicijalne vrednosti i u odnosu na ispitanike koji su na monoterapiji sa inhibitorima 5-alfa reduktaze.

Današnji vodiči dobre kliničke prakse se baziraju na nekoliko višegodišnjih prosepektivnih studija. Prva od njih je *The Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) study* koja je ispitivala dugotrajan efekat placeba, monoterapije sa doksazosinom (u početnoj dozi od 1mg dnevno tokom prve nedelje terapije, uz povećanje na 4 do 8 mg dnevno), monoterapije sa 5 mg finasterida jedanput dnevno i kombinovane terapije sa finasteridom i doksazosinom [14]. Istraživanje je obuhvatilo 3047 pacijentata sa simptomima kliničke progresije BHP. Prosečna dužina praćenja pacijenata je bila 4,5 godine. Rizik kliničke

progresije bolesti je značajno smanjen dugotrajnom monoterapijom doksazosin (-39%) i finasteridom (-34%) u poređenju sa placebom, dok je najznačjnije smanjen u populaciji pacijenata koji su bili na kombinovanoj terapiji. Od neželjenih efekata u grupi pacijenta na monoterapiji doksazosinom najčešće je registrovana vrtoglavica i posturalna hipotenzija. U grupi ispitanika na monoterapiji finasteridom glavni neželjeni efekti su: erektilna disfunkcija, smanjenje libida i abdnormalna ejakulacija. U grupi pacijenata na kombinovanoj terapiji glavni neželjeni efekti su slični neželjenim efektima koji su se javljali u grupama sa monoterapijom.

The Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study je ispitivala efikasnost i sigurnost kombinoane terapije dutasterid/tamsulozin u odnosu na monoterapiju dutasteridom u dozi od 0,5mg ili monoterapiju tamsulozinom u dozi od 0,4 mg [16]. Studija je obuhvatila 4844 pacijenta koji su praćeni tokom 4 kalendarske godine. Utvrđena je superiornost kombinovane terapije u odnosu na monoterapiju u pogledu smanjenja rizika za nastanak kompletne retencije urina (-68%), potrebe za operativnim lečenje BPO (-71%) i smanjenje intenziteta simptoma (-41%).

CONDUCT studija je ispitivala efikasnost prve linije terapije subvezikalne prostatične opstrukcije fiksnom kombinacijom 0,5 mg dutasterida i 0,4 mg tamsulozina u odnosu na praćenje simptoma bez medikamentozne terapije i uvođenje terapije sa 0,4 mg tamsulozina ukoliko nije došlo do poboljšanja simptoma [17]. Promena vrednosti IPSS nakon 24 meseca praćena je bila značajno veća u grupi pacijenata na kombinovanoj terapiji (−5.4 vs. −3.6 boda), uz značajno smanjila rizik progresije BHP (-43.1%). Najčešći neželjeni efekti kod pacijenata na kombinovanoj terapiji i monoterapiji tamsulozinom su erektilna disfunkcija (8% i 5%) i retrogradna ejakulacija (0% i 4%).

Podaci iz *MTOPS* i *CombAT* studija su pokazali da je kombinovana terapija superiornija u odnosu monoterapiju u pogledu lečenje simptoma, povećanje maksimalnog protoka urina, smanjenja rizika za nastanak urinarne retencije i potrebe za operativnim lečenjem [16]. Smanjenje rizika progresije subveziklane opstrukcije uzrokovane BHP kod učesnika *MTOPS, CombAT* i *CONDUCT* studije je posledica dugotrajnog efekta inhibitora 5-alfa redukateze na usporavanje rasta prostate [14-17]. Neželjeni efekti koji su se javili u sve tri studije su tipični neželjenim efektima terapije α1-blokerom i 5-ARI. Učestalost neželjenih efekata je veća kod pacijenata na kombinovanoj terapiji. Kod osoba na kombinovanoj terapiji rizik od pojave erektilne disfunkcije je tri puta veći u odnosu na osobe koje su na monoterapiji.

Prema aktuelnom vodiču Evropske asocijacije urologa i Američke urološke asocijacije kombinovana terapija blokatorima α1-adrenergičkih receptora i inhibitor 5- alfa reduktaze je primarno namenjena pacijentima sa umerenim ili izraženim simptomima LUTS-a (IPSS>7 ili AUA-SS >8) kao i pacijentima koji su u većem riziku za progresiju bolesti (veći volumen prostate, viši nivo vrednosti PSA (>1.4 ng/ml), veća koncentracija PSA, starija životna dob, veći volume rezidualnog urina i niža vrednost maksimalnog protoka urina na urofloumetriji). Ovu vrstu kombinovane terapije je neophodno sprovoditi duže od 12 meseci uz eventualni prekid terapije α1-blokerom nakon 6 meseci kod pacijenata sa umerenim simptomima LUTS-a. Rezultati *MTOPS, CombAT* i *CONDUCT* studije su utvrdili da nakon inicijalne kombinovane terapije α-bloker može da se ukine kada se uspostavi maksimalni efekat 5-ARI, što se uglavnom postiže nakon 6–12 meseci kombinovane terapije [14-17]. Optimalno vreme prekida terapije sa alfa blokatorom nije utvrđeno [16-20]. Raniji prekid terapije alfa blokatorom odgovara

pacijentima koji imaju umerene simptome LUTS dok kod pacijenata koji imaju izražene simptome LUTS nakon ukidananja alfa blokera često dolazi do pogoršavanja simptoma [16-21].

2. Blokator α1-adrenergičkog receptora + blokator muskarinskih receptora

Druga po učestalosti vrsta kombinovane terapije u svakodnevnoj kliničkoj praksi je kombinacija α1-blokera sa blokatorima muskarinskih receptora. Dosadašnje studije su ispitivale kombinovanu terapiju tamsulozina sa solifenacinom, propiverinom, oksibutininom, tolterodinom i propiverinom. Sve moguće kombinacije lekova nisu ispitane u relevantnim studijama. *EPIC* studija je jedna od većih populacionih studija koje su ispitivale prevalencu simptoma donjeg urinarnog trakta i hiperaktivnog detrusora mokraćne bešike [22].

Kombinancija blokatora alfa 1 adrenergičkih receptora i blokatora muskarinskih receptora je efikasnija, u odnosu na monoterapiju alfa 1 blokerima ili placebo, u redukciji urgentnih poziva na mokrenje, učestalosti mokrenja, urinarne inkontinencije i nokturije. Dovodi do redukciju vrednosti IPSS i poboljšanje vrednosti maksimalnog protoka urina [23-24]. Efikasnost ove terapije je naizraženija kod pacijenata koji imaju umerene ili izražene simptome LUTS i prostatu veličine do 30 ml [23]. Kod pacijenata sa umerenim/izraženim ostruktivnim i iritativnim simptomima kod kojih je rezidualni urin do 150 ml dovodi do poboljšanja kvaliteta života u odnosu na placebo ili α1-bloker monoterapiju [25].

Pang i saradnici su sproveli metaanalizu 23 studije koje su obuhvatile ukupno 6285 pacijenata [26]. Utvrđeno je da kombinovana terapija alfa blokera i antiholinergika je povezana sa malim efektom na vrednost IPSS u odnosu na placebo i monoterapije ali je povezana sa poboljšanjem kvaliteta života. Kombinovana terapija je povezana sa većim stepenom neželjenih efekata u odnosu na placebo ali ne i u odnosu na monoterapiju sa alfa blokerom ili antiholinergikom. Najčešći neželjeni efekti su smanjena vlažnost usne duplje i retrogradna ejakulacija. Povremeno se javlja i povećanje vrednosti rezidualnog urina koje obično nije klinički značajno. Tokom godinu dana kontinuirane kombinovane terapije rizik od nastanka kompletne urinarne retencije je nizak [25,27]. U kombinaciji sa α1-blokerima antimuskarinici ne izazivaju evidentno smanjenje maksimalnog protoka urina kod muškaraca sa simptomima OAB [23,28]. Kaplan i saradnici su ispitivali sigurnost terapije solofenacinom (6 mg ili 9 mg) sa tamsulozinom u pogledu vrednosti maksimalnog pritiska detrusora mokraćne bešike i maksimalnog protoka urina kod muškaraca sa simptomima donjeg urinarnog trakta i subvezikalne opstrukcije u odnosu na placebo [29]. Utvrđeno je da kombinovana terapija dovodi do porasta brzine maksimalnog protoka urina.

Kombinacija α1-blokera i blokatora muskarinskog receptora se predlaže pacijentima sa umerenim ili izraženim simptomima LUTS-a ukoliko smanjenje intenziteta iritativnih simptoma nije moguće monoterapijom, pri čemu rezidualni urin ne treba da bude veći od 150 ml. Kombinovana terapija sa α-blokerom i antimuskarinikom je pokazala značajnije poboljšanje u odnosu na monoterapiju, posebno u pogledu smanjenje iritativnih simptoma.

Prospektivna *TIMES* studija je tokom 12 nedelja poredila efikasnost terapije placebom, monioterapiju tolteridonom u dozi od 4 mg dnevno, monoterapije tamsulozinom u dozi od 0,4 mg

dnevno i kombinovane terapije tolterodin 4mg/ tamsulosin 0,4mg. Istraživanje je obuhvatilo 879 muških pacijenata sa OAB i BPH. U grupi ispitanika na kombinovanoj terapiji 80% je imalo kliničko poboljšanje LUTS u odnosu na 62% pacijenata koji su primili placebo, 71% na terapiji tamsulozinom i 65% na monoterapiji tolterodinom. Incidenca kompletne urinarne retencije je iznosila 0.4% u grupi na kombinovanoj terapiji, u grupi sa tolterodinom 0.4%, i 0% u ostale dve grupe. Kaplan i saradnici su istraživali efikasnost i sigurnost kombinovane terapije sa solifenacin/tamsulozinom (6mg i 9mg solidenacina sa 0,4mg tamsulozina). Rezultati ovog istraživanja su slični kao i rezultati prethodnog. Do sličnih zaključaka se došlo i nakon završetka *NEPTUNE* studije sa 1334 ispitanika. Glavni nedostatak kliničkih studija koje su ispitivale efikasnost kombinovane terapije alfa blokera i blokatora muskarinskih receptora je kratak period trajanja koji uznosi do 12 nedelja.

Antimuskarinici i dalje predstavljaju prva linija terapije pacijenata koji imaju umerene ili izražene iritativne simptome i OAB, a dodavanje u terapiju α-blokera može dalje da poboljša iritativne i opstruktivne simptome kod muškaraca koji nemaju zadovoljavajuć odgovor na monoterapiju blokatorima muskarinskih receptora. Kod ove vrste kombinovane terapije poboljšanje se najčešće javlja tokom 8 do 12 nedelja kontinuirane terapije.

3. Blokator α1-adrenergičkog receptora + inhibitor 5-fosfodiesteraze

The Multinational Survey of the Aging Male-7 je utvrdilo da kod muškaraca starosti ≥50 godina, 43% ima blage LUTS, 65.8% umerene LUTS, i 82.5% sa izraženim LUTS, istovremeno pate od erektilne disfunkcije [30]. Ovo istraživanje je takođe utvrdilo da je seksualna aktivnost i dalje prisutna kod većine muškaraca starosti ≥50 godina i da predstavlja veoma značajnu komponentu koja utiče na kvalitet života. Tako da je akcenat stavljen na istovremeno ispitivanje i lečenje erektilnih tegoba kod pacijenata sa LUTS. Posmatrajući istovremeno oba problema akcenta može da se stavi na upotrebu PDE5I za istovremeno lečenje oba stanja. Tri glavna leka iz grupe PDE5I koji se koriste za lečenje erektile disfunkcije su: tadalafil, sildenafil i vardenafil. Tačan mehanizam koji poboljšava kliničku sliku pri dvojnoj terapiji nije još uvek razjašnjen. I α-blokeri i PDE5I imaju vazodilatatorni efekat. Inhibitori 5-fosfodiesteraze poboljšavaju LUTS povećanom oksigenacijom tkiva, boljom prokrvljenošću tkiva, smanjenjem intraprostatične inflamacije i smanjenjem tonusa glatkih mišića [31-34]. PDE5 se nalaze ne samo u korpus kavernozumu penisa već i u muškoj mokraćnoj bešici, uretri i prostati [35,36].

LUTS uzrokovan benignim uvećanjem prostate (BPH) se smatra nezavisnim faktorom za razvoj ED, što za posledicu ima dodatno pogoršanje kvailteta života pacijenata. Medikamentozna terapija LUTS može da utiče na seksualnu funkciju kao što je pojava neželjenih efekata terapije – erektilna disfunkcija, smanjenje ili gubitak libida, ED. Ovo je prijavljeno kod pacijenata koji koriste alfa blokere i inhibotire 5 alfa reduktaze, posebno ukoliko istovremeno koriste kombinovanu terapiju ovim lekovima [37-39]. Trenutno je jedina kombinacija PDE5I i AB koja je odobrena od strane američke agencije za hranu i lekove kombinacija tadalafila i tamsulosina [40]. McVary i saradnici su 2007. godine objavili prvu randomizovanu kliničku studiju o korišćenju tadalafila u lečenju LUTS uzrokovanog BHP [41]. LUTS je značajno poboljšan kod pacijenata koji su primali tadalafil tokom 6 (− 2.8 vs − 1.2 IPSS bodova) i 12 nedelja (− 3.8 vs − 1.7). Značajno su poboljšani i iritativni i opstruktivni IPSS podbodovi dok su vrednosti urofloumetrije ostali nepromenjeni u obe grupe.

Tadalafil je takođe poboljšao vrednost the International Index of Erectile Function (IIEF-EF) kod 156 seksualno aktivnih pacijenata koji su se žalili na postojanje erektilne disfunkcije. Oelke i saradnici su utvrdili značajno poboljšanje vrednosti IPSS i maksimalnog protoka urina nakon 12 nedelja terapije tadalafilom i tamsulozinom u odnosu na placebo [42]. U pogledu erektilne funkcije terapija sa tadalafilom je pokazala značajno poboljšanje [43].

Od 2011. godine tadalafil u dnevnoj dozi od 5 mg je registrovan za lečenje BHP kod muškaraca sa ili bez erektilne disfunkcije. Studije preseka koje su ispitivale sigurnost kombinovane terapije PDE5I/α-blokera su utvrdile nizak stepen pojave neželjenih efekata pre sveag u pogledu nastanka vrtoglavice i hipotenzije kod pacijenata na kombinovanoj terapiji PDE5I i sekeltivnih blokatora alfa adrenergičkih receptora. Od lekova je najviše ispitivana kombinacija tamsulozina sa tadalafilom [44-46]. Od ostalih lekova ispitivana je kombinacija sildenafila (25mg) sa alfuzosin (10mg) [47], sildenafil citrata 25mg sa tamsulozin 0.4mg i kombinovana terapija tamsulozina 0,4mg sa varednafilom (10 mg) [48]. Dobijeni podaci ukazuju na poboljšanje vrednosti IPSS, IIEF, maksimalnog protoka urina i smanjene volumena rezidualnog urina u odnosu na monoterapiju [49].

4. Inhibitor 5-alfa reduktaze + inhibitor 5-fosfodiesteraze

Kombinacija PDE5I sa 5-ARI brže dovodi do smanjenja intenziteta LUTS u odnosu na monoterapiju sa 5-ARI i smanjuje neželjene efekte na seksualnu funkciju pri monoterapiji sa 5-ARI, kao što su erektilna disfunkcija, smanjene ili gubitak libida, izostanak ejakulacije. Navedena kombinacija lekova nije značajnije ispitivana u multicentričnim kliničkim studijama. U jednom od istraživanja ispitivan je efekat terapije sa 5 mg tadalafila i 5 mg finasterida. Obuhvaćeno je 345 pacijenata koji ranije nisu bili na terapiji sa inhibitorima 5-alfa reduktaze kod kojih je vrednost IPSS≥13 i koji imaju LUTS uzrokovan BPH. Volumen prostate ispitanika je iznosio ≥30ml. Deo ispitanika je lečen sa placebo/finasterid a deo sa tadalafil/finasterid tokom 26 nedelja [50]. Kombinovana terapija sa tadalafil/finasteridom se pokazala efikasnijom u odnosu na terapiju sa placebo/finasteridom u pogledu vrednosti IPSS ali je bila bez promene u pogledu erektilne funkcije. Manje pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju su prijavili smanjenje libida ili pojavu erektilne disfunkcije u poređenju sa placebo/finasteride grupom. Prema aktuelnim podacima ova kombinacija je namenjena pacijentima sa umerenim simptomima donjeg urinarnog trakta kod kojih postoji rizik od progresije BHP a koji žele da sačuvaju ili poboljšaju seksualnu funkciju. Neophodan je veći broj multicentričnih kliničkih studija u trajanju dužem od 12 meseci, sa većom populacijom ispitanika kako bi se tačnije utvrdila efikasnost i sigurnost kombinovane terapije inhibitora 5-alfa reduktaze i inhibitora 5-fosfodiesteraze.

5. Kombinacija inhibitora 5-alfa reduktaze sa blokatorima muskarinskih receptora

Nekoliko studija je pokazalo efikasnost i sigurnost ove terapije kod pacijenata koji istovremeno imaju OAB i BPO. Najveća efikasnost je kod pacijenata sa volumenom prostate manjim od 30 ml [50]. Kosilov i saradnici su ispitivali efekasnost kombinovane terapije dutasterida i solifenacina kod pacijenata sa izraženim simptomima donjeg urinarnog trakta i nisu utvrdili poboljšanje erektilne funkcije ali se javilo pogoršanje ejakulatorne funkcije. Međutim ova vrsta kombinovane terapije

je dovela do poboljšanja kvaliteta mokrenja i smanjenja dizuričnih tegoba [51]. Potrebne su dalje randomizovane multicentrične kliničke studije o ovoj vrsti kombinovane terapije.

6. Blokator α1-adrenergičkog receptora + β3 agonista

β3 agonisti stimulišu β3 adrenoresceptore koji se nalaze u detrusornom mišiću mokraćne bešike dovodeći do povećanja relaksacije mokraćne bešike tokom faze punjenja, odnosno povećanja kapacitet mokraćne bešike bez smanjenja kontraktilnosti detrusornog mišića. Prvi registrovani lek iz ove grupe je mirabegron u dozi od 25 i 50 mg. Terapija ovim lekom dovodi do ublažavanja urinarne inkontinencije i učestalosti mokrenja [52]. Kaplan i saradnici su ispitivali efekat kombinovane terapije 0,4 mg tamsulozina i 25mg mirabegrona čija doza je nakon 4 nedelje povećana na 50 mg. Obuhvaćeno je 676 muškaraca sa BHP kod kojih su dominirali simptomi hiperaktivne mokraćne bešike. Kombinovana terapija tamsulozinom i mirabegronom se pokazala superiornije u odnosu na terapiju tamsulozinom/placebom u pogledu smanjenja broja mikturacija, učestalosti urgentnih poziva na mokrenje i povećanja količine izmokrenog urina po jednom aktu mokrenja. Vrednost maksimalnog protoka urina i veličina rezidualnog urina nije bila statistički značajno različita između ispitivanih grupa dok je učestalost urinarne retencije bila veća u grupi pacijenata na terapiji mirabegronom [53]. Potrebne su dodatne randomizovane multicentrične kliničke studije na većem broju ispitanika pre uvođenja ove vrste kombinovane terapije u širu kliničku praksu.

Literatura

1. Martin, S.A., et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. World J Urol, 2011. 29: 179.
2. Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS., C. Chapple & P. Abrams, Editors. 2013.
3. Agarwal, A., et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. Eur Urol, 2014. 65: 1211.
4. De Ridder, D., et al. Urgency and other lower urinary tract symptoms in men aged >/= 40 years: a Belgian epidemiological survey using the ICIQ-MLUTS questionnaire. Int J Clin Pract, 2015. 69: 358.
5. Kogan, M.I., et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. Curr Med Res Opin, 2014. 30: 2119.
6. Abrams, P., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 167.
7. Martin, S.A., et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. World J Urol, 2011. 29: 179.
8. Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS., C. Chapple & P. Abrams, Editors. 2013.

9. Kupelian, V., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Arch Intern Med, 2006. 166: 2381.
10. Chapple, C.R., et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. Eur Urol, 2008. 54: 563.
11. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology. 2003 Jan;61(1):119-26.
12. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Geffriaud-Ricouard C. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. Eur Urol. 1998 Sep;34(3):169-75.
13. Carey JS, Cukingnan RA, Groner GF. Veterans Administration cooperative study of surgery for coronary arterial occlusive disease: view from a noncooperating hospital. Circulation. 1979 Aug;60(2 Pt 2):30-3.
14. Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM, McConnell JD, Bain RP, et al. Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. Control Clin Trials. 2003 Apr;24(2):224-43.
15. McConnell, J.D., et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med, 2003. 349: 2387.
16. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):123-31.
17. Roehrborn C., Oyarzabal Perez I., Roos E., Calomfirescu N., Brotherton B., Wang F., et al. (2015) Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart(®)) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int 116: 450–459.
18. Barkin, J., et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol, 2003. 44: 461.
19. Nickel, J.C., et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. Can Urol Assoc J, 2008. 2:16.
20. McConnell D, C.G. Roehrborn CG, O.M. Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination

therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med, 349 (2003), pp. 2387- 2398.

21. Lusty A, Siemens DR, Tohidi M, Whitehead M, Tranmer J, Nickel JC. Cardiac Failure Associated with Medical Therapy of Benign Prostatic Hyperplasia: A Population Based Study. J Urol. 2021 May;205(5):1430-1437.
22. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol. 2006 Dec;50(6):1306-14; discussion 1314-5.
23. Van Kerrebroeck, P., et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. Eur Urol, 2013. 64: 1003.
24. Kim, T.H., et al. Comparison of the efficacy and safety of tolterodine 2 mg and 4 mg combined with an alpha-blocker in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder: a randomized controlled trial. BJU Int, 2016. 117: 307.
25. Drake, M.J., et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS: results from the NEPTUNE study. BJU Int, 2015.
26. Pang R, Zhou XY, Wang X, Wang B, Yin XL, Bo H, Jung JH. Anticholinergics combined with alpha-blockers for treating lower urinary tract symptoms related to benign prostatic obstruction. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 10;2(2):CD012336.
27. Athanasopoulos, A., et al. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. Eur Urol, 2011. 60: 94.
28. Gong, M., et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. Curr Med Res Opin, 2015. 31: 1781.
29. Kaplan, S.A., et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. Eur Urol, 2013. 63: 158.
30. R. Rosen, J. Altwein, P. Boyle, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol, 44 (2003), pp. 637-649.
31. Giuliano F, Uckert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2013;63(3):506–516. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.006.
32. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M, Vignozzi L, Carini M, Vannelli GB, Maggi M. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. J Sex Med. 2011;8(10):2746–2760.
33. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Morelli A, Maneschi E, Comeglio P, Santi R, Filippi S,

Sebastianelli A, Nesi G, Serni S, Carini M, Maggi M. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. Prostate. 2013;73(13):1391–1402.
34. Morelli A, Comeglio P, Filippi S, Sarchielli E, Vignozzi L, Maneschi E, Cellai I, Gacci M, Lenzi A, Vannelli GB, Maggi M. Mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibition in metabolic syndrome-associated prostate alterations: an experimental study in the rabbit. Prostate. 2013;73(4):428–441.
35. Filippi S, Morelli A, Sandner P, Fibbi B, Mancina R, et al. Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. Endocrinology. 2007;148(3):1019–1029.
36. Morelli A, Filippi S, Sandner P, Fibbi B, Chavalmane AK, Silvestrini E, et al. Vardenafil modulates bladder contractility through cGMP-mediated inhibition of RhoA/Rho kinase signaling pathway in spontaneously hypertensive rats. J Sex Med. 2009;6(6):1594–1608.
37. Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, et al. Management of non-neurogenic male LUTS. In: EAU Guidelines 2020. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2020. Available from: https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/.
38. Mirone V, Sessa A, Giuliano F, Berges R, Kirby M, Moncada I. Current benign prostatic hyperplasia treatment: impact on sexual function and management of related sexual adverse events. Int J Clin Pract. 2011;65(9):1005–1013.
39. Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L, Filippi S, Chavalmane A, De Vita G, et al. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. J Sex Med. 2010;7(1 Pt 1):59–69.
40. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2012;61(5):994–1003.
41. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2007;177(4):1401–1407.
42. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. Eur Urol. 2012 May;61(5):917-25.
43. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, Wong DG, Secrest RJ. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Sex Med. 2012 Jan;9(1):271-81.
44. Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, Rey H. Comparative efficacy assessment of

tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. J Sex Med. 2008 Sep;5(9):2170-8.

45. Regadas RP, Reges R, Cerqueira JB, Sucupira DG, Josino IR, Nogueira EA, Jamacaru FV, de Moraes MO, Silva LF. Urodynamic effects of the combination of tamsulosin and daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Int Urol Nephrol. 2013 Feb;45(1):39-43.
46. Singh DV, Mete UK, Mandal AK, Singh SK. A comparative randomized prospective study to evaluate efficacy and safety of combination of tamsulosin and tadalafil vs. tamsulosin or tadalafil alone in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. J Sex Med. 2014 Jan;11(1):187-96.
47. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Eur Urol. 2007 Jun;51(6):1717-23.
48. Gacci M, Vittori G, Tosi N, Siena G, Rossetti MA, Lapini A, Vignozzi L, Serni S, Maggi M, Carini M. A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Sex Med. 2012 Jun;9(6):1624-33.
49. Sebastianelli A, Spatafora P, Morselli S, Vignozzi L, Serni S, McVary KT, Kaplan S, Gravas S, Chapple C, Gacci M. Tadalafil Alone or in Combination with Tamsulosin for the Management for LUTS/BPH and ED. Curr Urol Rep. 2020 Oct 27;21(12):56.
50. Casabe A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF, et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol, 191 (2014), pp. 727-733.
51. Kosilov K, Kuzina I, Kuznetsov V, et al. The Risk of Sexual Dysfunction and Effectiveness of Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia With Severe Lower Urinary Tract Dysfunction With Combination of Dutasteride and Solifenacin. J Sex Med 2018;15:1579-1590.
52. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the β3-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. J Urol. 2013;190(4):1320–1327.

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Dr Lada Petrović
Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Univezitetski Klinički Centar Vojvodine Novi Sad

Transplantacija organa, tkiva i ćelija se smatra jednim od glavnih terapijskih uspeha 20. veka, a transplatacija bubrega predstavlja jednu od najčešćih transplantacija organa.

Nakon duže pauze zbog pandemije korona virusom, transplantacije bubrega su ponovo uključene u značajno većem procentu u lečenje terminalnog stadijuma hronične bubrežne slabosti u Kliničkom centru Vojvodine. Naime, u prethodnoj, 2023. godini načinjeno je 19 transplantacija bubrega u našem centru. Od toga 13 transplantacija bubrega je bilo od kadaveričnog davaoca. Na žalost, to je i dalje mali broj u odnosu na aktuelne potrebe odnosno velik broj bolesnika na listi čekanja za transplantaciju bubrega.

Transplantacija je proces uzimanja ćelija, tkiva ili organa, koji se naziva graft, i njihovo prenošenje sa prirodnog mesta na drugo mesto. U slučaju transplantacije bubrega, bubreg se nakon nefrektomije davaoca transplantira u ilijačnu jamu primaoca. Transplantacija bubrega predstavlja najbolji terapijski izbor za lečenje terminalne bubrežne slabosti. Brojne su prednosti ovog terapijskog postupka. Naime, bolesnici u terminalnoj bubrežnoj slabosti kojima je načinjena transplantacija bubrega imaju bolje preživljavanje nego bolesnici koji ostaju na hroničnom programu dijalize. Pored toga, transplantacija povećava kvalitet života bolesnika i smanjuje ekonomski izdatak društva potreban za lečenje bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću. Napomenućemo i da je očekivani životni vek transplantiranog bubrega od živog davaoca veći nego transplantiranog bubrega od preminulog davaoca.

Pre započinjanja pripreme za transplantaciju bubrega, neophodna je detaljna, individualna procena odnosa rizika i koristi ovog terapijskog postupka, uz naravno dobijanje saglasnosti bolesnika za transplantaciju. U idealnom slučaju, priprema počinje u momentu dijagnostikovanja progresivnog bubrežnog oboljenja. Inicijalni razgovor sa bolesnikom obuhvata upoznavanje sa prednostima ovog vida lečenja, ali i iznošenje svih rizika vezanih za veoma složen pre- i posttransplantacioni postupak. Ukoliko bolesnici sa vrednostima jačina glomerularne filtracije (JGF) <30 ml/min imaju pozitivan stav prema transplantaciji bubrega preporučuje se započeti pripremu.

Prema programu pripreme sprovodi se ispitivanje postojanja aktivne infekcije ili maligniteta koji predstavljaju kontraindikaciju za transplantaciju. Vrši se testiranje bolesnike na HIV infekciju, hepatitis B, hepatitis C, Epstein Bar virus, citomegalovirus. Imunogenetska ispitivanja obuhvataju određivanje krvne grupe u ABO sistemu, HLA-A, -B, -DR genotipizaciju (humani leukocitni antigeni klase I i klase II), određivanje antiHLA antitela. Radi se opsežna radiološka dijagnostika koja obuhvata ultrazvučni pregled abdomena, srca, arterija vrata, vertebrobazilarnog sliva i aortoilijanog segmenta, kao i mikciona uretrocistografija, ezofagogastroduodenoskopija, radiografski pregled grudnog koša, pregledi odgovarajućih specijalista iz različitih oblasti- urolog, vaskularni hirurg, kardiolog, pulmolog, neurolog, psiholog, stomatolog, ORL specijalista. Cilj svih ispitivanja je otkrivanje faktora rizika koji predstavljaju relativnu kontraindikaciju jer mogu ugroziti kratko- i dugoročni ishod transplantacije. Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju bubrega su teška srčana ili plućna oboljenja kod kojih nije preporučljiva veća operacija i opšta anestezija, aktivna maligna bolest, aktivna

infekcija, upotreba psihoaktivnih supstanci, teška psihijatrijska oboljenja i demencija, kao i očekivano trajanje života ispod 2 godine. Imunološke kontraindikacije za transplantaciju predstavljaju prisustvo krvnogrupne nepodudarnosti (u nekim centrima se uz složen terapijski postupak radi transplantacija i u ovim slučajevima) ili postojanje antitela protiv humanih leukocitnih antigena klase I ili II sa pozitivnom unakrsnom reakcijom. Ova antitela izazivaju hiperakutno odbacivanje. Postoji više podela transplantacija. U odnosu na davaoca organa razlikuju se transplantacija od živog ili kadaveričnog davaoca bubrega. Transplantacija od živog davaoca se deli na transplantaciju od srodnog ili nesrodnog davaoca. Žive srodne transplantacije imaju veću stopu preživljavanja od kadaveričnih u prvoj godini nakon transplantacije. Kadaverične transplantacije su od moždano mrtvog donora, ali sa funkcionalnom cirkulacijom ili od srčano mrtve osobe. Preminuli donor ne sme imati maligno oboljenje, aktivni virusni hepatitis i HIV infekciju zbog mogućnosti prenošenja na primaoca. Kod živih davalaca bubrega moraju se isključiti stanja koja mogu povećati morbiditet i mortalitet kako davaoca tako i primaoca bubrega nakon postupka transplantacije bubrega. Potrebno je uraditi i selektivnu renalnu arteriografiju davaoca da bi se otkrile eventulane anomalije renalnih arterija koje mogu komplikovati hirurški postupak. U cilju sprečavanja odbacivanja transplantiranog bubrega neophodna je primena imunosupresivne terapije. Ona se deli na indukcionu imunosupresivnu terapiju i terapiju održavanja. Indukciona terapija se sastoji od primene poliklonskih ili monoklonskih antitela, koja mogu biti depleciona i nedepleciona, a najčešće preporučena terapija održavanja je kombinacija kortikosteroida, inhibitora kalcineurina i antimetabolita [1,2,3]

Jedna od najčešćih komplikacija nakon transplantacije bubrega je odbacivanje transplantata. Po toku može biti:perakutno, akcelerirano akutno, akutno i hronično. Adekvatnom pretransplantacionom pripremom otkrivaju se rizici i sprečava razvoj prva dva oblika odbacivanja. Akutno antitelima posredovano odbacivanje se leči metilprednizolonom i antitimocitnim globulinom, kao i plazmaferezom, imunoglobulinima, uz mogućnost primene rituksimaba, bortezomiba i ekulizumaba. Posle godinu dana od transplantacije se može javiti hronično odbacivanje. Dolazi do progresivnog pada funkcije bubrega, u patohistološkom nalazu javlja se intersticijalna fibroza i atrofija tubula. Lečenje obuhvata prelazak sa jednog na drugi imunosupresivni protokol, ali je uspeh ograničen [4,5].

Kao i svaka procedura, i transplantacija bubrega ima i druge komplikacije. One obuhvataju: hirurške komplikacije same procedure, infekcije, malignitete (naročito tumore kože, limfome) i ispoljavanje neželjenih dejstava imunosupresivne terapije. Komplikacije koje nastaju usled upotrebe kotikosteroida su nam već svima dobro poznate, a to su moguća gastrointestinalna krvarenja, novonastali dijabetes mellitus, hipertenzija, osteoporoza. Napomenućemo da simptomi infekcije često budu prikriveni usled upotrebe imunoupresivne terapije. Najčešće infekcije nakon transplantacije jesu urinarne infekcije. Mogu biti povezane sa akutnim odbacivanjem bubrega i lošom funkcijom grafta u ranom posttransplantacionom periodu. Važno je napomenuti da kod ovih bolesnika asimptomatska bakterijurija može progredirati u akutni pijelonefritis i urosepsu. Od hiruških komplikacija mogu se javiti vaskularne komplikacije, opstrukcije uretera grafta, limfocele, hematomi i urinomi [6,7].

Transplantacija bubrega je vid terapije zamene bubrežne funkcije koja mora biti dostupna svim bolesnicima u terminalnom stadijumu hronične

bubrežne slabosti koji mogu biti podvrgnuti velikom operativnom postupku i hroničnoj imunosupresiji, a za koje se procenjuje da će životni vek posle transplantacija biti znatno duži ili bar isti kao na dijalizi. Selekcija i evaluacija kandidata za transplantaciju bubrega je vremenski dugotrajan proces koji zahteva angažovanje i upornost medicinskog osoblja i samih bolesnika. Prvi korak u postupku pripreme čini nefrolog koji dijagnostikuje progresivno bubrežno oboljenje. Edukacija bolesnika je osnovni pokretač njihovog ličnog zalaganja u procesu pripreme i adekvatne saradnje nakon transplantacije

Translantacija bubrega je kompleksna medicinska procedura čiji uspeh zahteva multidisciplinarni pristup. Neophodna je stalna promocija transplantacije organa i ukazivanje na njene prednosti u cilju povećanja broja kadaveričnih davaoca, ali i transplantacija od živog srodnog/nesrodnog davaoca. Na taj način postiće se značajno bolje lečenje bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću, uz poboljšanje njihovog kvaliteta života i socijalne rehabilitacije [8].

Literatura:

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition. 2015; McGraw-Hill Education.
2. Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J. Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension. Second edition. Oxford University Press, 2014.
3. Bašić-Jukić N, Kaštelan Ž i sar. Transplantacija bubrega. Medicinska naklada Zagreb, 2016.
4. Ponticelli C. Medical Complications of Kidney Transplantation. Informa Healtcare. United Kingdom, 2007.
5. Justiz Vaillant AA, Mohseni M. Chronic Transplantation Rejection. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
6. Fiorentino M, Pesce F, Schena A, Simone S, Castellano G, Gesualdo L. Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. J Nephrol. 2019 Oct;32(5):751-761.
7. Coulange C. Traitement chirurgical des collections et des obstructions urinaires en transplantation rénale [Surgical treatment of urinary collections and obstructions in renal transplantation]. J Radiol. 1994 Jan;75(1):45-7.
8. Abramyan S, Hanlon M. Kidney Transplantation. StatPearls Publishing LLC. Treasure Island (FL): 2024 Jan.