

DA LI KOD STARIH TREBA PRIMENJIVATI TERAPIJU STATINIMA?

SHOULD STATIN THERAPY BE USED IN MEDICATION OF ELDERLY PATIENTS?

Nebojša Despotović^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Kliničko odeljenje gerijatrije, Kliničko bolnički centar Zvezdara, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Nebojša Despotović

Kliničko odeljenje gerijatrije, Kliničko bolnički centar Zvezdara, Preševska 31, Beograd, Srbija

nebojsa.despotovic@med.bg.ac.rs

Sažetak:

Velika većina studija o primeni statina kod starih odnosi se na rosuvastatin, atorvastatin. Generalno, kod starih se ne primenjuju najveće doze statina, već umerene za sekundarnu, i manje doze za primarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Jedan od razloga za ovakvu praksu jeste primanje većeg broja lekova za već postojeće hronične bolesti (polifarmacija, komorbiditeti) i strah od interakcija lekova. Kod sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti, primena statina je obavezna, dok se u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti kod starih osoba preporučuju manje doze statina, pre svega rosuvastatina i atorvastatina, kao efikasnijih lekova, sa dužim poluživotom i manjim neželjenim efektima. Princip primene statina u starijoj populaciji odnosio bi se na odluku o početku terapije i vrsti statina, prilagođenoj svakom bolesniku ponaosob, kao i početku sa manjim dozama koje bi se postepeno povećavale.

Ključne reči: statini, kardiovaskularne bolesti, stari

Da li ovo pitanje treba posmatrati kao deo „ejdžizma“, „terapijskog nihilizma“ ili je to pitanje efikasnosti i bezbednosti u primeni statina kod osoba starih 65 ili više godina¹? Sa druge strane, nauka, tj. studije o primeni statina kod rizičnih bolesnika ređe imaju stare bolesnike za ispitanike, tako da

nemamo uvek mogućnosti da odluke donosimo na osnovu jasnih činjenica. I na kraju, ko od starih neće zasigurno imati koristi od tretmana statinima – to su oni stari bolesnici u terminalnom stadijumu različitih bolesti, gde je trajanje života skraćeno (stari koji su na dijalizi). Dakle, iste kategorije bolesnika gde zapravo starost nije u prvom planu. Stoga se mogu zaključiti dve stvari:

1. tretman statinima se planira na duži rok, i
2. tretman statinima kod starih apsolutno ima smisla, ali ima i svojih specifičnosti.

Koji su statini pretežno zastupljeni u primeni kod starih?

Velika većina studija o primeni statina kod starih odnosi se na rosuvastatin, atorvastatin, a u znatno manjoj meri pravastatin i simvastatin. Rosuvastatin je hidrofilni inhibitor HMG-coA reduktaze, sa eliminacijom 90% preko jetre (fecesa) i dugim poluživotom (oko 19 sati). Dug poluživot ima i atorvastatin (14 sati). Koncentracije atorvastatina u plazmi kod zdravih starijih osoba su nešto više u odnosu na mlađe osobe. Rosuvastatin i atorvastatin se ne smeju kombinovati sa drugim statinima i fibratima, a mogu se kombinovati sa ezetimibom. Rosuvastatin, kao i atorvastatin, zbog dugog poluživota, mogu se dati jednom dnevno u bilo koje doba dana. Kao i rosuvastatin, i atorvastatin smanjuje nivo serumskog LDL holesterola, kao i triglicerida, dok povećava nivo serumskog HDL holesterola.

Generalno, kod starih se ne primenjuju najveće doze statina, već umerene za sekundarnu, i manje doze za primarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Jedan od razloga za ovakvu praksu jeste primanje većeg broja lekova za već postojeće hronične bolesti (polifarmacija, komorbiditeti) i strah od interakcija lekova. U takvim slučajevima je često smanjena adherencija za ovu vrstu lekova – npr. stariji bolesnik koji prima oralne antikoagulanse ili insulin jasno će u svojoj glavi dati prioritet ovim lekovima u odnosu na statine, čiji je efekat dalek i gotovo nevidljiv.

Kod starijih osoba, shodno promenama u organizmu, dolazi do sledećih pojava koje mogu uticati na promenenu farmakodinamiku lekova: smanjenje glomerularne filtracije, smanjenje krvnog protoka kroz jetru, smanjenje sintetske funkcije jetre, smanjenje nivoa albumina plazme (određeni lekovi se tako nalaze slobodni u većem procentu u krvi),

smanjenje ukupne mase, odnosno promena ukupnog procenta vode i masti (utiče na distribuciju nekih lekova). Sve ove promene ipak najčešće nisu od presudnog značaja za primenu lekova u starijoj populaciji².

Statini se u odnosu na dozu/efikasnost, mogu podeliti u tri grupe:

1. Statini visokog intenziteta (visoke efikasnosti), sa najmanje 50% smanjenja serumskog nivoa LDL holesterola: atorvastatin 40–80 mg dnevno, rosuvastatin 20–40 mg dnevno;
2. Statini umerenog intenziteta (umerene efikasnosti), sa 30–40% smanjenjem serumskog nivoa LDL holesterola: atorvastatin 10–20 mg dnevno, rosuvastatin 5–10 mg dnevno, pravastatin 40–80 mg dnevno, simvastatin 20–40 mg dnevno;
3. Statine malog intenziteta (male efikasnosti), sa smanjenjem serumskog nivoa LDL holesterola za manje od 30%, pravastatin 10–20 mg dnevno, simvastatin 10 mg dnevno³.

Koje su indikacije za primenu statina kod starih?

1. Primarna prevencija kardiovaskularnih bolesti;
2. Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti;
3. Dijastolni tip srčane insuficijencije (antiinflamatorni efekat, smanjenje CRP);
4. Periferna obliterantna arterijska bolest;
5. Hronična bolest bubrega (preporuka za atorvastatin zbog odsustva potrebe za podešavanjem doze u odnosu na glomerularnu filtraciju)⁴;
6. Prevencija kognitivnih poremećaja (prevencija vaskularne demencije)⁵.

Primarna prevencija kardiovaskularnih bolesti – primena statina kod starih

I kod starih osoba potrebno je istaći značaj zdravog života, fizičke aktivnosti, ali i prestanka/smanjenja navika koje imaju značaj faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (prestanak pušenja, hrana sa manje masti i soli, manji unos alkohola). Sa terapijom statinima počecemo kod rizičnih bolesnika koji imaju očekivano trajanje života 5 ili više godina.

Jasno je pokazano da se smanjenjem povišenog nivoa LDL holesterola u krvi smanjuje prevalenca kardiovaskularnih oboljenja (pre svega koronarnih i cerebrovaskularnih bolesti). Ovaj princip je univerzalan za sve dobne grupe.

Međutim, za visokorizične bolesnike, primena statina predstavlja prvu klasu preporuka.

U ASCOT-LLA studiji gde je 63% ispitanika bilo starije od 60 godina, gde je atorvastatin primenjivan u dozi 10 mg dnevno, pokazano je sifgnifikantno smanjenje pojave nefatalnog infarkta miokarda i fatalne bolesti srca (–36%). U istoj studiji, posle osam godina praćenja, pokazano je smanjenje ukupnog mortaliteta (–14%) i smrtnog ishoda nekardijalnog porekla (–15%)⁶. JUPITER studija sa 5.695 ispitanika starih 70 godina ili više, bez početne bolesti srca, ali sa povišenim serumskim vrednostima visoko osetljivog hsCRP, pokazala je nesignifikantno smanjenje ukupnog mortaliteta u grupi koja je primala rosuvastatin u odnosu na placebo grupu⁷. HOPE-3 studija je kod ispitanika prosečnih godina nešto preko 65, bez početnih kardiovaskularnih bolesti, posle 5,6 godina praćenja, registrovala da je grupa sa rosuvastatinom (10 mg dnevno) u odnosu na placebo grupu imala signifikantno smanjenje kardiovaskularnih smrtnih ishoda, nefatalnog šloga i nefatalnog infarkta miokarda⁸.

Prema studijama JUPITER i HOPE-3, rosuvastatin smanjuje rizik nastanka grupe kardiovaskularnih bolesti – nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog šloga, uz smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta – kod starih 65–70 godina za 49%, dok kod starih preko 70 godina za 26%⁹. Dakle, kod primarne prevencije kardiovaskularnih bolesti, primena statina kod starih bolesnika sa porastom broja godina daje nešto slabiju efikasnost tretmana. U preporukama se retko naglašava da se kod bolesnika starijih od 75 godina primenjuje terapija statinima (britanske NICE i američke AHA/ACC preporuke)^{10, 11}. Posebno u starosnoj grupi bolesnika preko 80 godina nejasno je da li treba primenjivati statine.

Postoje specifičnosti primene statina u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti u starijoj populaciji u nekim podgrupama:

- odrasli (20–75 godina) sa teškom hiperholesterolemijom (LDL holesterol \geq 4,9 mmol/l) – odmah se započinje terapija statinima visokog intenziteta, bez obzira na desetogodišnji rizik od aterosklerotične kardiovaskularne bolesti (ASCVD); cilj je smanjiti LDL holesterol za najmanje 50%; ezetimib se dodaje statinu ako je LDL holesterol \geq 4,9 mmol/l ili postoji manje od 50% smanjenja nivoa LDL holesterola.
- odrasli starosti 40–75 godina sa nivoom LDL holesterola 1,8–4,9 mmol/l – za pacijente s niskim rizikom (< 5%) savetuje se promena životnog stila kako bi smanjili faktore rizika; za pacijente s visokim rizikom (> 20%), terapija statinima koja ima za cilj smanjenje LDL holesterola za najmanje 50%.
- dijabetes melitus kod odraslih – bez obzira na desetogodišnji rizik od ASCVD, odmah se započinje terapija statinima umerenog intenziteta (razumno je započeti lečenje statinima visokog intenziteta ako

pacijent osim dijabetesa ima i druge faktore rizika); cilj je smanjiti LDL holesterola za najmanje 50%.

- odrasli (40–75 godina) sa hroničnom bolešću bubrega – terapija statinima umerenog intenziteta u kombinaciji s ezetimibom može biti korisna kod odraslih sa hroničnom bolešću bubrega koji imaju veći rizik od 7,5% od ASCVD (a ne leče se dijalizom ili transplantacijom bubrega).

Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti – primena statina kod starih

Posle prebolelog koronarnog ili cerebrovaskularnog događaja, primena statina je obavezna, bez obzira na starost bolesnika. Naime, u sekundarnoj prevenciji nema razlike u efikasnosti primene statina bez obzira na dobnu grupu. Terapija statinima visokog intenziteta preporučuje se svim pacijentima sa ASCVD, uključujući akutne koronarne sindrome, infarkt miokarda, stabilnu ili nestabilnu anginu pektoris, ili sa anamnezom koronarne ili druge arterijske revaskularizacije, moždanog udara, prolaznog ishemijskog napada ili bolesti periferne arterije, uključujući aneurizmu aorte, sve aterosklerotskog porekla (Tabela 1)¹¹⁻¹³.

40 mg dnevno) vodi većem stepenu smanjenja LDL holesterola i pokazuje trend smanjenja značajnih kardiovaskularnih događaja i vodi signifikantnom smanjenju ukupnog mortaliteta¹⁵. SPARCL studija na 4.731 ispitanika ≥ 65 godina (u odnosu na mlađe) je pokazala da tretman atorvastatinom smanjuje apsolutni rizik razvoja fatalnog šloga za 1,5%, a nefatalnog šloga za 2,6%¹⁶.

Kako kod starijih od 75 godina?

Ne savetuje se započinjanje tretmana statinima kod pacijenata starijih od 75 godina koji nemaju poznatu vaskularnu bolest ili dijabetes tipa 2; tretman statinima može se započeti ili nastaviti kod svih pacijenata u dobi od 75 do 84 godine sa dijabetesom tipa 2 za prevenciju kardiovaskularnih događaja i smrtnog ishoda; tretman statinima može se započeti ili nastaviti kod pacijenata starosti > 75 godina koji imaju poznatu vaskularnu okluzivnu bolest¹⁷.

AHA/ACC smernice za sekundarnu prevenciju preporučuju upotrebu statina umerenog ili visokog intenziteta kod pacijenata starijih od 75 godina. U studiji Spencer-Bonilla, analizirani su podaci o elektronskim zdravstvenim kartonima odraslih > 75 godina sa ASCVD-om iz velikog zdravstvenog sistema u Severnoj Kaliforniji od 2006. do 2018. Studij-

Tabela 1. O tretmanu statinima starih prema preporukama:

	Evropske preporuke (2019. godina)	Američke preporuke (2018. godina)
Godine života	40–70 godina	≤ 79 godina
Nivo LDL holesterola kada se počinje terapija statinima	Veoma visok: 1,8 mmol/l Visok: 2,6 mmol/l	$\geq 4,9$ mmol/l Odrasli sa dijabetesom
Ciljne vrednosti LDL holesterola	Veoma visok rizik: 1,4 Visok rizik: 1,8 Umereni ili nizak rizik: 2,9	Visok rizik: $\geq 50\%$ sniženja Umereni rizik: 30% sniženja
Posebности u odnosu na stare	– od 65 do 74 godine, prema stepenu rizika – ≥ 75 godina, kod visokog ili veoma visokog rizika, obavezna terapija statinima – terapiju statinima treba započeti manjim dozama u slučaju značajnog oštećenja bubrega ili zbog moguće interakcije sa drugim lekovima; onda se doza povećava do ciljne vrednosti LDL holesterola	– nema značajnih dokaza o efikasnosti terapije statinima za bolesnike starije od 75 godina – statini umerenog intenziteta se preporučuju kod bolesnika > 75 godina sa vrednostima LDL holesterola 1,8–4,9 mmol/l

U PROVE IT-TIMI 22 studiji, kod 730 ispitanika sa prebolelim infarktomiokarda starih 70 ili više godina, postignuta ciljna vrednost LDL holesterola ($< 1,8$ mmol/l) je 8% u apsolutnom, a 40% u relativnom odnosu smanjila rizik od novog događaja (smrtni ishod, infarkt miokarda, nestabilna angina pektoris) (u kontrolnoj grupi mlađih bolesnika ovi procenti su bili 2,3% i 26%)¹⁴. SAGA studija je kod ispitanika starih 66–85 godina pokazala da intenzivna terapija statinima (atorvastatin 80 mg) u odnosu na umerenu (pravastatin

ska kohorta uključivala je 24.651 starijih pacijenta; manje od polovine pacijenata (45%) primilo je preporučenu terapiju statinima po smernicama; pacijenti kojima su prepisani statini većeg intenziteta imali su niže šanse za smrtnost tokom prosečnih 3,8 godina praćenja (HR 0,85; 95% CI 0,80–0,91) u poređenju sa terapijom niskog intenziteta ili bez terapije statinima¹⁸.

Praćenje odgovora na terapiju snižavanja LDL holesterola

Novo izmjereno merenje lipida treba uraditi od 4 do 12 nedelja nakon početka terapije; može se ponoviti svakih 3 do 12 meseci.

Neželjena dejstva statina

Uočene nuspojave uključuju mijalgije, povišenje kreatin kinaze i „transaminitis“. Kada se pojave neželjeni efekti, kliničari bi trebalo da smanje dozu ili učestalost doziranja, propišu alternativni statin ili kombinuju statin sa nestatinskom terapijom.

Mišićni simptomi (bilateralna slabost u proksimalnim delovima ekstremiteta – ramena, kukovi, gornji deo grudnog koša, leđa) su najčešće nuspojave povezane sa statinima. Subjektivna mijalgija se javila kod 1% do 15% učesnika u randomizovanim kontrolisanim studijama, ali kod 5% do 20% pacijenata u opservacijskim studijama. Miopatija je češća kod starijih osoba, pogotovo kod žena. Manifestuje se neobjašnjivom slabošću i porastom kreatin kinaze 10 puta.

Rabdomioliza (rizik nastanka procenjen na 0,01%) je teža forma miopatije, sa skokom kreatin kinaze 40 puta; može voditi mioglobinuriji i akutnom popuštanju bubrega. Miopatija obično započinje nekoliko meseci nakon početka terapije statinima, obično doze visokog intenziteta, a gubi se nakon prekida terapije statinima¹⁹.

Statini neznatno povećavaju rizik od dijabetes melitusa kod pacijenata sa predijabetesom. Međutim, smernice jasno navode da se terapija zbog toga ne sme prekidati, jer su prednosti statina mnogo veće od rizika od dijabetes melitusa³.

U slučaju pojave miopatije, savetuje se kontrola kreatin kinaze. U slučaju skoka kreatin kinaze za 10 puta ili više, savetuje se prekid terapije statinima. Po prestanku miopatije, tretman statinima se može ponovo nastaviti, ali u manjim dozama (isti statin) ili promeniti vrstu statina.

Porast transaminaza nakon tretmana statinima može ukazati na leziju jetre, ali su ozbiljna oštećenja jetre izuzetno retka (0,001%), zapravo jednaka kao kod primene placeba prema rezultatima više studija sa različitim statinima²⁰.

Zaključak

Kod starih bolesnika koji nisu u terminalnom stanju teške bolesti, nisu nemoćni (fragilni) i nisu na dijalizi – potrebno je u slučaju povišenih serumskih vrednosti LDL holesterola primenjivati statine u cilju prevencije kardiovaskularnih bolesti (pre svega infarkta miokarda i cerebrovaskularnih bolesti). Kod sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti, primena statina je obavezna, dok se u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti kod starih osoba preporučuju manje doze statina, pre svega rosuvastatina i atorvastatina, kao efikasnijih lekova, sa dužim poluživotom i manjim neželjenim efektima. Princip primene statina u starijoj populaciji odnosio bi se na odluku o početku terapije i vrsti statina, prilagođenoj svakom bolesniku ponaosob, kao i početku sa manjim dozama koje bi se postepeno povećavale.

Abstract

The vast majority of studies on the use of statins in the elderly population, relate to rosuvastatin, atorvastatin. In general, the elderly do not use the highest doses of statins, but moderate doses for the secondary and lower doses for the primary prevention of cardiovascular diseases. One of the reasons for this practice is receiving a larger number of drugs for already existing chronic diseases (polypharmacy, comorbidities) and fear of drug interactions. In the secondary prevention of cardiovascular diseases, the use of statins is mandatory, while in the primary prevention of cardiovascular diseases in the elderly population, lower doses of statins are recommended, primarily rosuvastatin and atorvastatin, as more effective drugs, with longer half-lives and fewer side effects. The principle of statin use in the elderly population would refer to the decision to start therapy and the type of statin, adapted to each patient individually, as well as the beginning with smaller doses that would gradually increase.

Keywords: statins, cardiovascular diseases, old

Literatura

1. Davidovic MM. Therapeutic ageism. *Eur J Intern Med.* 2006 Jul;17(4):305.
2. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2004 Jun;56(2):163-84.
3. Reiter-Brennan C, Osei AD, Iftekhar Uddin SM, Orimoloye OA, Obisesan OH, Mirbolouk M, et al. ACC/AHA lipid guidelines: Personalized care to prevent cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med.* 2020 Apr;87(4):231-9.
4. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:263-4.
5. Horodinschi RN, Stanescu AMA, Bratu OG, Pantea Stoian A, Radavoi DG, Diaconu CC. Treatment with Statins in Elderly Patients. *Medicina (Kaunas).* 2019 Oct 30;55(11):721.
6. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur Heart J.* 2011 Oct;32(20):2525-32.
7. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010 Apr 20;152(8):488-96.
8. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al; HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2021-31.
9. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. Primary Prevention With Statin Therapy in the Elderly: New Meta-Analyses From the Contemporary JUPITER and HOPE-3 Randomized Trials. *Circulation.* 2017 May 16;135(20):1979-81.
10. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. [(accessed on 15 August 2019)]; Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>.
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:1082-43.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-88.
13. Kim K, Lee SH. Effects of Statins for Primary Prevention in the Elderly: Recent Evidence. *J Lipid Atheroscler.* 2020 Jan;9(1):1-7.
14. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, Cairns R, Kirtane AJ, Wiviott SD, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J.* 2006 Oct;27(19):2310-6.
15. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation.* 2007 Feb 13;115(6):700-7.
16. Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A, Amarencu P, Callahan A, Goldstein LB, et al; SPARCL Investigators. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack. *Neurology.* 2009 Feb 24;72(8):688-94.
17. Marshall B, Bennett N. PURL: How old is too old for statins? *J Fam Pract.* 2020 Jun;69(5):257-9.
18. Spencer-Bonilla G, Chung S, Heidenreich PA, Palaniappan LP, Rodriguez F. Statin use for secondary prevention of cardiovascular disease in the elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(Suppl1):1891.
19. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, et al; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Feb;39(2):e38-e81.
20. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C; TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol.* 2004 Jan 15;93(2):154-8.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 03. 02. 2022.

Prihvaćeno: 12. 04. 2022.

Onlajn: 30. 06. 2022.