

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ПЕРИФЕРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ-АРТЕРИСКА БОЛЕСТ НА ДОЛНИТЕ ЕКСТРЕМИТЕТИ

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при периферна артериска болест-артериска болест на долните екстремитети.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при периферна артериска болест-артериска болест на долните екстремитети е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при периферна артериска болест-артериска болест на долните екстремитети по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2516/1

27 февруари 2015 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

ПЕРИФЕРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ – АРТЕРИСКА БОЛЕСТ НА ДОЛНИТЕ ЕКСТРЕМИТЕТИ

МЗД Упатство
12.09.2012

- Фактори на ризик
- Симптоми
- Дијагностичка стратегија
- Терапевтска стратегија
- Ендоваскуларен третман
- Хирургија
- Антиагрегациона и антикоагулациона терапија по ревакуларизација
- Интермитентна клавдикација – терапевтска стратегија
- Критична исхемија на ногата
- Акутна исхемија на ногата
- Референци
- Алгоритам 1

ФАКТОРИ НА РИЗИК

- Факторите на ризик за периферната артериска болест (ПАБ) се идентични со оние во етиологијата на коронарната артериска болест. Тие ги вклучуваат традиционалните фактори на ризик: пушење, дислипидемија, дијабетес и артериска хипертензија. Специфичните фактори на ризик се позначајни за ПАБ во однос на коронарната.
- Пушењето се јавува како најзначаен фактор на ризик за ПАБ. Скоро сите пациенти со клавдикација се пушачи, а прекилот на пушењето е поврзано со рапиден пад на инциденцата на симптомите.
- Дијабетесот е значаен фактор на ризик за појавата на ПАБ, а особено за напреднатите форми.
- Мноштвото на студии зборуваат за поврзаноста на артериската хипертензија со вредноста на глуждно-надлактиот индекс (АБИ) при дефинирањето на ПАБ, како и со соодветната симптоматологија.
- Вредноста на вкупниот холестерол, ХДЛ-холестеролот, како и нон ХДЛ холестеролот се независно поврзани со појавата на ПАБ.
- Поврзаноста на другите фактори на ризик, како гојноста, употребата на алкохол и плазма хомоцистеинот со ПАБ немаат цврсти докази.
- Последните години одредени студии зборуваат за поврзаноста на инфламаторните и хемостатските фактори, како фибриногенот и Ц -реактивниот протеин со инциденцата и преваленцата на ПАД (иако не се знае дали поврзаноста е причина или ефект).

СИМПТОМИ

- Мноштвото на пациенти се асимптоматски. Истите се градуираат во 1 стадиум по Фонтеновата класификација.
- Најтипичен симптом е интермитентната клавдикација, која се карактеризира со болка во нозете, а се појавува при движење и се зајакнува со зголемувањето на движечката дистанца. Таа исчезнува со одмор. Движечката дистанца поголема од 200 м го карактеризира 2А Фонтеновиот стадиум, а помала од 200 м – 2Б стадиумот. Диференцијална дијагноза се прави во однос на венската болест (болка и во мир, особено навечер, а исчезнува со движење, со невропатијата (нестабилност, болка во напор и мир) и со артритисите (болка која не исчезнува со одмор).

- Во напреднатите стадиуми (Фонтен 3) присутна е болка во мир. Таа е локализирана најчесто во стапалото, каде пациентот чувствува постојан студ. Улкусите и гангрената (Фонтен 4), кои започнуваат во прстите и дисталните делови на екстремитетот, се јавуваат по траума и обично се поврзани со локална инфекција или инфламација. Критичната исхемија на ногата, која има исхемичен карактер, се карактеризира со овие симптоми и знаци.

ДИЈАГНОСТИЧКА СТРАТЕГИЈА

- Физикалниот преглед на екстремитетите е дел од системскиот пристап кон пациентот. Тој опфаќа: мерење притисоци на обете раце, палпација на феморалните, поплитеалните, дорзалните педални и постериорните тибиијални артерии, аускултација на феморалните артерии. Стапалата и потколениците треба да се подвргнат на инспекција, а се бележи: колоритетот, температурата и интегритетот на кожата, вклучувајќи ги постоечките промени на кожата, губитокот на влакнатоста и појавата на улкуси.
- Примарен дијагностички тест е мерењето на глуждно-надлактиот индекс или АБИ (Класа I, Ннд-В). Вредноста под 0,9 ја дефинира ПАБ (со специфичност од 96%). Се користи Доплеров инструмент со сонда 5-10 МХз за мерење на притисокот (обично највисокиот) на постериорната и антериорната тибиијална артерија на секое стапало, а тој притисок се дели со вредноста на надлактиот (брахијалната артерија). Вредноста на индексот над 1,4 исто така ја дефинира ПАД (калцифирани артерии, особено кај дијабетес). Во овој случај се употребува мерење на прстено-надлактиот индекс (Класа I, Ннд -В), анализа на Доплерови спектрални бранови и мерење на сегментни притисоци. Вредностите на АБИ од 0,7 до 0,5 дефинираат средно-тежок облик на исхемија, а оние под 0,5 дефинираат тешка исхемија.
- Мерењето на глуждно-надлактиот индекс по оптоварување (со тестови на оптоварување: лента или велосипед) има дијагностичко значење кај пациенти со уредни индекси во мир и типични или атипични симптоми (класа IIa, Ннд-В). Ехо Колор Доплер сонографијата има, пак, значење во потврдувањето на дијагнозата и дефинирање на стенозата и лезијата, следење по ангиопластика и стентирање или, пак, следење на графтови (класа I, Ннд-В).
- Ангиографијата, како златен стандард, ангиографијата со компјутеризирана томографија (КТА) или, пак, ангиографијата со магнетна резонанца (МРА), се индицирани заради локализација на лезиите на ПАД при разгледување на реваскуларизацијата како опција (класа I, Ннд-А). Резултатите од студиите на визуелизација се земаат предвид заедно со функционалните тестови (индекси и тестови на оптоварување, класа I, Ннд-С).

ТЕРАПЕВТСКА СТРАТЕГИЈА

- Целта на употребата на лековите е намалување на кардиоваскуларниот ризик и подобрување на квалитетот на живот. Основните препораки се дадени во табелата.

Препораки	Класа	Ннд
Сите пациенти со ПАБ би требало да се охрабрат да престанат со пушење.	I	В
Целните вредности на ЛДЛ-холестеролот да се снижат до < 2,5 mmol/L, оптимално до < 1,8 mmol/L, односно за 50% кога целта не може да се постигне.	I	С
Крвниот притисок би требало да се контролира до < 140/90 mmHg, односно < 130/80 mmHg кај оние со дијабетес, бубрежна болест.	I	А
Бета блокаторите не се контраиндицирани и би требало да се употребуваат при постоење на КАБ или срцева слабост.	IIa	В
Антиагрегационата терапија се препорачува кај пациенти со симптоматска ПАБ.	I	С
Кај пациенти со дијабетес и ПАБ, ХбА1Ц би требало да се држи < 6,5%.	I	С
За да се обезбеди соодветна стратегија, се препорачува мултидисциплинарен пристап.	I	С

- Употребата на статини има и позитивен ефект врз зголемувањето на движечката дистанца кај пациентите со ПАБ. АКЕ инхибиторите се единствени антихипертензивни каде е докажано намалување на кардиоваскуларната смртност кај пациентите со ПАБ. Малите дози на Аспирин (75-150 mg) се еднакво корисни, како и повисоките. Малата корист од двојната антиагрегациона терапија не ја оправдува за употреба кај пациентите со ПАБ. Клопидогрелот е алтернативна замена за аспирирот.
- Пентоксифилинот има хемореолошки дејства и истовремено ја зголемува движечката дистанца кај пациентите со ПАБ. Карнитинот и пропионил-Л-карнитинот го подобруваат функционалниот капацитет.
- Употребата на тренинзите со оптоварување (програми преку тестови на оптоварување) би требало да се користат кај пациентите со интермитентна клавдикација, со цел да се подобри движечката дистанца. Ограничувања постојат кај напреднати стадиуми на ПАБ, срцева слабост, белодробни и невромускулни заболувања.
- Употребата на лековите како: простагландини (проставасин, иломедин), како и протеогликаните, би можеле да ја подобрат движечката дистанца. Нивната употреба како и онаа за интермитентната компресија побаруваат идни поцврсти докази.

ЕНДОВАСКУЛАРЕН ТРЕТМАН

- Изборот на соодветната ревакуларизациона стратегија е одреден врз база на индивидуален случај, анатомската соодветност (степенувани според Транс-Атлантскиот консензус), придружните болести, достапноста на соодветна експертиза, како и од изборот на самиот пациент.
- Употребата на ендоваскуларна ревакуларизација е задолжителна кај пациенти со критична ножна исхемија (ако е возможна), кај оние со интермитентна клавдикација, каде и покрај терапијата со лекови постои ограничување на квалитетот на живот. Ендоваскуларните интервенции како профилактичка терапија кај асимптоматски пациенти не се препорачуваат.
- Ниската стапка на смртност и високата (90%) стапка на технички успех се причини за сè поголемата употреба на ендоваскуларниот третман кај аорто-илијачна болест. Соо дветните препораки за ендоваскуларниот третман според типот на анатомските лезии се дадени во табелата.

Препораки	Класа	Ннд
Ако е индицирана ревакуларизација, тогаш ендоваскуларната како прва линија на третман се препорачува кај ТАСК А, Б, Ц лезии.	I	C
Првичен ендоваскуларен пристап би можел да се примени кај аорто-илијачни ТАСК Д лезии кај пациенти со сериозни придружни болести, ако таа е е изведена од искусен тим.	IIb	C
Имплантирација на стент би можела да се примени кај аорто-илијачна болест.	IIb	C

- Според Транс-Атлантскиот консензус 2, како ТАСК лезии на аорто-илијачниот сегмент се дефинираат: **А** - уни- или билатерална стеноза на заедничката илијачна арт (ИА), кратка (<3 cm) стеноза на надворешната ИА, **Б** - унилатерална оклузија на заедничката ИА, стенози на надворешната ИА (3-10 cm), кои не ја зафаќаат заедничката феморална арт, унилатерална оклузија на надворешната ИА, која не ги зафаќа околните арт., **Ц** - билатерална оклузија на заедничката ИА, билатерална стеноза на надворешната ИА без околно зафаќање, унилатерална стеноза на надворешната ИА со зафаќање на феморалната арт., унилатерална оклузија на надворешната ИА со зафаќање на околните арт., односно **Д** – дифузна болест како аорто-илијачна оклузија, оклузија на обете надворешни ИА, дифузни повеќекратни стенози на илијачните артерии, илијачни стенози со присутна аневризма на абдоминалната аорта.

- И покрај тешкотиите заради високата преваленца на дифузната болест, долгите лезии, деформбилноста на екстремитетот, а со тоа и на артериите во феморо-поплитеалниот сегмент, употребата на стентови (експадибилни) ја зголеми стапката на проодност наспроти ангиопластиката (ПТА). Не постојат докази за улогата на дизајноста на стентот врз стапката на ин стент рестенозата, која е проблем кај овој сегмент. Стентовите обложени со лекови имаат поголема проодност наспроти балон ангиопластиката, но не и со другите стентови, кога се имплантирани во овој сегмент. Не постојат цврсти податоци за субинтималната ангиопластика споредбено со интралуминалната ангиопластика, а недостаточни се долготрајните ефекти од употребата на атеректомијата.
- Препораките за ендоваскуларен третман кај феморо-поплитеална болест се дадени во табелата.

Препораки	Класа	Ннд
Кога е индицирана ревакуларизација, ендоваскуларниот третман како прва стратегиска линија се препорачува кај ТАСК лезиите А,Б,Ц.	I b	C
Стентирањето би требало да се земе предвид во ТАСК лезиите Б.	I b	C
Ендоваскуларниот третман како прва стратегиска линија се препорачува и кај ТАСК лезиите Д, при постоење на сериозни придружни болести, ако е достапен искусен интервентен доктор.	I b	C

- Ендоваскуларниот третман кај инфра-поплитеалните лезии е индициран заради спасување на екстремитетот (критична исхемија на ногата), а не заради интермитентна клавдикација (види табела за основните препораки).

Препораки	Класа	Ннд
Кога инфра-поплитеалната ревакуларизација е индицирана ендоваскуларниот пристап е прва стратегија на терапија.	IIa	C
За инфра-поплитеалните лезии, ангиопластиката е прва линија на третман, а имплантацијата на стент е индицирана, би требало да се примени кај недостаточна ПТА.	IIa	C

- Појаснување: ТАСК лезии на феморо-поплитеалниот сегмент се: **A** – единечни стенози (< 10 cm), единечни оклузии (<5 cm), **B** - мултипли лезии (секоја < 5 cm), единечни лезии (<15 cm) кои не ја вклучуваат геникуларната поплитеална артерија, единечни или повеќекратни лезии во отсуство на тибисјална артерија во континуитет, тешки калцифирани оклузии (<5 cm), единечни поплитеални стенози, **C** - мултипли стенози/оклузии (>15 cm), повторувачки (ре) стенози кои побаруваат ендоваскуларни интервенции, **D** – хронични тотални оклузии на заедничката или суперфицијалната феморална артерија, вклучувајќи ја поплитеалната артерија, хронични тотални оклузии на поплитеалната артерија и проксималните трифуркациони артерии.

ХИРУРГИЈА

- Васкуларната хирургија нуди различни ревакуларизациони техники: бај пас премостување, локална ендартеректомија со/без пач. Различни графтови, како артериски, венски графтови, односно протетични графтови се достапни. Лумбалната симпатектомија не е поддржана со докази.
- Аорто-бибилијачен или –бифеморален бај пас се препорачува за дифузна аорто-илијачна болест (ТАСК Д). Други екстра-анатомски хирушки алтернативи (аксило- или торако-феморални бај пасови се исто така достапни).

- Кога хирургијата се побарува како третман на избор за инфра-ингвиналните лезии, автологните сафенски вени се графтови на избор (класа I, Ннд-А).
- Примарната (како и секундарната) ампулација е наменета за пациенти со иреверзибилна исхемија на ногата.
- Следењето на оперираните пациенти опфаќа мерење на индекси, како и употреба на ехо колор доплер сонографија за проценка на проодноста на графтовите.

АНТИАГРЕГАЦИОНА И АНТИКОАГУЛАЦИОНА ТЕРАПИЈА ПО РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈА

- Препораките за антиагрегација и антикоагулација по реваскуларизација се дадени во табелата.

Препораки	Класа	Ннд
Антиагрегационата терапија со аспирин се препорачува кај пациенти со ПАБ по ангиопластика заради намалувањена ризикот од кардиоваскуларни збиднувања.	I	C
Двојната антиагрегациона терапија (аспирин и тиенопиридиини) се препорачува кај пациентите со имплантиран стент (bare metal).	I	C
Антиагрегационата терапија со аспирин (или аспирин со дипиридамола) се препорачува по инфра-ингвинална хирургија.	I	A
Антикоагулационата терапија со антагонисти на витаминот К би можела да се користи кај пациенти по инфраингвинално бај пас премостување со автологни венски графтови.	IIb	B
Двојната антиагрегациона терапија (аспирин и клопидогрел) би можела да се користи кај пациенти по потколена бај пас хирургија со простетични графтови.	IIb	B

ИНТЕРМИТЕНТНА КЛАВДИКАЦИЈА - ТЕРАПЕВТСКА СТРАТЕГИЈА

- Се започнува со конзервативна терапија, и тоа: тренинг со оптоварување (со супервизија, класа I, Ннд A, без супервизија Ннд-С) и терапија со лекови и контрола на факторите на ризик (класа IIb, Ннд-С).
- Реваскуларизација би требало да се изведе кај оние пациенти со интермитентна клавдикација каде немаме задоволителни ефекти од терапијата (класа IIa, Ннд-С). Кај пациенти со тежок облик на клавдикација и анатомски лезии на аортниот и/или илијачниот сегмент реваскуларизацијата (ендоваскуларна или хируршка) би требало да се изведе како прва стратeгиска линија заедно со контролата на факторите на ризик (класа IIa, Ннд-С).
- За севкупниот терапевтски пристап кон пациентот со интермитентна клавдикација види алгоритам.

КРИТИЧНА ИСХЕМИЈА НА НОГАТА

- Дефиниција: Присуство на болка во мир, улкуси или гангрена на прстите или, пак, на целото стапало во траење од најмалку 2 недели. Се потврдува со мерење на апсолутен глужден притисок < 50 mmHg., односно притисок на прстот од < 30 mmHg.
- Третманот е повеќедисциплинарен и опфаќа: контрола на факторите на ризик, реваскуларизација (ако е возможна), лекување на инфекцијата и на раната, нега на стапалото, рехабилитација и ампулацијата (во крајна линија).
- Табела за лекување на критична исхемија на ногата.

Препораки	Класа	Ннд
Заради спасување на екстремитетот реваскуларизацијата е индицирана ако е возможна.	I	A
Кога технички е возможна, ендоваскуларната терапија би можела да се примени како прва линија на третман.	ПВ	B
Простанодите би можеле да се користат, ако реваскуларизацијата е невозможна.	Пб	B

АКУТНА ИСХЕМИЈА НА НОГАТА

- Се карактеризира со нагол пад на артериската перфузија заради: прогресија на ПАБ, емболизација од срцево или аортно потекло, тромбоза на графт или на аневризма, или, пак, заради јатрогени компликации.
- Клинички категории: 1. Животоспособен екстремитет (без сензомоторен губиток), 2. Екстремитет, каде е можно излекување (нема или постои лесен сензорен губиток - прсти), 2б. Екстремитет, каде е потребно итно лекување (сензорен губиток на повеќе прсти, моторен губиток), 3. Неповратен стадиум (длабока парализа).
- По дијагностицирањето (клинички преглед и користење на техника на визуелизација) се започнува терапија со хепарин и со аналгетици. Кај првиот стадиум нема потреба од итна реваскуларизација, која, пак, во стадиумите 2 е неопходна, со избор помеѓу: катетер тромболиза/тромбектомија, ендоваскуларен или хируршки (отворен) пристап, со цел да се намали времето на реперфузија. Ампутацијата се применува во 3-от стадиум.
- За принципите на лекување види табела:

Препораки	Класа	Ннд
Ургентна реваскуларизација е индицирана кај екстремитетот каде е можно излекување (2 стадиум).	I	A
Во случај на ургентна ендоваскуларна терапија индицирана е катетер тромболиза, во комбинација со механичка тромбектомија.	I	A
Хирургијата е индицирана кај пациенти со сензорен и моторен губиток (стадиум 2б).	I	B
Кај сите пациенти лекувањето со хепарин би требало да се започне што побргу.	I	C
Ендоваскуларната терапија би требало да се примени кај сите пациенти со појава на симптоми до 14 дена, ако немаат моторен губиток (2б стадиум).	Па	A

ЗДРУЖЕНА ПЕРИФЕРНА И КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ

- Основни начела
- Препораки за лекување

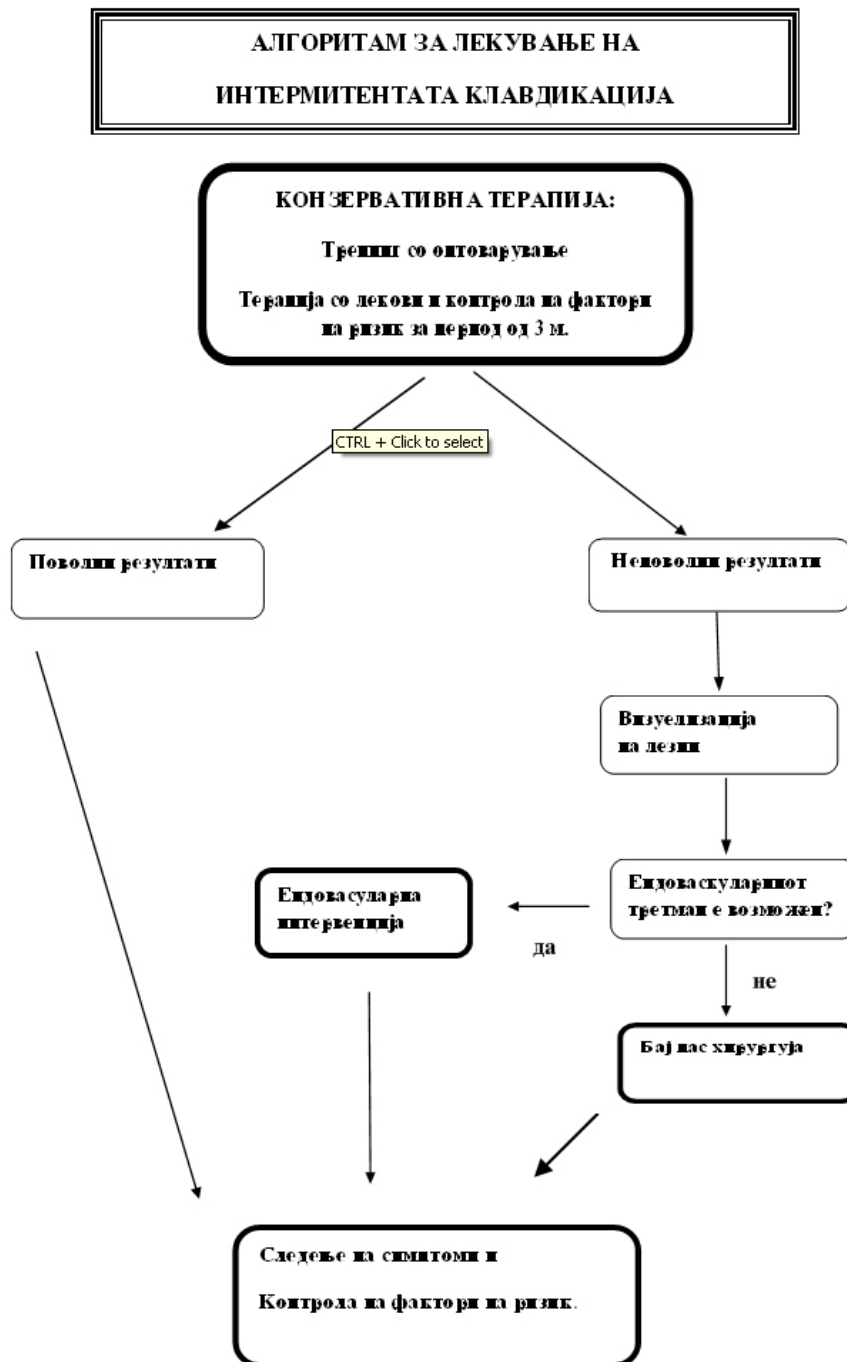
ОСНОВНИ НАЧЕЛА

- Значајноста на здружената периферна артериска и коронарната артериска болест доаѓа од големата честота на ПАБ кај пациентите со КАБ (25-40%) и лошата прогноза што ја имаат тие.
- Кај пациентите со КАБ би требало да се изведе скрининг за ПАБ преку мерење на АБИ индекси (класа Па, Ннд-С).

ПРЕПОРАКИ ЗА ЛЕКУВАЊЕ

- Кај пациентите со нестабилна КАБ, васкуларната хирургија би требало да се одложи, а КАБ да се лекува прва, освен кога васкуларната хирургија е наменета за загрозен екстремитет или е од животно значење (класа I, Ннд-С).

- Изборот помеѓу коронарната бај пас хирургија и перкутаните коронарни интервенции треба да е индивидуализиран, земајќи ја предвид клиничката слика и коморбидитетите (класа I, Ннд-С).
- Кај пациенти со ПАБ и стабилна КАБ, клопидогрелот треба да се земе како алтернатива за долготрајна антиагрегациона терапија (класа IIa, Ннд-С). За медикаментозно лекување види поглавје ПАБ.
- Профилактичка миокардна реваскуларизација пред васкуларна хирургија со висок ризик може да се земе предвид кај стабилни пациенти, ако тие имаат знаци за тешка исхемија или се со висок кардиоваскуларен ризик (класа IIb, Ннд-В).



Превземено од ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Eur Heart J. 2011 Nov;32(22):2851-906

РЕФЕРЕНЦИ

1. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011 Nov; 32(22):2851-906.
2. Phyu Phyu Aung, Heather Maxwell, Ruth G Jepson, Jackie Price, Gillian C Leng. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. DOI: 10.1002/14651858.CD000123.pub2
3. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1:CD006544.
4. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncagliani MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.
5. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Appendix Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehr212.
6. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1401–1405.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Rutherford RB; TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2007 Jun; 26(2):81-157.
8. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2007; 11:iii–iv, xi–xiii, 1–184.
9. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2:CD005263.
10. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 5:CD001487.
11. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4:CD000535.

1. **ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases 2011 and Cochrane Database Syst Rev 2008-2012.**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до 2016 година.**