

# Transplantacija jetre kod hilarnog kolangiokarcinoma : iskustvo Kliničke bolnice Merkur

---

Dinjar Kujundžić, Petra; Ledinski, Ivan; Mrzljak, Anna; Ostojić, Ana; Filipec Kanižaj, Tajana; Gašparov, Slavko; Škurla, Bruno; Škrtić, Anita; Sobočan, Nikola; Bogadi, Ivan; ...

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik-10. internistički kongres: nove uloge i mjesto interne medicine, Opatija, 28.-30. rujan 2018, 2018, 140, 42 - 43**

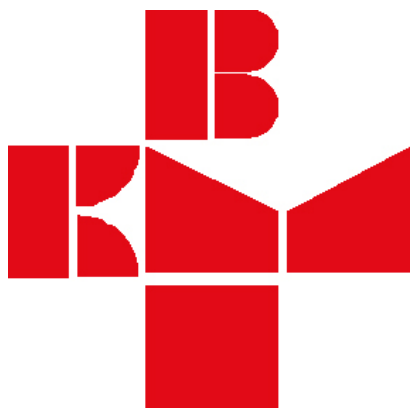
Conference paper / Rad u zborniku

Publication status / Verzija rada: **Published version / Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:264:169450>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Merkur University Hospital Repository](#)



# LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

## 10. Internistički kongres

Novе uloge i mjesto interne medicine



**Opatija**

**Hotel Royal**

28. – 30. rujan 2018.

[www.ik-2018.com](http://www.ik-2018.com)



Hrvatsko Društvo za Internu Medicinu HLZ-a  
Croatian Society of Internal Medicine

SUPLEMENT

**2**



# LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877.

Founded 1877

## SAVJET / ADVISORY BOARD

### PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

### TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

### ČLANOVI / MEMBERS

Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pečina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb) – Živojin Žagar (Zagreb)

## UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – August Mijić (Zagreb) – Davor Miličić (Zagreb) – Mislav Planinc (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

## GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Branimir Anić

## TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher  
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača / For Publisher  
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief  
BRANIMIR ANIĆ

Tajnica redakcije / Secretary of the Editorial Office  
DRAŽENKA KONTEK

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design  
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor  
JOSIP VLAHOVIĆ

Slog / Typesetting  
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by  
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page  
ALEN BABACANLI

Zagreb 2018.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: [lijecnicki-vjesnik@hlz.hr](mailto:lijecnicki-vjesnik@hlz.hr). Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiro račun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2100060384, Zagrebačka banka d.d., Savska c. 60, Zagreb, Swift: Zaba HR 2X, IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna; članarina za inozemne članove iznosi 54 eura. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna.

Suplement Liječničkog vjesnika broj 2/2018.

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR  
HRVATSKO DRUŠTVO ZA INTERNU MEDICINU  
*CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION*  
*CROATIAN SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE*

PREDSJEDNIK KONGRESA:

Ivan Gornik

DOPREDSJEDNIK KONGRESA:

Srđan Novak

ORGANIZACIJSKI ODBOR:

Ivan Gornik (predsjednik), Anna Mrzljak, Tina Dušek, Nadira Duraković, Vanja Ivković

STRUČNI ODBOR

Srđan Novak (predsjednik), Ivan Gornik, Tina Dušek, Nadira Duraković, Anna Mrzljak, Irena Hrstić, Ante Anić

Glavni i odgovorni urednik:

Ivan Gornik

Urednički odbor:

Anna Mrzljak, Tina Dušek, Nadira Duraković

Radovi i sažetci su tiskani u obliku u kojemu su ih autori napisali te, osim manjih izmjena, nisu lektorirani. Za sadržaj tekstova odgovaraju autori. Ispričavamo se za moguće greške.

Stručni odbor

# Sadržaj

<b>UVODNIK</b> .....	VII
<b>SAŽECI KONGRESNIH PREDAVANJA</b> .....	1
<i>Sandra Milić, Tanja Tatalović</i> NASH i statini – pogled gastroenterologa .....	3
<i>Zlata Ožvačić Adžić</i> NASH i statini – pogled liječnika obiteljske medicine .....	4
<i>Tomislav Letilović</i> Treba li nam svaki stent? .....	5
<i>Srđan Novak</i> Gigantocelularni arteritis .....	7
<i>Ana Marija Alduk</i> Intervencijska radiologija – mogućnosti u liječenju periferne vaskularne bolesti .....	8
<i>Iva Košuta</i> Što o transplantaciji solidnih organa trebaju znati svi liječnici .....	8
<i>Kristian Dominik Rudež, Igor Radanović, Robert Likić</i> Pretpretujemo li u liječenju starijih bolesnika? .....	10
<i>Nadira Duraković</i> Anemije – racionalni pristup .....	11
<i>Marko Jakopović</i> Imunoterapija u liječenju karcinoma pluća .....	12
<i>Nina Gubarev Vrdoljak</i> Surviving Sepsis Campaign: 2016 – smjernice za liječenje sepse i septičkog šoka .....	13
<i>Mislav Radić</i> Raynaudov sindrom – zašto ga je važno prepoznati .....	14
<i>Silva Zupančić Šalek</i> Direktni oralni antikoagulansi (DOAC) .....	15
<i>Dubravka Bosnić</i> Medicina: holizam i mehanicizam .....	16
<i>Radovan Radonić, Luka Bielen</i> Acidobazni status uz krevet bolesnika .....	17
<i>Ivana Pavlič-Renar</i> Kako regulirati glikemiju u šećernoj bolesti .....	19
<i>Irena Hrstić, Davor Štimac</i> Helicobacter pylori .....	20

<i>Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Krešimir Rukavina, Branimir Anić</i> Prepoznavanje ranog artritisa .....	21
<i>Anna Mrzljak</i> Emergentna zoonoza: Hepatitis E virusna infekcija .....	22
<i>Luka Zaputović</i> Nove europske smjernice za akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom .....	23
<i>Ante Anić</i> Firilacija atrijsa – aktualni pristup liječenju .....	24
<b>SAŽECI POSTERSKIH PREZENTACIJA .....</b>	<b>25</b>
<i>Ranković E., Pulanić D.</i> Bolesnica s nedostatkom FXII, JAK2 pozitivnom kroničnom mijeloproliferativnom neoplazmom i ponavljanim tromboembolijskim incidentima – prikaz slučaja .....	27
<i>Mandac Rogulj I.</i> ICUS, IDUS, CHIP, CCUS – što je u nazivu? .....	27
<i>Mandac Rogulj I., Kursar M., Kranjčević S., Mišura K., Aćamović Stipinović B.</i> Kardiotoksičnost citostatika u liječenju ne-Hodgkinovog limfoma .....	28
<i>Holik H., Bašić-Kinda S., Dujmović D., Aurer I., Božina N.</i> Kliničke posljedice sporijeg metabolizma putem CYP2D6 i UGT2B7 te snižene transportne aktivnost ABCC2 u bolesnice s difuznim B-velikostaničnim ne-Hodgkinovim limfomom .....	29
<i>Mrčelić M., Astudillo R., Košuta I., Perkov S., Flegar-Meštrić Z., Mrzljak A.</i> Lipid profiles in alcohol-induced cirrhosis and their association with prognostic scores .....	30
<i>Kalebić M., Jerkić H., Stipinović M., Pocanic D., Kozmar D., Vujanic D., Kranjčević S., Letilović T.</i> Prognostičko značenje periproceduralne ozljede miokarda .....	30
<i>Košuta I., Mrzljak A., Kolarić B., Vučić Lovrenčić M.</i> Leptin kao neovisni čimbenik rizika za inzulinsku rezistenciju u cirozi jetre .....	31
<i>Šulc S., Kurtić E., Marković M., Dragičević M., Stipinović M., Počanić D., Kranjčević S., Premužić Meštrović I., Jerkić H., Kozmar D., Letilović T.</i> Nije uvijek tako loše kako se čini – serija slučajeva .....	32
<i>Ostojić A., Markotić A., Kelava T., Dinjar Kujundžić P., Mrzljak A.</i> Jednonukleotidni polimorfizmi gena za CXCL9 (rs10336) i CXCL10 (rs3921) nisu povezani s hepatocelularnim karcinomom u alkoholnoj bolesti jetre .....	33
<i>Franušić L., Košuta I., Vince A., Škrtić A., Mrzljak A.</i> Hepatotoksičnost ajurvedskih herbalnih pripravaka .....	33
<i>Margeta I., Kurtić E., Jureković Ž., Knotek M.</i> Dijagnoza i liječenje trombotske trombocitopenične purpore (TTP) – prikaz slučaja iz KB Merkur .....	34
<i>Holik H., Coha B., Pulanić D.</i> Venske tromboembolije u bolesnika oboljelih od zloćudnih bolesti liječenih u Općoj bolnici dr. Josip Benčević tijekom 2011. – 2015. ....	35
<i>Kurtić E., Bubalo T., Mikulić D., Ostojić A., Prkačin I., Mrzljak A.</i> Opektine trbušne stijenke: Kasne “komplikacije” transplantacije jetre .....	36
<i>Zuko M., Fazlić A., Sokić Begović E.</i> Kardiovaskularni rizični faktori i njihova prevalenca kod pacijenata oboljelih od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja .....	36

<i>Vučur K., Letilović T., Stipinović M., Počanić D., Kurtić E., Knotek M., Aćamović Stipinović B., Mandac Rogulj I., Kozmar D., Jerkić H.</i> Ishemijska nekroza kože i maligne aritmije uzorkovani primjenom terlipresina: prikaz slučaja i pregled literature	37
<i>Sladoljev I., Ostojić A., Gašparov S., Kocman B., Mrzljak A.</i> Akutno stanično odbacivanje nakon transplantacije jetre zbog alkoholne bolesti	38
<i>Kruezi E., Dragičević M., Vučić Lovrenčić M., Košuta I., Mrzljak A.</i> Serumski asimetrični dimetilarginin u cirozi jetre	39
<i>Blaslov K., Kruljac I., Mirošević G., Vrkljan M.</i> The association of subclinical insulin resistance with thyroïd autoimmunity in euthyroid individuals	39
<i>Aćamović Stipinović B., Stipinović M., Mandac Rogulj I., Počanić D., Letilović T., Bogeljić Patekar M., Milunović V., Jerkić H.</i> Inferior Vena Cava Atresia Presenting with Deep Venous Thrombosis in patient with Thrombophilia	40
<i>Mišura Jakobac K., Mandac Rogulj I., Kursar M., Zatezalo V., Strahija D., Radić-Krišto D., Ostojić Kolonić S.</i> Pelioza jetre kod bolesnika s multiplim mijelomom – prikaz slučaja	41
<i>Fazlić Džankić A., Mitrović Z., Lucijanić M., Čičić D., Prka Ž., Jonjić Ž., Pejša V., Kušec R.</i> Iskustva KB Dubrava s amiloidozama	42
<i>Dinjar Kujundžić P., Ledinski I., Mrzljak A., Ostojić A., Filipce Kanižaj T., Gašparov S., Škurla B., Škrčić A., Sobočan N., Bogadi I., Mijić M., Jelić A., Lalovac M., Mikulić D., Poljak M., Jadrijević S., Jemendžić D., Kocman B.</i> Transplantacija jetre kod hilarnog kolangiokarcinoma – iskustvo Kliničke bolnice Merkur	42
<i>Vrkljan A., Mitrović Z., Ivić M., Vuk V., Livun A., Kušec R., Pejša V.</i> Esencijalna trombocitemija s JAK2 ili CALR mutacijom – ima li razlike? Prikaz vlastitih iskustava	43
<i>Ćatić Ćuti E., Dika Ž., Tolj Karaula N., Jelaković A., Roginić S., Požgaj F., Ćuti T., Jelaković B., Čajko M.</i> Heart rate as an independent cardiovascular risk factor in the population of Croatian military veterans	44
<i>Jelić A., Dinjar Kujundžić P., Ostojić A., Košuta I., Škrčić A., Mrzljak A.</i> Primarni sklerozirajući kolangitis – preostali izazov u kliničkoj hepatologiji	44
<i>Mandac Rogulj I., Kardum Paro M. M., Ostojić Kolonić S.</i> Izražaj cirkulirajućih microRNA kod bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom	45
<i>Miklić Vitez L., Rogić D., Lončar Vrančić A., Gornik I.</i> Procalcitonin can stratify severity of infection in emergency department	46
<i>Jandrić D., Stanić G., Troškot Perić R., Velnić D.</i> Prikaz slučaja bolesnice s dva adenokarcinoma debelog crijeva i gastrointestinalnim tumorom tankog crijeva	46
<i>Ivandić E., Gellineo L., Fištrek M., Laganović M., Jelaković B., Kovačević Vojtušek I.</i> Dijaliza – Da ili ne? Prikaz slučaja.	47
<i>Radman I., Merćep I., Šimičević L., Božina T., Ganoci L., Božina N.</i> Nuspojave i interakcije statina – uloga farmakogenomike	48
<i>Lazičić-Putnik Lj.</i> Atrial fibrillation in interventions of Institute of Emergency Medicine of County of Istria through 2017	48



<i>Premužić M., Majerović M., Knežević Štromar I., Radić D., Ostojić R., Krznarić Ž.</i> Severe leukopenia in liver transplant recipient: the role of selective splenic artery embolization . . .	49
<i>Premužić M., Majerović M., Knežević Štromar I., Radić D., Ostojić R., Krznarić Ž.</i> Dynamics of platelet counts in adult patients after orthotopic liver transplantation . . . . .	50
<i>Vujaklija Brajković A., Peklić M., Grgić Medić M., Vrkić Kirhmajer M., Vrhovac R., Čurčić E., Rora M., Šundalić S., Radonić R.</i> Floating thrombi in the thoracic aorta in a patient with JAK2 positive myeloproliferative neoplasm already taking direct oral anticoagulant . . . . .	50
<i>Omerbašić M., Desnica L., Vrhovac R., Duraković N., Perić Z., Pavletić Ž., Pulanić D., Dušek T.</i> Funkcija štitnjače u bolesnika s kroničnom reakcijom transplantanta protiv primatelja nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica . . . . .	51
<i>Ahel T., Defranceschi M., Bubić I., Đorđević G., Anić F., Novak S.</i> Liječenje bolesnice sa sistemskim oblikom granulomatoze s poliangiitisom (Wegenerova granulomatoza) . . . . .	52
<b>Kazalo autora</b> . . . . .	53

## **UVODNIK**

*Dragi prijatelji, kolegice i kolege,*

*Posebno mi je zadovoljstvo i veselje sve Vas pozdraviti u ime Organizacijskog i Stručnog odbora 10. Internističkog kongresa u organizaciji Hrvatskog društva za internu medicinu HLZ-a.*

*Jubilarno izdanje Kongresa događa se u trenutku kada interna medicina pomalo gubi identitet, u eri jakih užih internističkih specijalizacija, pitamo se koja je uloga interne medicine danas, treba li nam uopće internistički kongres i kome je namijenjen. Odgovor je u multidisciplinarnosti, translaciji znanja, holističkom pristupu, kvaliteti.*

*Okolo ovih načela sastavljen je program Internističkog kongresa: izabrali smo teme koje bi mogle zanimati liječnike svih internističkih struka i liječnike opće medicine, birali smo predavače prema kvaliteti a ne akademskom stupnju, ljude koji se praktično bave pojedinim temama i mogu pružiti informacije iz prve ruke. S namjerom da prijenos znanja bude što zanimljiviji i interaktivniji, uz dosadašnja standardna i plenarna predavanja, kao novost su na 10. Kongresu uvedeni su novi oblici izlaganja: radionice i debate. Nadamo se da će vam ovaj pristup biti poticajan i edukativan.*

*Stručni odbor primio je značajan broj sažetaka za prezentaciju na Kongresu, a prihvaćeni sažeci objavljeni su u ovom Suplementu. Osim toga, predavači su doprinijeli sažecima predavanja.*

*Uz zahvalnost svima koji su sudjelovali u organizaciji i provedbi Kongresa, napose predavačima, posebnu zahvalu sponzorima i tehničkom organizatoru, želim Vam svima ugodan i koristan boravak.*

**prof. dr. sc. Ivan Gornik**  
*predsjednik Kongresa*



SAŽECI  
KONGRESNIH PREDAVANJA



# NASH i statini – pogled gastroenterologa

Sandra Milić<sup>1,2</sup>, Tanja Tatalović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Moderni način življenja potaknut globalizacijskim procesima unio je korjenite promjene i u čovjekov osobni stil života, posebice u načinu prehrane i tjelesnoj aktivnosti. Takve nove životne navike uvjetovale su i definiranje pojma metaboličkog sindroma, čiji su temeljne komponente: abdominalna pretilost, hipertenzija, dislipidemija te dijabetes.

Jetri kao „centralnom laboratoriju” ljudskoga organizma takve novoizgrađene navike suvremenog doba uveliko utječu na fiziološku funkciju, te dolazi do nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD) i nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) odnosno jetrene manifestacije metaboličkog sindroma. NASH karakteriziraju histološke abnormalnosti u vidu steatoze, upale, baloniranja hepatocita, te u konačnici nastanka fibroze i ciroze, a moguće i hepatocelularnog karcinoma.

Pacijenti sa NAFLD/NASH-om imaju vrlo visoki rizik od kardiovaskularnog incidenta što je vrlo važno za vrijeme kliničkog praćenja pacijenta. Terapijske mogućnosti NAFLD/NASH-a uključuju terapijsko djelovanje na činitelje metaboličkog sindroma. Modifikacija životnog stila temeljni je terapijski postupak u pacijenata s jednostavnim steatozom, bez znakova upale ili fibroze. Prema EASL smjericama farmakološka terapija NAFLD/NASH-a uključuje pioglitazon i vitamina E koji djeluje na redukciju fibroze i na oksidacijski stres u velikoj mjeri se odnosi na smanjenje progresije destrukcije parenhima i poboljšanje histološkog statusa.

Jedna od vodećih komponenti metaboličkog sindroma svakako je dislipidemija u okviru NAFLD/NASH-a, stoga ovaj sažetak u fokus stavlja terapiju statinima i njihove terapijske mogućnosti kod takvog profila pacijenata. Pознаvajući farmakodinamička i farmakokinetička obilježja statina i jednu od važnijih nuspojava pri konzumaciji istih, a to je povišenje jetrenih parametara, postavlja se važno pitanje za kliničara: Kakav utjecaj na već ionako histološki promijenjenu jetru u pacijenata s NAFLD/NASH-om ima konzumacija statina? Opravdava li smanjenje kardiovaskularnog rizika u pacijenata s NAFLD/ NASH-om upotreba istih?

Brojna znanstvena istraživanja nastoje sročiti indikacije za konzumaciju statina u terapiji NAFLD/NASH-a. U ovom kliničkom pitanju neupitna je učinkovitost statina u smanjenju kardiovaskularnog rizika, koji inhibirajući HMG-CoA reduktazu pridonose smanjenju sinteze kolesterola u organizmu, te i u hepatocitima, a time se smanjuje koncentracija i ukupnog i LDL kolesterola i njegove razine u krvi. Nasuprot neposrednom mehanizmu djelovanja na sintezu ukupnog kolesterola i LDL-a, postoje mehanizmi kojima statini dovode do smanjenja kardiovaskularnih incidenata, a nisu dovoljno razjašnjeni. Drugi potencijalni mehanizmi su: stabilizacija aterosklerotskog plaka, smanjenje endotelne disfunkcije, te u konačnici smanjenje upalnih te protrombotičkih intravaskularnih procesa. Imajući na raspolaganju i ostale skupine hipoli-

pemika provedeno je komparativno istraživanje o učinkovitosti ezetimiba, atorvastatina i fibrata. Rezultati su pokazali da učinkovitosti ezetimiba i fibrata u pacijenata s NAFLD/ NASH-om prednjači nad uporabom statina, što je dokazano mjerenjem vrijednosti LDL-a. No, uzimajući u obzir već spomenutu nuspojavu hepatotoksičnosti čija je manifestacija povišenja aminotransferaza valja razmotriti potiče li njihova konzumacija progresiju jetrenog oštećenja.

S druge strane, možemo li blaži porast aminotransferaza tumačiti pojmom hepatotoksičnosti ili je to posljedica blaže indukcije enzima u hepatocitima? Svakako bi prije početka terapije statinima valjalo odrediti koncentraciju aminotransferaza u krvi, te utvrditi steatozu i fibrozu jetre tranzijentnom elastografijom te pratiti navedene parametre tijekom liječenja kako bi detektirali značajne oscilacije koje bi nam signalizirale trebamo li prekinuti terapiju.

Izuzev upotrebe statina u svrhu smanjenja kardiovaskularnog rizika postavlja se nova hipoteza: Mogu li statini smanjiti akumulaciju kolesterola u jetri i time usporiti progresiju NAFLD/NASH-a te budući da je dislipidemija važan čimbenik u patogenom modelu NAFLD/NASH-a? Mogućnost da statini mogu poboljšati histološku sliku jetre pacijenta sa NAFLD/NASH-om donijela bi revoluciji u hepatologiji obzirom na veliki broj pacijenata. No, međutim, studije su pokazale da uzimanje statina u pacijenata s NAFLD/ NASH-om i dislipidemijom u konačnici ne dovodi do poboljšanja ni razine aminotransferaza, u onih u kojih su povišene, a niti same histološke slike u odnosu na period prije uzimanja terapije. Izvršena su istraživanja sa simvastatinom, atorvastatinom, pitavastatinom i rosuvastatinom, no rezultati značajno ne odudaraju jedan od drugoga, stoga je revolucionarni san hepatologije da uspori progresiju NAFLD/NASH-a ka cirozi i HCC-u, zasigurno ostao nerealiziran, barem za sada. Imajući na umu postojanje i ostale hipolipemičke terapije, ne uključujući statine, koja se pokazala znatno učinkovitijom u liječenje kardiovaskularnih komorbiditeta, ista je stavljena pod povećalo da se utvrdi njena djelotvornost i na jetrene promjene.

Istraživanja su pokazala da primjena ezetimiba utječe na poboljšanje aminotransferaza i steatoze u pacijenata sa NAFLD/NASH-om što je dokazano i jetrenom biopsijom, no poboljšanje fibroze nije detektirano. Sumirajući dosadnja istraživanja i znanstvena postignuća zasigurno se može izdvojiti nekoliko temeljnih zaključaka:

1. Vodeći se još Hipokratovom izrekom: „ono smo što jedemo” možemo konstatirati da bez obzira na povišenu epohu u kojoj se nalazili, hrana i tjelesna aktivnost su uvijek zauzimali važnu odrednicu u očuvanju zdravlja, što možemo primijeniti i na prevenciju razvitka samoga metaboličkog sindroma te u konačnici i NAFLD/NASH-a.
2. Nakon učinjenog prvog koraka, a to je modifikacija životnog stila, medikamentozna terapija statinima

opravdana je za smanjenje kardiovaskularnog rizika u pacijenata s NAFLD/ NASH-om.

3. Terapija statinima ne pridonosi poboljšanju jetrenih parametara, niti histološke slike jetre pacijenta s NAFLD/ NASH-om.
4. Ukoliko je terapija statinima indicirana u svrhu primarne ili sekundarne kardiovaskularne prevencije, valja vršiti kontrole jetrenih enzima, kako blagu indukciju jetrenih enzima ne bismo u startu poistovjetili s hepatotoksičnim učinkom.
5. Imajući na umu porast dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti suvremene medicine koji se kreće eksponencijalnom brzinom, još uvijek ne možemo znati je li ipak terapija statinima u pacijenata sa NAFLD/ NASH-om ipak samo vrh ledene sante i krije li se u dubini neko novo pozitivno revolucionarno otkriće u hepatologiji.

#### LITERATURA

1. Argo C, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: A molehill, an iceberg, or neither?. Wiley InterScience 2008;12: 213–6.
2. Bril A, Sanchez P, Lomonaco R, et al. Liver safety of statins in prediabetes or T2DM and nonalcoholic steatohepatitis: post hoc Analysis of a Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Aug 1; 102(8):2950–61.
3. Athyros V, Tziomalos K, Katsiki N et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. World J Gastroenterol 2015; 21:6820–34.
4. Imajo K, Hyogo H, Yoneda M et al. LDL-Migration indeks (LDL-MI), an indicator of small dense low-density lipoprotein: Is higher in non-alcoholic steatohepatitis than in non-alcoholic fatty liver: a multicenter cross-sectional study. Plos One 2014;16:123–8.
5. Nacimben Fi, Wisniewsky JA, Pais R et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. BMJ Open Gastro 2016;125–8.
6. Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. Drug Des Devel Ther 2015;9:4835–45.
7. Eshraghian A. Current and emerging pharmacological therapy for non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2017;23: 7495–504.
8. Basaranoglu M, Ormeci N. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnosis, pathogenesis, and management. Turk J Gastroenterol 2014; 25:127–32.
9. Milić S, Štimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. Dig Dis 2012;30:158–62.
10. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64(6): 1388–402.

## NASH i statini – pogled liječnika obiteljske medicine

Zlata Ožvačić Adžić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar”, Rockefellerova 4, Katedra za obiteljsku medicinu, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup>Dom zdravlja Zagreb-Centar, Ordinacija opće medicine, Siget 18a, Zagreb, Hrvatska

Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD*) predstavlja vodeću kroničnu bolest jetre u razvijenim zemljama današnjice te ujedno najčešću bolest jetre s kojom se susreću liječnici obiteljske medicine. Radi se o kliničkom sindromu koji obuhvaća nealkoholnu masnu jetru (engl. *Non-Alcoholic Fatty Liver, NAFL*) i nealkoholni steatohepatitis (engl. *Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH*) koji može napredovati do razvoja fibroze jetrenog parenhima i ciroze jetre, uz povećani rizik za razvoj hepatocelularnog karcinoma. Većina bolesnika s NAFLD nema tegoba te se bolest u obiteljskoj medicini najčešće otkriva slučajno temeljem povišenih vrijednosti jetrenih biokemijskih testova (ALT, AST, povremeno i AF i GGT) odnosno nalaza steatoze jetre pri pregledu abdomena ultrazvukom. Konačna dijagnoza bolesti postavlja se isključivanjem drugih mogućih uzroka bolesti (alkohol, lijekovi, virusni hepatitis, autoimuni hepatitis, hemokromatoza, Wilsonova bolest).

Obzirom na poziciju liječnika obiteljske medicine kao liječnika prvog kontakta unutar zdravstvenog sustava koji osigurava dostupnost i kontinuitet zdravstvene skrbi, uloga liječnika obiteljske medicine je značajna u pogledu prevencije, ranog dijagnosticiranja ove bolesti, liječenja i

trajnog praćenja bolesnika te pravodobnog prepoznavanja bolesnika pod povećanim rizikom za progresiju bolesti: NASH i fibrozu jetrenog parenhima koje je potrebno uputiti specijalisti konzultantu gastroenterologu / hepatologu. Smjernice za sada ne preporučuju probir na prisutnost NAFLD u populaciji na razini primarne zdravstvene zaštite, no obzirom na prepoznatu ulogu inzulinske rezistencije u pojavnosti NAFLD, u bolesnika sa poznatom šećernom bolesti odnosno elementima metaboličkog sindroma potrebno je razmotriti rizik za postojanje NAFLD. I obrnuto, po postavljanju dijagnoze NAFLD potrebno je učiniti procjenu prisutnosti bolesti koje se često javljaju u komorbiditetu s NAFLD poput pretilosti, dislipidemije, šećerne bolesti i hipertenzije. Liječenje NAFLD na razini primarne zdravstvene zaštite je prvenstveno usmjereno usvajanju zdravih životnih navika poput zdrave prehrane i redovite tjelesne aktivnosti, uz postupno smanjenje tjelesne mase koje se pokazalo povezanim s objektivnim, histološkim parametrima redukcije steatoze i oporavka hepatocita. U tom je smislu važna uloga liječnika obiteljske medicine u edukaciji bolesnika po pitanju razumijevanja čimbenika rizika za NAFLD i same bolesti te osnaživanja bolesnika za promjene životnih navika, kao i preu-

zimanje odgovornosti i kontrole nad vlastitom kroničnom bolesti.

Bolesnici s NAFLD imaju povećan rizik za morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti; mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u ove je skupine bolesnika veći u odnosu na mortalitet uslijed uznapredovale bolesti jetre. S tim u vezi je svakom bolesniku s NAFLD potrebno odrediti ukupni kardiovaskularni rizik te djelovati na promjenjive čimbenike rizika, između ostalog povišene vrijednosti kolesterola. Uprkos nedvojbenoj učinkovitosti statina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, liječnici primarne zdravstvene zaštite često izražavaju zabrinutost u pogledu potencijalne hepatotoksičnosti i propisivanja statina bolesnicima s povišenim transaminazama. U istraživanju Rzhouqa i suradnika, 50% liječnika primarne zdravstvene zaštite u Sjedinjenim Američkim Državama je izrazilo zabrinutost u pogledu sigurnosti propisivanja statina odnosno izjavilo kako ne bi propisali statine osobama čije vrijednosti transaminaza 1,5 puta nadmašuju gornju granicu normale. Značajno je napomenuti kako statini nisu kontraindicirani u bolesnika s NAFLD/NASH, a rizik hepatotoksičnosti statina u ove skupine bolesnika nije veći u odnosu na opću populaciju. Novija istraživanja također ukazuju kako statini mogu u ove skupine bolesnika dovesti do smanjenja vrijednosti transaminaza, uz značajno smanjenje morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti. Umjereni porast razine transaminaza nakon početka primjene statina u bolesnika s NAFLD/NASH nije razlog za prekidanje terapije, dok porast od tri i više puta nalaže oprez i ukidanje lijeka.

- Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) predstavlja najčešću kroničnu bolest jetre u populaciji u skrbi liječnika obiteljske medicine
- Uloga liječnika obiteljske medicine je značajna u pogledu prevencije, ranog dijagnosticiranja, liječenja i trajnog praćenja bolesnika s NAFLD te pravodobnog prepoznavanja bolesnika pod povećanim rizikom za progresiju i nepovoljan ishod bolesti koje je potrebno uputiti specijalisti konzultantu
- Liječenje bolesnika s NAFLD u obiteljskoj medicini temelji se prvenstveno na promjeni životnih navika (dijeta, tjelesna aktivnost, smanjenje tjelesne mase)

uz osnaživanje bolesnika za preuzimanje kontrole nad vlastitom kroničnom bolesti

- Bolesnici s NAFLD imaju povećan rizik za morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti te je smanjenje ukupnog kardiovaskularnog rizika jedan od prioriteta skrbi za ove bolesnike
- Statini nisu kontraindicirani u bolesnika s NAFLD/NASH te imaju povoljne učinke na smanjenje morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, a rizik hepatotoksičnosti statina u ovoj skupini bolesnika nije veći u odnosu na opću populaciju

#### LITERATURA

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64(6): 1388–402.
2. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
3. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(12):2062–70.
4. Wilkins T, Tadkod A, Hepburn I, Schade RR. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2013; 88(1):35–42.
5. Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. Managing nonalcoholic fatty liver disease – recommendations for family physicians. *Can Fam Physician* 2007;53:857–63.
6. Bukmir L, Smokrović H, Diminić-Lisica I, Ljubotina A, Popović B. [Non-Alcoholic Fatty Liver Disease]. *Acta Med Croatica*. 2015;69 (4):305–10.
7. Rzhouq FS, Volk ML, Hatoum HH, Talluri SK, Mummadi RR, Sood GK. Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians. *Am J Med Sci* 2010;340 (2):89–93.
8. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al; GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376(9756):1916–22.
9. Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnica I, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:4835–45.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328–57.

## Treba li nam svaki stent?

Tomislav Letilović

Zavod za kardiologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur

Ugradnja stenta uobičajen je završni čin perkutane koronarne intervencije (PCI od eng. *percutaneous coronary intervention*). PCI je invazivna metoda liječenja koronarne bolesti kojom se pokušava u cijelosti ukloniti suženje na koronarnoj krvnoj žili. PCI je složen postupak koji obično zahtijeva nekoliko koraka prije, a katkad i poslije

same ugradnje stenta. PCI ne mora nužno završiti ugradnjom stenta. S druge strane PCI nije nužno biti optimalan način liječenja za svakog bolesnika s koronarnom bolesti. Za odgovoriti na pitanje postavljeno u naslovu treba se dakle zapitati treba li našem bolesniku uopće PCI, a ako treba da li ju završiti ugradnjom stenta?



Opravdanost liječenja koronarne bolesti perkutanom koronarnom intervencijom nedvojbeno je dokazana u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (AKS). Posebnu korist invazivnog liječenja imaju bolesnici s infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI od eng. *ST elevation myocardial infarction*) kao i oni bez elevacije ST segmenta (NSTEMI od eng. *nonST elevation myocardial infarction*) s pridruženim rizičnim čimbenicima. Invazivno je liječenje napose učinkovito ukoliko je započeto u ranoj fazi bolesti. Obzirom na količinu dokaza kao i razinu učinkovitosti, PCI se smatra metodom izbora u liječenju većine bolesnika s AKS. Invazivno liječenje bolesnika sa stabilnom formom koronarne bolesti ne smatra se u toj mjeri opravdanim. Razlog takvom uvjerenju leži ponajprije u dvije randomizirane studije. Prva studija tzv. COURAGE studija objavljena je prije više od deset godina. U njoj je pokazano kako nema razlike u smrtnosti kao niti pojavnosti infarkta miokarda u bolesnika sa stabilnom bolesti liječenima bilo PCI bilo medikamentoznom terapijom. Invazivno se liječenje pokazalo učinkovitije tek u smanjenju simptoma koronarne bolesti. Desetak godina kasnije objavljena je studija ORBITA koja nije uspjela dokazati učinkovitost PCI u odnosu na medikamentoznu terapiju niti u smislu simptomatskog olakšanja. Na prvi se pogled čini kako PCI uopće nema mjesta u liječenju bolesnika sa stabilnom bolesti obzirom da ne reducira niti neželjene velike kardiovaskularne događaje niti ima simptomatski učinak. Radi se ipak o studijama čija dublja analiza pokazuje njihove brojne nedostatke. Preko 90% bolesnika koji su ušli u postupak randomizacije nije uključeno u COURAGE studiju bez jasnog objašnjenja. U toj je studiji preko trećine bolesnika koji su inicijalno liječeni medikamentoznom terapijom u konačnici liječeno invazivno. Procjena ishemijske i stupnja suženja koronarne arterije napose je upitna, a kasnije su studije pokazale kako je upravo opseg i dokaz ishemijske ključan u probiru bolesnika koji će imati korist od invazivnog liječenja. ORBITA studija je pak istraživala učinak invazivnog liječenja u periodu od tek 6 tjedana. Uključivani su samo bolesnici sa jednožilnom koronarnom bolesti, a praćenje pojavnosti neželjenih velikih kardiovaskularnih događaja uopće nije bilo u fokusu. Obzirom na rezultate brojnih drugih, doduše mahom nerandomiziranih, studija provedenih na golemom broju bolesnika kao i na gore navedene nedostatke ove dvije studije čini se da PCI i dalje ima mjesto u liječenju stabilne bolesti. Potrebno je samo prije odluke o intervenciji probrati bolesnike s obzirom na objektivni dokaz postojanja i proširenosti ishemijske.

Nakon odluke o potrebi invazivnog liječenja moguće je zapitati se o potrebi dovršetka PCI ugradnjom stenta. Perkutana koronarna intervencija je metoda stara nekoliko desetaka godina. Inicijalno se izvodila samo kao balonska dilatacija suženja koronarne arterije. Obzirom na visok stupanj vjerojatnosti akutnog zatvaranja žile kao i na visok

stupanj ponovnog javljanja stenozе na mjestu intervencije u kliničku je praksu uvedena ugradnja stenta. U početku se radilo o stentovima koji su bili samo pasivni podupirači stjenke arterije izgrađeni od metala (BMS od eng. *bare meta stent*). Kasnije su, radi uspješnije redukcije ponovne pojave stenozе, stentovi dizajnirani ne samo kako pasivni podupirači već i kao nosači antiproliferativnih lijekova (DES od eng. *drug eluting stent*). Prisutnost stenta, kao trajnog stranog tijela izgrađenog od metala, udružena je pak s povišenim rizikom od tromboze radi čega je svim bolesnicima potrebno primijeniti dvojni antiagregacijsku terapiju kroz određeno vrijeme. Bez obzira na to što je novijim dizajnom rizik tromboze u stentu bitno smanjen on je ipak prisutan i to čini se doživotno. Upravo se iz toga razloga, uz još neke tehničke posebnosti, pokušava osmisliti nove postupke tijekom PCI koji bi zamijenili konvencionalne metalne stentove. Na tom su tragu upotreba balona koji otpuštaju lijek (DEB od eng. *drug eluting balloons*) kao i korištenje bioresorptivnih stentova. Iako su istraživanja u navedenim novim tehnologijama poodmakla ne čini se da će i jedna od ovih tehnologija u dogledno vrijeme moći u potpunosti zamijeniti metalne stentove.

Zaključno se može reći kako prije odluke o ugradnji stenta treba ispravno probrati bolesnike kojima je potrebna PCI. Najbolji su kandidati, obzirom na razinu dokaza, bolesnici s akutnim koronarnim sindromom napose u ranoj fazi bolesti. Prikladni su nadalje i bolesnici sa stabilnom koronarnom bolesti u kojih je objektivnim testovima dokazana ishemijska većeg stupnja i opsega. Ugradnja konvencionalnog metalnog stenta, u većini slučajeva, čini se za sada optimalnim dovršetkom perkutane koronarne intervencije.

#### LITERATURA

1. Ibanez B, James S, Agewall S i sur: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–117.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P i sur: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;37:267–315.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S i sur: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
4. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M i sur: Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2018;391:31–40.
5. Boden W, O'Rourke RA, Teo KK i sur: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med* 2007; 356:1503–1516.
6. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls N i sur: Five-year outcomes with PCI guided by fractional-flow reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250–259.

## Gigantocelularni arteritis

Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

Gigantocelularni arteritis ili arteritis divovskih stanica (od engl. giant cell arteritis, GCA) je najčešći vaskulitis starije životne dobi. Obično zahvaća ogranke karotida, osobito temporalnu arteriju i arteriju oftalmiku, ali može zahvatiti aortu i njene ogranke. Bolest se javlja u starijih osoba iza 50 godine života, a incidencija raste sa dobi bolesnika, pa je prema američkim podacima incidencija u 50-to godišnjaka 19,8/100000, a u dobi iznad 90 godina čak 44,7 na 100 000. Žene imaju dva do šest puta veći rizik od obolijevanja. Etiologija nije poznata, ali kao važni čimbenici u nastanku bolesti navode se genetska predispozicija i okolišni čimbenici (moguće infekcije *Mycoplasma pneumoniae*, *Parvovirusom B19* i *Chlamydom pneumoniae*). Aktivacija T stanica dovodi do polarizacije i Th1 i Th17 stanica. Jedan od ključnih citokina u upalnoj kaskadi je i IL-6 a njegova razina korelira s aktivnosti bolesti. Tijekom bolesti dolazi do sterilne upale arterijske stijenke s posljedičnom brzom i koncentričnom hiperplazijom intime te okluzijom žile koja dovodi do ishemičnih komplikacija. Početni simptom najčešće je unilateralna glavobolja, koja može biti novonastala ili je prethodno promijenila karakter. Bol se najčešće javlja temporalno, ali može biti i druge lokalizacije, a od nespecifičnih simptoma javljaju se slabost, umor, porast tjelesne temperature i gubitak tjelesne težine. Od specifičnih simptoma javlja se karakteristična osjetljivost vlasišta, nedostatak pulsa temporalnih arterija koje mogu biti čvorasto zadebljane, poremećaji vida, klaudikacije čeljusti i udova. Smetnje vida mogu biti različite; od prolaznih dvoslika do akutne sljepoće, a javljaju se u oko 70% pacijenata. Najteža očna manifestacija jest anteriorna ishemična optička neuropatija koja se očituje naglim, bezbolnim gubitkom vida. Izuzetno je važno prepoznati simptome GCA kako bi se spriječio razvoj sljepoće i drugih kasnih komplikacija od kojih su najčešće (10–20%) aneurizme i disekcija torakalne aorte. Dio bolesnika ima i simptome reumatske polimialgije tako da možemo govoriti o tri fenotipa bolesti; kranijalni GCA, GCA velikih krvnih žila i reumatska polimialgija, a postoje preklapanja između bilo koja dva klinička podtipa. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza (ubrzane sedimentacije i povišenog CRP-a), biopsije temporalne arterije i slikovnih metoda koje uključuju ultrazvuk temporalnih arterija, CT angiografiju, MR angiografiju i PET-CT naročito kod kod kliničke slike gdje dominiraju opći simptomi nad kranijalnim. Iako se biopsija temporalne arterije smatra zlatnim standardom za postavljanje dijagnoze, ukoliko je ultrazvučni nalaz jasan uz karakterističan halo znak po novim preporukama za dijagnosticiranje vaskulitisa velikih krvnih žila ona nije apsolutno neophodna. Biopsiju je potrebno obaviti što je ranije moguće, odmah nakon početka liječenja s glukokortikoidima (GK). Karakteristične divovske stanice zamjećene su u približno polovice bolesnika s GCA, a lažno negativne biopsije javljaju se u 10–25% slučajeva. Negativan nalaz biopsije ne isključuje GCA. U liječenju GCA se iskustveno već više od 50 godina relativno usiješno primjenjuju GK. U slučaju smetnji vida potrebno je liječenje pulsni dozama GK (0,5–1 gram) tije-

kom 3 dana, te se potom nastavlja s dozom 1mg/kg dok se u ostalim slučajevima započinje sa 0,75–1 mg/kg prednizona ili ekvivalenta peroralno uz postupno smanjivanje doze obično nakon normalizacije upalnih pokazatelja. U daljnjem tijeku doza se snižuje za 10% svaki tjedan do dva, a nakon što se dostigne doza od 10 mg suzbijanje doze znatno je polaganije tijekom obično 12–18 mjeseci. U dijela bolesnika bolest poprima karakteristike kronične bolesti te je potrebna dugotrajna primjena niskih doza. Čak i ako imamo samo sumnju na GCA potrebno je započeti s GK kako bi se spriječio gubitak vida, a ukoliko se u daljnjem tijeku ta dijagnoza ne potvrdi terapija se prekida. Dio bolesnika pri primjeni manjih doza (5–10 mg prednizona) doživi relaps bolesti a u nekih bolesnika doza glukokortikoda se nemože smanjiti (refraktorna bolest). Posljedice visokih doza GK kao i njihove dugotrajne primjene su različite nuspojave kao što su osteoporotične frakture, katarakta, glaukom, kardiovaskularne komplikacije, hipertenzija, šećerna bolest i drugo. U liječenju GCA koriste se i metotreksat i azatioprin iako podaci malobrojnih kliničkih studija nizu konzistentni. Obično se koriste u bolesnika koji su primili visoku kumulativnu dozu GK te u bolesnika s visokim rizikom za recidiv. Zadnjih godina, a nakon rezultata GiACTA studije, lijek tocilizumab (Roactemra) koji inhibira IL-6 receptor je od regulatornih tijela prvi odobren lijek za liječenje GCA. U usporedbi sa standardnom terapijom primjena tocilizuma rezultirala je remisijom bolesti u četiri puta više bolesnika u 52. tjednu, dok je kumulativna doza GK bila manja za više od 40%. Hrvatsko reumatološko društvo (HRD) predlaže primjenu tocilizumaba za inicijalno liječenje u bolesnika s nereguliranom hipertenzijom, kardiovaskularnim komorbiditetima, šećernom bolesti, glaukomom i teškom osteoporozom kao i u bolesnika s refraktornom bolesti te onih bolesnika u kojih dođe do pogoršanja kliničke slike i/ili pogoršanja upalnih parametara nakon postignute remisije. U tijeku su i klinička istraživanja blokade IL-12/23 puta ustekinumabom kao i blokade aktivacije T stanica abataceptom u GCA.

**Ključne riječi:** gigantocelularni arteritis, klinička slika, liječenje, tocilizumab

### LITERATURA

1. Buttgeriet F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. *JAMA*. 2016; 315(22):2442–58.
2. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N i sur. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(8):1594–97.
3. Šarić K, Šemper A, Anić F, Zekić T, Defranceschi M, Novak S. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of patients with temporal arteritis in Clinical Hospital Center Rijeka; *Liječ Vjesn* 2014;136 (9–10):253–6.
4. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S i sur. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis *N Engl J Med* 2017;377(4):317–28.
5. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C i sur. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):636–643. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649. Epub 2018 Jan 22.

## Intervencijska radiologija – mogućnosti u liječenju periferne vaskularne bolesti

Ana Marija Alduk

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb

Napredak u endovaskularnom liječenju je proširio lepezu mogućnosti liječenja periferne vaskularne bolesti. Endovaskularno liječenje predstavlja manje rizičnu alternativu otvorenim kirurškim zahvatima, pogotovo kod bolesnika s komorbiditetima.

Neinvazivno fiziološko testiranje i obojeni dopler omogućuju postavljanje dijagnoze, određivanje lokalizacije bolesti i stupnja stenoze. Radiološke slikovne metode poput kompjutorizirane tomografije ili magnetne rezonancije prethode endovaskularnom zahvatu te omogućuju detaljnu analizu vaskularne anatomije, lokalizaciju i opsežnost bolesti te planiranje zahvata (mjesto arterijske punkcije, položaj pacijenta na stolu, potrebna oprema itd.) što smanjuje trajanje zahvata, količinu upotrijebljenog kontrastnog sredstva i dozu zračenja (1, 2).

Revaskularizacija je u pravilu rezervirana za tri glavne kliničke prezentacije periferne arterijske bolesti: intermitentnu klaudikaciju koja ograničava stil života, kritičnu ishemiju ekstremiteta ili akutnu ishemiju ekstremiteta.

Mnogi pacijenti s klaudikacijama mogu se liječiti vježbama hodanja i medikamentoznom terapijom, dok je endovaskularni zahvat rezerviran za one kod kojih ovi modaliteti liječenja ne uspiju u unaprijeđenju funkcije ili kvalitete života. Nasuprot ovome, kritična ili akutna ishemija neposredno ugrožavaju ekstremitet i zahtijevaju hitnu revaskularizaciju.

Tehnološki napredak u materijalima koji se koriste za endovaskularne zahvate je unaprijedio mogućnosti liječenja kompleksnih lezija koje su se nekad mogle liječiti samo kirurškim zahvatima. Upravo zato, starije smjernice koje su se vodile duljinom i prirodom lezija (stenoza/okluzija) više nisu utemeljene (3).

Općenito, endovaskularni zavati imaju bolje dugotrajne rezultate u aortoilijačnoj bolesti nego u femoropopliteal-

noj bolesti. Infrapoplitealna revaskularizacija je u pravilu rezervirana za kritičnu ili akutnu ishemiju.

Balonska angioplastika i ugradnja stentova su glavne endovaskularne metode liječenja (4, 5). Važan napredak predstavljaju novi materijali poput stentova i balona obloženih lijekovima, pokriivenih stentova, noviteta u dizajnu stentova koji ih čine otpornima na frakture te materijali za rekanalizaciju kroničnih totalnih okluzija i aterektomiju.

Bolesnici nakon endovaskularnog liječenja moraju imati strukturirani plan praćenja i liječenja što uključuje liječenje kardiovaskularnih rizičnih faktora u svrhu prevencije srčanog i moždanog udara koji su glavni uzroci smrti. Kontrolni pregledi ekstremiteta imaju za cilj identifikaciju restenoze ili nove bolesti budući da obje mogu ugroziti prohodnost tretiranog segmenta što dovodi do oštećenja funkcije i ugrožavanja ekstremiteta.

### LITERATURA

1. Rieker O, Düber C, Schmiedt W, von Zitzewitz H, Schweden F, Thelen M. Prospective comparison of CT angiography of the legs with intrarterial digital subtraction angiography. *Am J Roentgenol* 1996;166:269–76.
2. Scherthaner R, Stadler A, Lomoschitz F i sur. Multidetector CT angiography in the assessment of peripheral arterial occlusive disease: accuracy in detecting the severity, number, and length of stenoses. *Eur Radiol*. 2008;18:665–71.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA i sur. TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 2007;26:81–157.
4. Klein AJ, Pinto DS, Gray BH, Jaff MR, White CJ, Drachman DE. SCAI expert consensus statement for femoral-popliteal arterial intervention appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:529–38.
5. Klein AJ, Feldman DN, Aronow HD i sur. SCAI expert consensus statement for aorto-iliac arterial intervention appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84:520–8.

## Što o transplantaciji solidnih organa trebaju znati svi liječnici

Iva Košuta

Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur

U Hrvatskoj trenutno živi otprilike 800 pacijenata liječenih transplantacijom jetre, a svake godine stotinjak ljudi bude transplantirano. Petogodišnje preživljenje nakon transplantacije jetre prelazi 70% te je populacija ovih pacijenata u porastu.

Transplantacija jetre zahvat je koji može obnoviti zdravlje pacijenta i radnu sposobnost te značajno produžiti tra-

janje života. Zahvaljujući napretku kirurških tehnika, razvoju učinkovite imunosupresivne terapije te adekvatnom izboru pacijenata postignuti su značajni uspjesi u preživljenju presadaka i bolesnika. Današnji izazovi u području transplantacijske medicine su daljnje poboljšanje kvalitete života, održavanje radne sposobnosti i produljenje preživljenja. (1)

**Tko je kandidat za transplantaciju jetre?** U transplantacijski centar najčešće se upućuju pacijenti sa cirozom jetre, a u trenu pojave progresivne žutice, pojave ascitesa otpornog na diuretike ili sumnje na hepatocelularni karcinom. Jetrene bolesti koje dovode do terminalne faze jetrenog zatajenja uključuju kronične virusne hepatitise (HBV, HCV), alkoholnu bolest jetre, ne-alkoholnu masnu bolest jetre, autoimuni hepatitis, metaboličke poremećaje poput Wilsonove bolesti i hemokromatoze te kolestatske jetrene bolesti – primarni bilijarni kolangitis i primarni sklerozantni kolangitis. Nerijetko, jetrena ciroza komplicirana je postojanjem hepatocelularnog karcinoma.

Također, indikacija za transplantaciju jetre uključuje i (sub)akutno zatajenje jetre uzrokovano lijekovima (direktno ili idiosinkratsko), fulminantni autoimuni hepatitis, fulminantni HBV hepatitis, akutni Budd-Chiari-jev sindrom, fulminantnu prezentaciju Wilsonove bolesti. Postoji niz kriterija za odabir pacijenata sa (sub)akutnim jetrenim zatajenjem koje je nužno uputiti u transplantacijski centar, a najčešće korišteni u europskim centrima su King's College i Clichy kriteriji. (1,2)

**Tko nije kandidat za transplantaciju jetre?** Svrha transplantacije jetre je potpuni oporavak zdravlja i produženje života, no resursi su u odnosu na medicinske zahvate sa sličnim koristima su ograničeni. S obzirom na navedeno, jasno su definirane apsolutne kontraindikacije za transplantacijsko liječenje koje uključuju moždanu smrt, ekstrahepatalnu malignu bolest, aktivnu nekontroliranu infekciju, sindrom stečene imunodeficiencije, teško kardiopulmonalno oboljenje i nemogućnost pridržavanja imunosupresivnom režimu.

Relativne kontraindikacije za transplantaciju konstantno evoluiraju. Zahvaljujući razvoju potentnih antiviralnih lijekova koji dovode do zalječenja ili izlječenja kroničnih virusnih bolesti, hepatitis B, Hepatitis C i HIV više nisu zapreka transplantacijskom liječenju. Druge relativne kontraindikacije uključuju kolangiocelularni karcinom, trombozu portalne vene i stariju životnu dob. Također, većina centar zahtjeva najmanje 6 mjeseci apstinencije od alkohola kod oboljelih od jetrene ciroze etilne geneze. (3)

**Kako funkcionira sustav alokacije organa?** Alokacijski sustavi razlikuju se od države do države. Republika Hrvatska ove je godine proslavila 10-godišnjicu članstva u Eurotransplantu, europskoj neprofitnoj organizaciji koja olakšava pacijentu usmjerenu alokaciju kao i međudržavnu razmjenu organa. Prije uvrštenja na transplantacijsku listu bolesnik prolazi ekstenzivnu obradu kako bi se definitivno isključila mogućnost daljnjeg konzervativnog liječenja te utvrdilo ne-postojanje apsolutnih kontraindikacija za planirani zahvat. (4,5)

Zbog stalnog nedostatka donorskih organa izazov je bio stvoriti sustav alokacije koji dovodi do maksimalne utilizacije presađak. Cilj je izbjeći donaciju pacijentima koji i bez transplantacije imaju dobro očekivano trajanje života kao i bolesnicima čija prognoza je loša usprkos transplantacijskom liječenju. Eurotransplant za procjenu potrebe za transplantacijom koristi *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) skor koji korelira s 3-mjesečnim preživljenjem. MELD skor temelji se na bolesnikovim vrijednostima INR-a, bilirubina i kreatinina što ga čini u potpunosti objektivnim za razliku od drugih često korištenih prediktora mortaliteta poput Child-Pugh skora. Smatra se da

bolesnici s MELD skorom nižim od 15 imaju bolje tromjesečno preživljenje bez transplantacije.

**Koje su komplikacije nakon transplantacije?** U ranom posttransplantacijskom periodu (<6 mjeseci nakon transplantacije) komplikacije su najčešće vezane uz operativni zahvat i uključuju uključuju krvarenje, primarnu afunkciju presatka, trombozu jetrenog krvožilja, bilijarne strikture te pojavu bilijarnog 'leak-a'. U ovom periodu također se javlja akutno stanično odbacivanje te oportunističke infekcije, obično kao posljedica neadekvatne imunosupresije. U kasne komplikacije (> 6 mjeseci nakon transplantacije) ubrajaju se recidiv osnovne bolesti u jetreni presađak (HCV, HBV, PSC, PBC, NASH, AIH, HCC, alkoholna bolest jetre), pojava metaboličkog sindroma ili njegovih sastavnica, kronično odbacivanje, bilijarne strikture, pojava *de novo* malignoma, neuro- i nefrotoksičnost vezana uz kroničnu imunosupresivnu terapiju te razvoj uobičajenih infekcija. Kod prepoznavanja i prevencije kroničnih komplikacija neizostavna je uloga liječnika obiteljske medicine te liječnika u lokalnim bolnicama kako bi se liječenje započelo prije ireverzibilnih promjena koje dovode do gubitka presatka nakon čega jedina opcija liječenja postaje retransplantacija. (3)

Brojni izazovi vezani uz liječenje transplantacijom jetre postoje i danas. Prvenstveno se radi o manjku donorskih organa, mogućnosti povrata osnovne bolesti u jetreni presađak te morbiditet uzrokovan doživotnom imunosupresivnom terapijom. Ipak, transplantacijsko liječenje promijenilo je prirodni tijek kroničnih jetrenih bolesti gdje se zahvaljujući transplantaciji danas može govoriti o ozdravljenju a ne tek olakšanju simptoma bolesti.

### Zaključci

- Transplantacija jetre često je jedini način izlječenja terminalne faze kronične jetrene bolesti te nerijetko dovodi do potpunog oporavka zdravlja, radne sposobnosti i značajnog produženja života.
- Potreba za transplantacijskim liječenjem nadmašuje količinu dostupnih donorskih organa zbog čega je izuzetno bitan adekvatan probir kandidata te prevencija i rano prepoznavanje komplikacija koje mogu dovesti do gubitka presatka i potrebe za retransplantacijom.
- Posttransplantacijske komplikacije se dijele na rane i kasne. Rane komplikacije najčešće su vezane uz operativni zahvat ili oportunističke infekcije te je najčešće nužno liječenje u tercijarnim centrima. Prepoznavanje i liječenje kasnih komplikacija poput pojave uobičajenih infekcija ili sastavnica metaboličkog sindroma često je u nadležnosti liječnika obiteljske medicine ili liječnika u lokalnim bolnicama.

### LITERATURA

1. Hirschfield GM, Gibbs P, Griffiths WJH. Adult liver transplantation: What non-specialists need to know. *BMJ* (Online). 2009.
2. Williams R, Schalm SW, O'Grady JG. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;
3. Adams DH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. *Gut*. 2007;
4. Wiesner R, Edwards E, Freeman R i sur. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003.
5. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine* (United States), 2016.

## Pretjerujemo li u liječenju starijih bolesnika?

*Kristian Dominik Rudež<sup>1</sup>, Igor Radanović<sup>1</sup>, Robert Likić<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup>Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

Polifarmacija je termin koji se koristi za opisivanje primjene više od 6 kroničnih lijekova u terapiji pacijenata i obično podrazumijeva opravdanu primjenu lijekova.<sup>1</sup>

Polipragmazija (poli- + grč. *πραγμα*: čin, djelovanje), s druge strane, u medicini označava istodobnu primjenu većeg broja lijekova (ili postupaka) bez obzira na terapijsku opravdanost i potrebu.<sup>2</sup> Polipragmazija za pacijente može biti štetna zbog neželjenih učinaka i nepredvidljivih međudjelovanja lijekova te neopravdanog povećanog troška i neracionalnosti liječenja. Obično nastaje uslijed nekritičke primjene kliničkih smjernica, nedostatka komunikacije i koordinacije između više liječnika, liječenja nuspojava (ADE), nagomilavanja lijekova i samoliječenja pacijenta bez konzultacija sa svojim odabranim liječnikom. Kad polifarmacija prelazi u polipragmaziju, prednost liječenja određenim lijekom budu nadmašene nedostacima koji mogu biti financijski (trošak terapije) i nematerijalni koji dovode do neželjenih kliničkih posljedica i propuštenih zdravstvenih koristi.

Polipragmazija ima veću prevalenciju među starijima jer s povećanjem dobi odraslih raste rizik za višestruke kronične bolesti, od kojih mnoge zahtijevaju terapiju lijekovima. Ako se slijede sve dostupne smjernice za kliničku praksu za starije odrasle osobe, poput onih za kontrolu visokih razina kolesterola, krvnog tlaka, šećerne bolesti, osteoporoze i smanjenih kognitivnih sposobnosti, vrlo lako može nastati polifarmacija, ili polipragmazija.<sup>3</sup>

Polipragmazija je često rezultat liječenja nuspojava terapije. Prevalencija bolesti koštano-mišićnog sustava tako na primjer raste s dobi, obično se javlja u vidu osteoartrisa s kroničnom ukočenošću i bolovima te otežava lokomotornu funkciju i smanjuje kvalitetu života pacijenta, što potiče rutinsku primjenu nesteroidnih antireumatika (NSAR) u svrhu kontrole simptoma. Produljena primjena NSAR uzrokuje smanjenu sintezu prostaglandina u gastrointestinalnom (GI) traktu, što može uzrokovati ezofagitis, peptički ulkus, GI krvarenje ili perforaciju šupljih GI organa. Preventivno se, ili pak simptomatski, zbog toga u starijih bolesnika kronično propisuju blokatori histamin 2 receptora ili inhibitori protonske pumpe koji mogu uzrokovati dodatne nuspojave, poput zbunjenosti, promjena mentalnog statusa i smetnji vida.

Nuspojave i interakcije lijekova odgovorne su za i do 30% hospitalizacija osoba starijih od 65 godina, a između 15% i 65% svih ovih događaja mogu se spriječiti izbjegavanjem istovremenog propisivanja potencijalno neprikladnih lijekova, uz učinkovitu komunikaciju i obrazovanje pacijenata.<sup>3,4</sup>

Polipragmazija može nastati i u sklopu pacijentovog samoliječenja bezreceptnim lijekovima, skupljanjem lijekova na recept kod kuće i samoliječenjem bez konzultacije sa svojim liječnikom, ili razmjenom ili dijeljenjem lijekova sa susjedima, rođacima, poznanicima, u nadi da će lijekovi s na taj način potvrđenom djelotvornošću djelovati i kod pacijenta. U posljednje vrijeme pacijenti čak i

putem interneta i društvenih mreža traže, nude i mijenjaju svoje lijekove s drugim pacijentima. Ovakvo ponašanje često dovodi do nuspojava i interakcija te neželjenih posljedica terapije.<sup>5</sup>

Dodatno, mnogi stariji pacijenti traže mišljenja od više liječnika specijalista na više razina zdravstvene zaštite (primarna, sekundarna, tercijarna) te u svrhu liječenja više svojih akutnih i/ili kroničnih bolesti. Često se pri tome događa da svaki liječnik specijalist liječi pacijentovu bolest iz svog specijalističkog područja ili se u svom pristupu fokusira na organ ili organski sustav svoje specijalizacije, zanemarujući pri tome cjelinu i integralni pristup pacijentu te pri tome vrlo lako dolazi do preklapanja, interakcija i komplikacija u farmakoterapiji. Liječnici primarne zdravstvene zaštite, preopterećeni velikim dnevnim brojem pacijenata i rutinskim poslom, često ne smognu dovoljno vremena za racionalizaciju specijalističke terapije u svojih pacijenata te ju nastavljaju dalje propisivati. Često se također događa da se kod starijih pacijenata, po otpustu iz bolnice, dalje nastavlja kronično primjenjivati ambulantno (npr. inhibitor protonske pumpe ili benzodijazepin za nesanicu) terapija koja je bila primjenjivana u bolnici i koja je bila racionalna u liječenju akutne bolesti kao razloga hospitalizacije.<sup>6</sup>

Terapije se često propisuju na temelju precijenjene koristi i podcijenjenja rizika. Pri planiranju dijagnostičkih obrada poput kontrolnih pregleda za rak dojke, prostate ili debelog crijeva trebalo bi uzimati u obzir očekivano trajanje života i rizike povezane s pretjeranom dijagnostičkom obradom i polipragmazijom.

Kod karcinoma prostate, 1055 muškaraca bi trebalo pregledati i 37 liječiti kako bi se izbjegao 1 smrtni ishod u 11 godina. Za karcinome dojke i debelog crijeva, potrebno je pregledati 1000 pacijenata kako bi se spriječio 1 smrtni ishod u 10 godina. Za pacijente s očekivanim životnim vijekom manjim od 10 godina, screening pretrage za ove 3 maligne bolesti izlažu ih neposrednim zdravstvenim rizicima s malom šansom za potencijalne koristi.<sup>3</sup>

Uz to, treba uzeti u obzir očekivano trajanje života starije odrasle osobe kako bi se izbjeglo rutinsko korištenje lijekova za smanjenje razine lipida kod osoba s ograničenim životnim vijekom. Nema dokaza da hiperkolesterolemija, ili niske razine lipoproteina visoke gustoće, čine važan čimbenik rizika za povećanje opće smrtnosti, smrtnosti od koronarne bolesti srca, ili hospitalizacija uslijed infarkt miokarda ili nestabilne angine kod osoba starijih od 70 godina. Istraživanja su pokazala da starije osobe s niskim razinama kolesterola imaju veću smrtnost nakon uzimanja u obzir drugih faktora rizika. Osim toga, bolesnici koji su stariji od 85 godina, imaju dodatno smanjen omjer koristi i rizika, obzirom na porast rizika povezanih s kroničnom terapijom statinima (kognitivni poremećaji, padovi, neuropatija i miopatija).<sup>3,7</sup>

Zaključno, učinkovita kontrola polipragmazije zahtijeva kordinirane napore na svim razinama zdravstvene za-

štite, uključujući liječnike, medicinske sestre i farmaceute.<sup>8,9</sup> Specijalisti obiteljske i interne medicine su u idealnoj poziciji da pacijentima pruže edukaciju, informacije i motivaciju za racionalizaciju farmakoterapije u svrhu poboljšanja ishoda liječenja te smanjenja incidencije interakcija, nuspojava lijekova i s tim povezanih hospitalizacija.

#### LITERATURA

1. Milton J, Jackson S. Inappropriate polypharmacy: reducing the burden of multi-ple medication. *Clin Med* 2007;7:514–7.
2. Polipragmazija – definicija. Dostupno s poveznice: <http://enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=49208> Pristupljeno 5. 8. 2018.
3. Stefanacci RG, Khan T. Can Managed Care Manage Polypharmacy? *Clin Geriatr Med*. 2017 May;33(2):241–255. doi: 10.1016/j.cger.2017.01.005. Epub 2017 Mar 1. Review. PubMed PMID: 28364994.
4. Shiyabola OO, Farris KB. Concerns and beliefs about medicines and inappropriate medications: an Internet-based survey on risk factors for self-reported adverse drug events among older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8(3):245–57.
5. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(1):57–65.
6. Rambhade S, Chakarborty A, Shrivastava A. A survey on polypharmacy and use of inappropriate medications. *Toxicol Int* 2012;19(1):68–73.
7. Lee JK, Alshehri S, Kutbi HI, et al. Optimizing pharmacotherapy in elderly patients: the role of pharmacists. *Integr Pharm Res Pract* 2015;4:101–11.
8. Marek KD, Antle L. Medication management of the community-dwelling older adult. In: Hughes RG, editor. Patient safety and quality: an evidence-based handbook for nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008. p. 1–38.
9. Sipkoff M. Put all your drugs into a bag and take it to your pharmacist. *Manag Care* 2006;15(2):14–6.

## Anemije – racionalni pristup

Nadira Duraković

Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

Zbog visoke prevalencije anemije, procjena uzroka anemije je vjerojatno jedan od najčešćih problema s kojima se liječnici susreću. U posljednje je vrijeme postavljanje točne dijagnoze anemije i identifikacija etiologije anemije privukla poseban interes s obzirom da su mnoge epidemiološke studije pokazale da je postojanje anemije povezano sa lošijim ishodom u mnogim malignim bolestima ali i u drugim kroničnim bolestima kao što je kronično srčano zatajenje te kod hospitalizacije zbog drugih razloga.

Prema posljednjim dostupnim podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) globalno 1.62 milijardi ljudi odnosno 24.8% svjetske populacije ima anemiju, pri čemu je prevalencija najviša u predškolske djece (47.7%) a najniža u odraslih muškaraca (12.7%). Estrapolirani podaci za europsku populaciju govore za prevalenciju od 16.7% u predškolske djece te 15.2% u ne-trudnih žena i 18.7% u trudnica<sup>1</sup>. Iako su najčešći uzrok anemije globalno nutritivne deficijencije, i drugi uzroci su česti a druge bolesti i stanja mogu igrati ulogu u razvoju anemije. Starija populacija opterećena drugim bolestima predstavlja poseban izazov. U velikoj populacijskoj studiji NHANES III, u populaciji pacijenata starijih od 65 godina anemija u 65.7% slučajeva nije bila uzrokovana nutritivnom deficijencijom već su prevladavali drugi uzroci dok je u čak 33.6% oboljelih uzrok anemije bio nepoznat<sup>2</sup>.

Koja je točna definicija anemije? Najtočnije bi bilo reći da je anemija smanjena ukupna masa eritrocita, no praktičnije je definirati je kao sniženu razinu hemoglobina (Hb), odnosno hematokrita (Hct). Ali koja je točna donja granica hemoglobina? SZO je postavila kriterij od Hb < 130 g/L za muškarce i < 120 g/L za žene, no ti su kriteriji postavljeni uzimajući u obzir globalne nutritivne studije te ustvari i ne bi trebali služiti kao standard dijagnoze ane-

mije. Da u obzir kod postavljanja dijagnoze anemije treba uzeti i druge čimbenike, a ne samo dob pokazuju brojne studije, te su predložene vrijednosti donje granice normalnog koje u obzir uzimaju uz spol i rasu i dob.<sup>3</sup> Individualni pristup kod postavljanja dijagnoze posebno dolazi do izražaja kod populacije sportaša, starije populacije, ljudi različite rase, ili recimo pušača, kod kojih npr. inače viša koncentracija hematokrita može prikriti razvoj anemije. Vrlo je korisno usporediti recentni nalaz sa starim nalazima bolesnika budući da dinamika promjene rezine Hb može biti povremeno i korisnija od same vrijednosti.

Dva su načina podjela anemije: kinetička podjela i morfološka podjela. Kinetička podjela zasniva se na činjenici da manjak hemoglobina može proizaći iz povećane destrukcije eritrocita, smanjenog stvaranja eritrocita ili gubitka krvi. Ključan nalaz koji nam, uz razinu hemoglobina pomaže odrediti koji je mehanizam nastanka anemije je broj retikulocita, a izuzetno koristan je indeks stvaranja retikulocita koji točnije definira da li je odgovor koštane srži adekvatan za razinu anemije. Neobično je važno odrediti broj retikulocita kod svakog bolesnika kod kojeg evaluiramo uzrok anemije, što se ustvari često zanemaruje.

Druge podjela je morfološka podjela, i temelji se na vrijednosti prosječnog volumena eritrocita (MCV, od engl *mean corpuscular volume*). Tako se anemije svrstavaju u mikrocitnu, makrocitnu i normocitnu. Ova podjela je većini liječnika korisnija u definiranju uzroka anemije u njihovih bolesnika. Dijelom je to zasigurno jer su najčešće nutritivne anemije, anemija zbog manjka željeza i anemija manjka B12 odnosno folata, ujedno i najčešći razlozi nastanka mikrocitne odnosno makrocitne anemije. Tako je u bolesnika s mikrocitnom anemijom preporučljivo odrediti razine serumskog željeza, transferina i zaliha željeza. Ukoliko su ti nalazi zadovoljavajući, bolesnika treba upu-



nosni profil liječenja potpuno je drugačiji od kemoterapije. Obzirom na mehanizam djelovanja, nuspojave se temelje na autoimunim reakcijama. Tako može biti zahvaćen bilo koji organ u tijelu. Najčešće nuspojave su osip, proljev te endokrinopatije od kojih su najčešće bolesti

štitnjače. Nuspojava koja može biti životno ugrožavajuća su pneumonitisi koji su srećom rijetki. Navedene nuspojave obično se javljaju nakon 10 ili 12 tjedana nakon početka liječenja. Većina nuspojava može se lagano liječiti i nuspojave rijetko dovode do prekida liječenja.

## **Surviving Sepsis Campaign: 2016 – smjernice za liječenje sepse i septičkog šoka**

*Nina Gubarev Vrdoljak*

Zavod za intenzivnu medicinu, Interna klinika, KBC Zagreb

### **Uvod**

Sepsa je po život opasan poremećaj organa izazvan nekontroliranim odgovorom organizma na infekciju (1). Sepsa i septički šok su prepoznate kao jedan od vodećih javnozdravstvenih problema, od kojeg oboljevaju milijuni ljudi godišnje, sa stopom smrtnosti oko 25% i više. Surviving Sepsis Campaign (SSC) smjernice rezultat su radne grupe, sastavljene od stručnjaka 11 međunarodnih društava, kako bi dale uputu za liječenje sepse i septičkog šoka u pokušaju poboljšanja ishoda oboljelih. Prve smjernice izdane su 2004 te su od tada revidirane 2008, 2012 i na kraju najnovije 2016 godine. Poboljšano preživljenje bolesnika liječenih prema smjernicama dokazano je nizom publikacija (2–3).

S razvojem ovih smjernica iz 2016 izašla je i nova definicija sepse i septičkog šoka, – Sepsis-3 definicija (1) koja definira sepsu kao po život opasnu disfunkciju organa izazvanu nekontroliranim odgovorom organizma na infekciju. Septički šok je podgrupa sepse s perzistirajućom hipotenzijom koja zahtijeva vazoaktivnu terapiju kako bi održala srednji arterijski tlak veći ili jednak 65mmHg i serumskim laktatom većim od 2 mmol/L usprkos nadoknadi volumena.

### **Smjernice**

Smjernice za liječenje sepse SSC:2016 (4–5) naglašavaju važnost prepoznavanja sepse kao medicinske hitnoće i promptnog započinjanja njezinog zbrinjavanja unutar prvog sata od prezentacije.

Inicijalna resuscitacija podrazumijeva započinjanje resuscitacije hipoperfuzije izazvane sepsom sa najmanje 30ml/kg intravenski kristaloidnim otopinama kroz prva tri sata, nakon čega slijedi daljnja volumna nadoknada prema učestalim procjenama hemodinamskog statusa. Ukoliko je potrebno savjetuje se provesti daljnja procjena hemodinamike kako bi se odredila vrsta šoka ukoliko to nije jasno. Preporučena početna ciljna vrijednost srednjeg arterijskog tlaka 65mmHg u bolesnika s septičkim šokom koji zahtijevaju vazoaktivnu terapiju. Voditi nadoknadu volumena prema normalizaciji laktata kao markera tkivne hipoperfuzije.

Preporuča se adekvatno uzimanje rutinskih mikrobioloških uzoraka (uključujući i hemokulture) prije započinjanja antibiotske terapije ukoliko to bitno ne odgađa primjenu antibiotika, pri čemu je potrebno uzeti najmanje dva seta hemokultura.

Antimikrobna terapija započeti unutar sat vremena od prepoznavanja sepse, antibioticima širokog spektra. Ukoliko postoji sumnja odmah započeti i s antivirusnom odnosno antigljivičnom terapijom. Po detekciji uzročnika suziti spektar antimikrobne terapije. Doze prilagoditi prema principima farmakokinetike i farmakodinamike kako bi se izbjeglo poddoziranje lijeka. U septičkom šoku se savjetuje kombinirana najmanje dvojnja antibiotska terapija prema očekivanom uzročniku u početnom zbrinjavanju. U odsutnosti septičkog šoka ne preporuča se kombinirana terapija. Kako pratimo oporavak bolesnika preporuča se deeskalacija kombinirane terapije. Što se tiče dužine trajanja antibiotske terapije smatra se da je 7–10 dana dovoljno, kod nekih infekcija i kraće. Preporuča se dnevna procjena bolesnika s ciljem deeskalacije terapije. Praćenje vrijednosti prokalcitonina može pripomoći odluci o skraćivanju pa i prekidu empirijske, ali i ciljane antibiotske terapije.

Ukoliko postoji jasno sijelo infekta koje zahtijeva dodatnu dijagnostiku i zbrinjavanje isto treba provesti čim prije. Ukoliko se sumnja na intravaskularni kateter kao izvor infekta treba ga odstraniti čim se postavi drugi pristup.

Nakon inicijalne nadoknade volumena nastaviti istim ritmom nadoknade dok god se prati oporavak hemodinamike. Kristaloidi su prvi izbor u početnoj volumnoj nadoknadi kao i u daljnjoj volumnoj nadoknadi. Pri čemu koristimo fiziološku otopinu soli ili balansirane kristaloidne otopine. Postoji slaba preporuka za primjenu albumina u nadoknadi ukoliko bolesnik zahtijeva velike količine volumne nadoknade. Posebno se napominje da se ne preporuča primjena HES-a u septičnih bolesnika.

Ukoliko adekvatnom inicijalnom volumnom nadoknadom ne postizemo zadovoljavajuću hemodinamsku stabilnost savjetuje se prema smjernicama kao prvi izbor vazoaktivnog lijeka uvesti noradrenalin, a ukoliko je potrebno dodati vazopresin ili adrenalin kao drugi vazoaktivni li-



jek. Dopamin može biti alternativni vazoaktivni lijek, ali samo u pažljivo odabranih bolesnika zbog visoke sklonosti izazivanju ozbiljnih aritmija. Dobutamin ćemo dodati u bolesnika s dokazanom prisutnošću hipoperfuzije usprkos upotrebi adekvatne nadoknade volumena i vazoaktivne terapije. Ukoliko postoji potreba za vazoaktivnom terapijom potrebno je što prije postaviti arterijsku kanilu radi boljeg praćenja efekta terapije.

Preporuča se da bolnice i bolnički sistemi izrade postupnike za zbrinjavanje sepse i njeno rano prepoznavanje, traženje te prepoznavanje akutno oboljelih i visoko rizičnih bolesnika.

SCC:2016 daju dodatno smjernice u postupanju kod bolesnika sa sepsom i septičkim šokom u daljnjem tijeku bolesti vezano uz potrebe nadoknade krvnih pripravaka, mehaničku ventilaciju, sedaciju, nadoknadu bubrežne funkcije, kontrolu glikemije, prehranu, profilaksu tromboembolijskih incidenata i gastroprotekciju. Te ističu značaj postavljanja terapijskih ciljeva i zbrinjavanja u koje svakako treba uključiti bolesnika i obitelj.

### Zaključak

Sepsa je po život opasna disfunkcija organa izazvana nekontroliranim odgovorom organizma na infekciju. Sepsa i septički šok među vodećim su uzrocima smrti u svijetu. Literatura podupire činjenicu da je pridržavanje smjer-

nica u liječenju sepse i septičkog šoka rezultiralo poboljšanim ishodom u njihovom liječenju. Smjernice u liječenju sepse 2016 naglašavaju važnost ranog prepoznavanja i započinjanja liječenja sepse unutar prvog sata od prezentacije. Naglasak je na započinjanju zbrinjavanja bolesnika i provođenju novih, moguće jednostavnijih smjernica, već i u hitnoj službi, ali i na odjelu i u jedinici intenzivne njege. Konačni cilj smjernica je daljnje poboljšanje u ishodu liječenja sepse i septičkog šoka.

**Ključne riječi:** Sepsa, Septički šok, Definicija sepse (Sepsis-3), Surviving sepsis campaign: 2016

### LITERATURA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW *i sur.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis et Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
2. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS *i sur.* Surviving Sepsis Campaign association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015;43:3–12.
3. Seymour CW, Gesten F, Prescott H *i sur.* Time to treatment and mortality during mandated emergency care of sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235–44.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W *i sur.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486–522.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W *i sur.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–77.

## Raynaudov sindrom – zašto ga je važno prepoznati

Mislav Radić

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju,  
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

Raynaudov fenomen (sindrom) predstavlja vazospazam dijelova šake potaknut hladnoćom, emocionalnim uzbuđenjem, koji uzrokuje neugodnost i promjenu boje kože (bljedilo, cijanozu, eritem ili kombinaciju ovih simptoma) u području jednog ili više prstiju. Tipična epizoda karakterizirana je iznenadnom pojavom hladnih prstiju uz oštro demarkirano bljedilo i/ili cijanozu kože šaka, rjeđe stopala. Utopljavanjem šaka simptomi prolaze nakon 15 do 20 minuta. Poremećaj može biti primaran ili sekundaran. Dijagnoza se postavlja temeljem kliničkog pregleda. Daljnja obrada ima za cilj razlikovanje primarne od sekundarne bolesti tj. razlikovanje fenomena odnosno sindroma u sklopu neke druge bolesti. Primarni Raynaudov fenomen je mnogo učestaliji (>80% slučajeva) od sekundarnog; javlja se bez simptoma i znakova druge bolesti. U 75% slučajeva je sporadičan, ali može se javljati unutar obitelji. Oko 15–20% ljudi s primarnim Raynaudovim fenomenom razvije ozbiljniju sustavnu bolest i time Raynaudov fenomen postaje sekundaran. Primarni Raynaud obično pogađa žene mlađe od 30 godina (najčešće u periodu adolescencije odnosno u ranim dvadesetim godina-

ma). Iako simptomi mogu biti neugodni, nema opasnosti od težih manifestacija kao što su primjerice digitalne ulceracije, gangrena odnosno autoamputacija distalnih falangi prstiju šaka. Primarni Raynaud nastaje u bolesnika koji nemaju neku drugu sustavnu bolest. Sekundarni Raynaud je pridružen u sklopu neke sustavne bolesti. Najčešće su to reumatske bolesti, posebice sustavna skleroza, potom okluzivne vaskularne bolesti, hematološki poremećaji kao i rad s vibrirajućim alatima, a rjeđe i učinak nekih lijekova (1). U nekim slučajevima Raynaudova fenomen (najčešće jednostrani) se javlja u sklopu zloćudne bolesti. Sekundarni (paraneoplastički) Raynaudova fenomen javlja se uz zloćudne novotvorine urogenitalnog sustava, rijetko tankog crijeva, dojke, gušterače, bubrega i limfoproliferativne bolesti (2–6). U razlikovanju primarnog od sekundarnog Raynaudova fenomena uz fizikalni pregled od pomoći može biti kapilaroskopski pregled.

Liječenje Raynaudovog fenomena uključuje prihvaćanje određenih životnih navika kao i primjenu lijekova. U sklopu liječenja primarnog oblika neophodno je izbjegavanje hladnoće, ustezanje od pušenja, i ako je stres poti-

cajni čimbenik, tehnike relaksacije. Češće se upotrebljavaju lijekovi i to prvenstveno blokatori kalcijjskih kanala i blokatori angiotenzinskih receptora. Kontraindicirani su  $\beta$ -blokatori, klonidin i preparati ergotamina jer uzrokuju vazokonstrikciju pa mogu potaknuti i pogoršati simptome. Liječenje sekundarnog Raynaudovog fenomena je značajno složenije i uključuje obvezno liječenje sustavne bolesti. Ovi lijekovi djeluju povećavajući protok krvi u kapilarnom spletu prstiju šaka. U slučaju pojave digitalnih ulceracija, mogu se koristiti i drugi lijekovi, uključujući sildenafil ili prostaciklin. U cilju prevencije nastanka novih digitalnih ulceracija Raynaudovog fenomena u sklopu sustavne skleroze koristi se dvojni antagonist endotelinskih receptora (bosentan). U nekim slučajevima potrebno je lokalno antibiotsko liječenje uz debridman kao i terapija inhibitorima selektivnog ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili lijekovima koji snižavaju kolesterol (statin).

Kriteriji za dijagnozu primarnog Raynaudova fenomena su: bolest počinje prije 30. godine života (u 75% slučajeva), simptomi su simetrični, umjerene jakosti te nema nekroze tkiva niti gangrene, negativna anamneza što se tiče mogućih sustavnih bolesti i uredan nalaz kapilaroskopije.

Kriteriji za dijagnozu sekundarnog Raynaudova fenomena su: bolest počinje u bolesnika starijih od 30. godine života, teški bolni napadi koji mogu biti asimetrični i jednostrani, ishemične lezije, anamneza i nalazi koji ukazuju na neku sustavnu bolest, proširene, zavijene, tortuozne

kapilare korijena nokta potvrđene kapilaroskopije. Kapilaroskopska potvrda megakapilara je patognomonična za sustavnu sklerozu.

### Zaključak

Raynaudov fenomen se može klasificirati kao primarni ili sekundarni, oko 10% ukupnog stanovništva ima primarni Raynaudov fenomen. Liječenje Raynaudovog fenomena ovisi o težini kliničke slike te da li je li sastavnica neke sustavne bolesti. Raynaudov fenomen značajno umanjuje kvalitetu života bolesnika posebice ako je riječ o sekundarnom obliku istog.

### LITERATURA

1. *Huston KK, Stone JH, Wigley FM.* Digital ischemia and Raynaud's phenomenon. U: Ball GV, Bridges Jr SL, ur. *Vasculitis*. 2. izdanje. New York: Oxford University Press, 2008, 209–23.
2. *Auboire L, Landy S, Perrot JY, Maïza D, Le Hello C.* A negative first-line work-up of Raynaud's phenomenon: and what if it were cancer? *J Mal Vasc* 2010;35:35–7.
3. *Allen D, Robinson D, Mittoo S.* Paraneoplastic Raynaud's phenomenon in a breast cancer survivor. *Rheumatol Int* 2010;30:789–92.
4. *Schmid I, Fliegner M.* Digital ischemia of a patient with undifferentiated large cell lung cancer. *Internist (Berl)* 2008;49:346–8.
5. *Houkpati A, Marie I, Paillotin D, Muir JF, Cuvelier A.* Paraneoplastic sclerodermaform syndrome. *Rev Mal Respir* 2010;27:251–6.
6. *Field J, Lane IF.* Carcinoma of the lung presenting with digital ischaemia. *Thorax* 1986;41:573–4.
7. *Shapiro SC, Wigley FM.* Treating Raynaud phenomenon: Beyond staying warm. *Cleve Clin J Med* 2017;84(10):797–804.

## Direktni oralni antikoagulansi (DOAC)

*Silva Zupančić Šalek*

Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

Direktni oralni antikoagulansi (DOAC) su skupina lijekova koja je razvijena u zadnjem desetljeću kao alternativa standardnoj antikoagulantnoj terapiji i prevenciji venskog tromboembolizma. Na raspolaganju su dva tipa antikoagulansa i to izravni inhibitori FX i to apixaban, rivaroxaban i edoxaban (koji nije registriran u Republici Hrvatskoj) i inhibitor trombina – dabigatran. Direktni oralni antikoagulansi blokiraju samo jedan faktor sustava zgrušavanja i za njihovo djelovanje nije potreban antitrombin. Danas je njihova upotreba u rutinskoj kliničkoj praksi sve veća bilo u prevenciji tromboembolijskih poremećaja i to moždanog udara i sisteme embolizacije u nevalvularnoj fibrilaciji atriya bilo u liječenju i sekundarnoj prevenciji venskog tromboembolizma. Koriste se i u tromboprofilaksi velikih ortopedskih zahvata.

Farmakološke karakteristike DOAC-a su brza apsorpcija nakon oralne primjene s vršnom koncentracijom lijeka za otprilike 2 sata pa stoga nije potrebno inicijalno primijeniti parenteralni antikoagulans. Imaju relativno kratko

poluvrijeme eliminacije (5–17 sati). Različite su farmakokinetičke karakteristike dabigatran etexilata i direktnih inhibitora FX. Dabigatran etexilat je pro lijek koji se pretvara u aktivni oblik dabigatran putem mikrosomalnih karboksilesteraza u jetri. Kako ima nisku biološku raspoloživost (6%), potrebne su visoke doze dabigatran etexilata kako bi se postigao odgovarajući antikoagulantni učinak. Uglavnom se eliminira putem bubrega (85% apsorbirane doze) i nije podoban za bolesnike s bubrežnom insuficijencijom. Za razliku od inhibitora trombina, inhibitori FX imaju dobru biološku raspoloživost (više od 50%), niži bubrežni klirens od dabigatran etexilata, ali još uvijek značajan (54–73% apsorbirane doze se izluči urinom). Podliježu intenzivnom metabolizmu CYP3A4 (rivaroxaban), CYP3A4/5 (apixaban) i/ili hidrolizi (edoxaban).

Velika randomizirana klinička ispitivanja direktnih oralnih antikoagulansa pokazala su u usporedbi sa standardnim antikoagulansima (heparini male molekulske težine, antagonisti vitamina K) da nisu inferiorniji a u

određenim situacijama superiorni od varfarina po učinkovitosti tj. prevenciji ishemijskog moždanog udara i sustavne embolije u nevalvularnoj fibrilaciji atrijsa. Izgleda da su sigurniji posebno uzimajući u obzir rizik većih krvarenja. Navedeni lijekovi su apsolutno kontraindicirani za prevenciju tromboembolije u bolesnika s mehaničkim valvulama. Direktni oralni antikoagulansi jednako su učinkoviti kao i varfarin u liječenju i prevenciji venske tromboembolije (tromboze dubokih vena, plućne embolije), uz bolji sigurnosni profil s manjim brojem velikih krvarenja i to intrakranijalnih krvarenja. U tijeku su istraživanja o primjeni DOAC-a u liječenju akutnog koronarnog sindroma (ACS) u kombinaciji s antiagregacijskim lijekovima. Jedino je rivaroxaban prihvaćen u Europi za sekundarnu prevenciju stabilnog ACS u kombinaciji s antiagregacijskom terapijom.

Ako se primjenjuju u fiksnoj dozi nije potrebno laboratorijsko praćenje antikoagulantnog učinka. Nema interakcija s hranom, a znatno je manji broj interakcija s lijekovima u usporedbi s varfarinom. Kontraindicirani su tijekom trudnoće i dojenja, a u djece u klinička istraživanja u tijeku. Antidoti direktnih oralnih antikoagulansa su: za dabigatran je idarucizumab, a za inhibitore FXa andexanet alfa.

### Zaključci

1. U akutnom kao i u produženom liječenju DOAC-i nisu inferiorniji u usporedbi s varfarinom, dapače pokazuju bolju učinkovitost.
2. DOAC-i su učinkoviti u prevenciji moždanog udara i embolijskih incidenata bolesnika s fibrilacijom atrijsa i sigurniji. Učinkoviti su u tromboprolaksi velikih ortopedskih zahvata.
3. Primjenjuju se u fiksnoj dozi i ne treba laboratorijsko praćenje, ali se može mjeriti učinak
4. Nema interakcije s hranom i mnogo manje s lijekovima

5. Na raspolaganju su antidoti za dabigatran idarucizumab i andexanet alfa za inhibitore FX, koji se rijetko koriste.
6. Direktni oralni antikoagulansi su lijek izbora za mnoge bolesnike s VTE ili FA (osim u bolesnika s mehaničkim valvulama).

### LITERATURA

1. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018;362:k2505.
2. Dabi A and Koutrouvelis A. Reversal strategies for intracranial hemorrhage related to direct oral anticoagulant medications. *Hindawi Critical Care Research and Practice* 2018;Article ID 4907164, 1–11.
3. Douxfils J, Ageno W, Samama CW i sur. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018;16:209–19.
4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS i sur. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;00,1–64.
5. Bartoli-Abdou JK, Patel JP, Crawshaw J i sur. Exploration of adherence and patient experience with DOACs one year after switching from vitamin-K antagonists-insights from the switching study. *Thrombosis Research* 2018;162:62–8.
6. Shaw JR and Siegal DM. Pharmacological reversal of the direct oral anticoagulants – A comprehensive review of the literature. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:251–65.
7. Burn J and Pirmohamed M. Direct oral anticoagulants versus warfarin: is new always better than the old? *Open Heart* 2018;5:e000712,1–4.
8. Jun M, Lix LM, Durand M i sur. Comparative safety of direct anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicentre, population based, observational study. *BMJ* 2017;359:j4323.
9. Wakakura S, Hara F, Fujino T i sur. Comparison of direct oral anticoagulants and warfarin in the treatment of deep venous thrombosis in the chronic phase. A large, single-center, observational study. *Int Heart J* 2018;59:126–35.
10. Tripodi A, Chantarangkul V, Legnani C, Testa S, Tosetto A. Inter-laboratory variability in the measurement of direct oral anticoagulants: results from the external quality assessment scheme. *J Thromb Haemost* 2018;16:565–70.

## Medicina: holizam i mehanicizam

Dubravka Bosnić

Zavod za imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

Tehnički napredak i razvoj medicine temeljene na dokazima doveli su do sve veće fragmentacije struka unutar (interne) medicine te eksponencijalnog razvoja dijagnostičkih kriterija i dijagnostičko-terapijskih algoritama. Usprkos činjenici da takav razvoj može pridonijeti poboljšanju nekih relevantnih ishoda, medicinska praksa je i dalje prožeta problemom procjepa između pristupa problemu (bolesti) i pristupa bolesniku. Taj se procjep očituje raskorakom između *s jedne strane* vrlo jednostavnih preporuka koje se iznose u modernim smjernicama i algoritmima, i *s druge strane* pristupa bolesniku u kojega je pri postavljanju dijagnoze potrebno uzeti u obzir sve diferen-

cijalne dijagnoze; a ako je dijagnoza postavljena treba sagledati sve manifestacije pojedine bolesti, sva komorbidna stanja, i naposljetku interakcije lijekova. Potonje nije u ozbiljnoj mjeri analizirano u dijagnostičko-terapijskim smjernicama, a u iznimkama gdje jest, razina dokaza je niska zbog skromnih mogućnosti kvantifikacije.

Takav procjep između teoretskog znanja i praktične primjene posebno se ogledava u sistemskim bolestima, za čiju se paradigmu može uzeti sistemski eritematozni lupus (SLE). Poimanje lupusa (pa onda i sistemskog lupusa) povijesno se razvijalo usporedno s razvojem medicine. U *klasičnom* razdoblju (od Hipokrata do Kaposia u 19. sto-

ljeću) lupus je karakteriziran jednostavnim opisima kožnih promjena. U *neoklasičnom* razdoblju (kraj 19. st. – sredina 20. st.) spoznaju se manifestacije na unutrašnjim organima. Za istaknuti je da je William Osler na prijelazu stoljeća prvi povezoao patohistološku sliku bolesti (ne samo lupusa, nego bilo koje bolesti) sa njezinom kliničkom slikom, što je predstavilo revoluciju u dotadašnjoj kliničkoj medicini, koja je do tada počivala na opsežnim opisima simptomatologije bez zajedničkog nazivnika u smislu patogenetske ili patohistološke osnove. *Moderno vrijeme* povijesti lupusa započinje Hargravesovim opisom LE stanica (Klinika Mayo), čime se po prvi puta laboratorijski test uvodi u dijagnostiku lupusa. U daljnjem tijeku razvijaju se nove laboratorijske metode s poboljšanim testnim značajkama, uključujući antinuklearna protutijela i testove za antifosfolipidni sindrom.

Iako je već sredinom 20. stoljeća razvijena relativno jasna predodžba o kombinaciji simptoma i znakova koje čine SLE (artritis, nefritis, epilepsija, psihoza, kožne promjene, hemolitička anemija), razvoj spomenutih laboratorijskih metoda kao novog zajedničkog nazivnika omogućilo je uklapanje i lakših kliničkih slika/nalaza u spektar SLE-a (leukopenija, blaža anemija, afte, alopecija). Potreba za kvantifikacijom i prepoznavanjem bolesti dovela je do razvoja klasifikacijskih kriterija, od kojih su najpoznatiji oni Američkog društva za reumatologiju (njih ukupno 11). Klasifikacijske kriterije mogu ispuniti i bolesnici s nekom drugom bolešću, što ne znači da imaju lupus. Za

SLE nikada nisu doneseni dijagnostički kriteriji niti je izgledno da će isti biti razvijeni u skorije vrijeme. Razlog tome je što je tijekom postavljanja dijagnoze potrebno isključiti diferencijalne dijagnoze, mnoge od kojih su češće od lupusa (infekcije, druge autoimune i limfoproliferativne bolesti). Isto tako, čitavo vrijeme tijekom liječenja i praćenja bolesnika potrebno je razlikovati aktivnu bolest, superponiranu infekciju, oštećenje organa prouzrokovano bolešću, preklapanje s drugim autoimunim bolestima i nuspojave lijekova. Ne postoje kvantitativne mjere niti pojedinačni testovi ili biomarkeri kojima bi se te kategorije mogle jasno razlikovati.

Postojeći dokazi o učinkovitosti dijagnostičko-terapijskih postupaka u medicini temelje se na rezultatima studija na uzorcima relativno homogenih skupina bolesnika sa (što) manjim brojem komorbiditeta, a često i s blažim oblicima bolesti, na stabilnim dozama lijekova. Iako je to potrebno radi lakše detekcije učinka ispitivanog postupka/lijeka, takvi dokazi se tek djelomično mogu primijeniti u holističkom pristupu bolesniku u realnom kliničkom kontekstu. Medicinu osnovanu na dokazima treba promatrati u kontekstu jačine postojećih dokaza i, što je još važnije, svih onih kliničkih scenarija za koje formalni dokazi ne postoje, ali je liječenje potrebno. Kliničko rasuđivanje i dalje ostaje nezamjenjivi alat u kliničkom radu, uz tri osnovne pretpostavke: kontinuirano učenje, konzultaciju s kolegama i povratnu informaciju.

## Acidobazni status uz krevet bolesnika

*Radovan Radonić, Luka Bielen*

Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

U ljudskom organizmu nizom se mehanizama održava normalna koncentracija  $H^+$  iona u tjelesnim tekućinama. Normalna vrijednost pH ljudskih tjelesnih tekućina je 7.4 (7.35–7.45). Vrijednosti pH niže od toga nazivaju se acidozom, a više alkalozom.

Prisustvo puferskih sustava u ljudskom tijelu, od kojih je najvažniji bikarbonatni pufer, trenutno će ublažiti promjenu pH nakon dodatka ili oduzimanja kiseline ili lužine. Brzo će odgovoriti i respiracijski sustav povećanom ili smanjenom eliminacijom  $CO_2$  iz tijela. Na nastalu promjenu odgovoriti će i bubregi koji će u slučaju acidoze pojačano reapsorbirati bikarbonatni ion iz lumena tubula, pojačano izlučivati  $H^+$  ione u sabirnim kanalima te stvarati amonijak i pojačavati kapacitet amonijskog pufera.

Vrijednost pH tjelesnih tekućina rezultat je aktivnosti respiratorne i metaboličke komponente regulacije acidobaznog statusa. U analizi acidobaznog statusa najjednostavnije je utvrditi stanje pojedine komponente, a potom uz uvid u kliničke parametre interpretirati koji je razlog eventualnom otklonu od normale.

Učinak respiratorne komponente analiziramo mjerenjem koncentracije  $CO_2$  u arterijskoj krvi. U normalnim

okolnostima povratna sprega temeljena na aktivnosti centralnih kemoreceptora koji mjere pH tjelesnih tekućina glavni je regulator veličine minutne ventilacije, jer su i glavne promjene pH posljedica promjene u produkciji  $pCO_2$ , ovisno o tjelesnoj aktivnosti. Pojačana ventilacija pluća osim acidozom može biti potaknuta i hipoksemijom, što treba uzeti u obzir u interpretaciji hipokapnije (1).

Stanje metaboličke komponente regulacije acidobaznog statusa procjenjujemo uvidom u koncentraciju bikarbonatnih iona, koji su dio bikarbonatnog puferskog sustava, najvažnijeg puferskog sustava u organizmu. Umjesto promatranja otklona koncentracije bikarbonata od normale, jednostavnije je promatrati „višak baza”, u nalazu obično označen kao BE (“base excess”). Kad je metabolička komponenta acidobaznog statusa u stanju ravnoteže, BE je 0. Negativni predznak označava stanje metaboličke acidoze, a pozitivni predznak nalazimo u alkalozu. Obično u nalazu imamo i pojmove „efektivni” i „standardni” bikarbonati odnosno BE. Efektivni su oni koji označavaju stvarno izmjerenu aktualnu koncentraciju bikarbonata u otopini uključujući „podršku” bikarbonatnom puferskom sustavu od strane drugih pufera. Uz veći otklon pH od

normale, vrijednost efektivnih bikarbonata je prividno bolja nego što je stvarno stanje samog bikarbonatnog pufera. Uvid u nepotpomognuto stanje bikarbonatnog puferkog sustava možemo dobiti ako vratimo pH uzorka na normalu. Uz male otklone pH, razlika efektivne i standardne koncentracije bikarbonata je nebitna.

U analizi acidobaznog statusa obično prvo konstatiramo pH, potom pogledamo  $pCO_2$  kao mjerilo učinka respiratorne komponente, te standardni BE kao mjerilo učinka metaboličke komponente regulacije acidobaznog statusa. Nedostatna funkcija jedne komponente obično se u organizmu kompenzira pojačanom funkcijom druge komponente regulacije acidobaznog statusa. Kod toga treba imati na umu da zdrav respiracijski sustav može reagirati odmah, a bubregu treba vremena. Primjerice, ako je primarni poremećaj nedostatna ventilacija pluća zbog kronične opstruktivne bolesti pluća, bubreg će na trajnu hiperkapniju (respiratornu acidozu) odgovoriti pojačanom retencijom bikarbonata i dovesti metaboličku komponentu u stanje alkaloze, što će ublažiti respiratornu acidozu. I obratno, ukoliko postoji višak nevolatilne kiseline, bilo da je dodana izvana ili se pojačano stvara metabolizmom ili ih bolesni bubreg ne može dostatno izlučiti, organizam će reagirati hiperventilacijom te smanjenjem  $pCO_2$  inducirati respiratornu alkalozu koja će manje ili više antagonizirati metaboličku acidozu. Ovo stanje nazivamo kompenziranim metaboličkom acidozom. Valja naglasiti da normalna vrijednost pH ne isključuje poremećaj acidobaznog statusa, već se može raditi o kompleksnom poremećaju acidobaznog statusa kod kojega različite komponente regulacije pH djeluju u suprotnim smjerovima. S druge strane, u „primjereno” kompenziranim poremećajima acidobaznog statusa vrijednost pH biti će u pravilu na gornjoj odnosno donjoj granici normalnog fiziološkog raspona (2).

Kompleksna klinička stanja koja mogu uključivati i kontroliranu mehaničku ventilaciju mogu dovesti do različitih stanja respiratorne i metaboličke komponente sa i bez uobičajene očekivane „logične” reakcije organizma, te je za kvalitetnu interpretaciju nalaza potrebno poznavati patofiziološko stanje bolesnika i pokušati naći odgovore na pitanja koja objašnjavaju stanja metaboličkih komponenti regulacije acidobaznog statusa.

U slučaju metaboličke acidoze obično anamnestički podaci i klinička slika upućuju na to o kojoj se vrsti acidoze

radi. Primjerice u dijabetičkoj ketoacidozi očekivano su razlogom acidoze prisustvo acetocetene i betahidroksimaslačne kiseline. Kod razvoja laktacidoze obično raspoložemo i nalazom koncentracije laktata kojim možemo u većoj ili manjoj mjeri objasniti acidozu. Ukoliko se radi o metaboličkoj acidozi nejasne etiologije, može nam pomoći računanje anionskog procjepa. Povećani anionski procjep upućuje na to da se radi o prisustvu kiseline čiji kiselinski ostatak nije klorid već se radi o nekom drugom kiselinskom ostatku. Acidoze s normalnim anionskim procjepom su posljedica gubitka bikarbonata putem urina ili stolicom (3). U slučajevima metaboličke acidoze nejasne etiologije u kojima je anionski procjep povećan, a vrsta „dodane” kiseline nije jasna, korisne informacije mogu se dobiti uvidom u vrijednost osmolarnog procjepa. Prema definiciji, radi se o razlici izmjerene (više) i izračunate (niže) osmolarnosti plazme. Viša izmjerena osmolarnost posljedica je prisustva „nemjerene” osmotski aktivne supstance, npr. toksičnog alkohola (4).

Zaključci:

1. pH je rezultat koncentracije  $CO_2$  i stanja metaboličke komponente acidobaznog statusa.
2. Bikarbonat je najvažniji puferki sustav i stanje metaboličke komponente procjenjujemo na temelju koncentracije bikarbonata, koja je u metaboličkoj acidozi snižena a u metaboličkoj alkalozii povišena.
3. Za procjenu stanja metaboličke komponente umjesto uvida u koncentraciju bikarbonata jednostavnije je vidjeti vrijednost BE. Negativna vrijednost BE upućuje na metaboličku acidozu, a pozitivna na alkalozu.
4. Interpretacija nalaza acidobaznog statusa zahtijeva poznavanje patofizioloških procesa u bolesnika što uključuje i uvid u sposobnost očekivane kompenzacijske reakcije, ali i druga patofiziološka stanja koja mogu doprinjeti stanju respiratorne i metaboličke komponente acidobaznog statusa.

#### LITERATURA

1. Guyton and Hall. Textbook of Medical Physiology. 13<sup>th</sup> edition.
2. Anthony MH. An approach to complex acid-base problems: Keeping it simple. Can Fam Physician. 2005 Feb 10;51(2):226–32.
3. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Jan;2(1):162–74.
4. Larry D Lynd. An evaluation of the osmole gap as a screening test for toxic alcohol poisoning. BMC Emerg Med. 2008;8:5.

## Kako regulirati glikemiju u šećernoj bolesti

Ivana Pavlič-Renar

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,  
Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

Od šećerne bolesti boluje do desetina populacije. To je kronična, neizlječiva i progresivna bolest. Nema pravilnog liječenja i praćenja bez multidisciplinarnog pristupa – nečeg što u današnjem svijetu visokospecijalizirane medicine treba posebno naglašavati. Od vremena otkrića inzulina do danas sve više je *materiae medicae* za glukoregulaciju u šećernoj bolesti: široki spektar inzulinskih pripravaka, pribora i uređaja za aplikaciju inzulina, pribora i uređaja za monitoriranje glikemije i ne inzulinskih lijekova za kontrolu glikemije. To šećernu bolest čini marketinški atraktivnom farmaceutskoj industriji. Stoga je u domeni liječenja i praćenja šećerne bolesti (uostalom, u medicini općenito, no ovdje posebno) od izuzetne važnosti racionalna primjena lijekova i pomagala za praćenje.

Terapija inzulinom u inzulinopeničnih bolesnika (onih s tipom 21 šećerne bolesti, ali ponekad i drugih tipova) je hormonska nadomjesna terapija. To je najzahtjevnija takva terapija, jer treba trajno monitoriranje učinka po čemu se doze mijenjaju sa svakim obrokom i pacijent treba u tome biti vješt. U Hrvatskoj su u upotrebi gotovo svi „moderni” inzulinski pripravci (dobiveni tehnologijom rekombinantne DNA: humani i analozi). Koji je inzulin „bolji” od drugoga je teško uopćavati, treba odrediti potrebe i mijenjati pripravak ako rezultati nisu zadovoljavajući. U pravilu, kratkodjelujući analozi imaju bolju mogućnost prandijane regulacije s manje hipoglikemija u usporedbi s humanim, a dugodjelujući manju varijabilnost i manje hipoglikemija. Najbolji način nadomještanja inzulina je sigurno kontinuirana infuzija pumpom. Kako je to bitno skuplje, za sada se u Hrvatskoj primjenjuje ograničeno: kada je multiplim injekcijama nemoguće postići dobru regulaciju, posebno u djece.

S lijekovima koji se koriste za glukoregulaciju u osoba koje nisu inzulinopenične (tip 2 i neki drugi oblici šećerne bolesti, a neki od tih lijekova mogu biti i dodatna terapija u inzulinopeničnih osoba) je još složenije. Mogu se podijeliti u deset skupina od kojih su u Europi u upotrebi sedam: metformin, inhibitori glikozidaza, aktivatori peroksim proliferatorom aktiviranog receptora (gliptini), mimetici SUR receptora (sulfonilureje i glinidi), inhibitori kotransportera natrija i glukoze (gliflozini), inhibitori dipeptidil transferaze 4 (gliptini) i mimetici glukagonu sličnog polipeptida 1. Svaka skupina ima drugi mehanizam djelovanja pa se može kombinirati s drugima, što je potencijalni rizik polipragmatizacije. Radi lakšeg snalaženja postoje brojne smjernice stručnih društava. Po svima je prvi lijek metformin. Do nedavno je bilo svejedno što se uzima kao drugi lijek. Rezultati ispitivanja hipoglikemika u osoba s

kardiovaskularnim bolestima su ukazali na redukciju novih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta uz gliflozine i neke mimetike GLP1 receptora. Stoga se za takve pacijente ove dvije skupine preporučuju kao prvi dodatak metforminu. Nema dokaza o primarnoj kardiovaskularnoj protektivnosti, ispitivanja toga su u tijeku. U pacijenata bez kardiovaskularne bolesti i dalje se može dati bilo što. Zbog mogućnosti hipoglikemija i s njima povezanim komplikacijama sve se manje propisuju sulfonilureje i glinidi. U rijetkim formama monogenetske šećerne bolesti (MODY – *maturity onset diabetes in youth*) sulfonilureje su još uvijek standardna terapija. Inhibitori crijevnih glukozidaza su relativno manje potentni. Jače djelovanje na glukoregulaciju (usporedivo metforminu i sulfonilurejama) imaju gliptini koji su pokazali i vaskularnu, pogotovo cerebrovaskularnu, protekciju no upotreba je opterećena brojnim ograničenjima. Gliptini djeluju produžavajući postprandijane koncentracije inkretina na cijeli dan, no nisu pokazali kardiovaskularnu protekciju kao mimetici GLP1 receptora i manje su potentni od njih u glukoregulaciji.

Kada nije moguće postići ciljanu glukoregulaciju neinzulinskom terapijom dodaje se inzulin. Do sada je preporuka bila da to bude primarno bazalni inzulin uz dosadašnju oralnu terapiju (BOT – *basal oral treatment*). Međutim, temeljem brojnih ispitivanja razmatra se preporuka da se prije posezanja za inzulinom doda neinzulinska injekciona terapija GLP 1 mimetikom u kombinaciji s peroralnom terapijom. Takvo liječenje zahtijeva manje samomjerenja glikemije što donekle kompenzira razliku u cijenama te i inzulinske terapije. U Hrvatskoj je takav pristup ograničen budući da se GIP1 mimetik na račun osiguranja može propisati samo pacijentima indeksa tjelesne mase >35.

I na kraju – početak. U početku je spomenuto kako je skrb o dijabetesu multidisciplinarna. Toga smo uglavnom svjesni što se tiče liječničkih specijalnosti i subspecijalnosti – bez oftalmologa/retinologa, nefrologa, invazivnog kardiologa, vaskularnog i plastičnog kirurga, opstetričara i da ne nabrajamo dalje, nije moguće kvalitetno skrbiti o komplikacijama i zbrinuti šećernu bolest u posebnim okolnostima. Ono što nedostaje u Hrvatskoj jest široka i dostupna mreža medicinskih sestara- edukatora, dijetetičara i psihologa da bi se pomoglo održati temeljno liječenje – stil života: primarno prehrana i tjelesna aktivnost. Neuredan život, kaotični obroci i nedostatak tjelesne aktivnosti – sve karakteristično za suvremeni život – bitno kompromitiraju učinak i najučinkovitijih lijekova.

# Helicobacter pylori

Irena Hrštic<sup>1,2,3</sup>, Davor Štimac<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Odjel za gastroenterologiju, Opća bolnica Pula; Pula

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Zagreb, Zagreb

<sup>4</sup>Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka, Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka, Hrvatska

## Uvod

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infekcija još uvijek je najčešća kronična infekcija u ljudi. Opće je poznata činjenica da je seroprevalencija *H. pylori* jako visoka no klinički značaj zaraze nije u potpunosti jasan jer ne izaziva bolest a ni simptome u svih inficiranih (1). *H. pylori* ima dokazanu ulogu u razvoju kroničnog gastritisa, želučanog i duodenalnog ulkusa ali i u patogenezi želučanog karcinoma i niskomalignih MALT (engl. mucosa associated lymphoid tissue) limfoma zbog čega je još 1994. godine svrstan u karcinogene prvog reda.

Istovremeno *H. pylori* infekcija povezuje se sa smanjenim rizikom za razvoj adenokarcinoma jednjaka (2). Upravo zbog brojnih kontroverzi ali i kancerogenog potencijala *H. pylori* infekcija još uvijek pobuđuje veliki klinički ali i znanstveni interes.

## Epidemiologija

*H. pylori* zaraza uobičajeno se dogodi u djetinjstvu i obzirom na visoku seroprevalenciju u općoj populaciji u svijetu klinički značaj infekcije nije u potpunosti jasan. Rizični čimbenici zaraze jesu loši socioekonomski uvjeti življenja, veći broj braće i sestara u domaćinstvu te postojeca infekcija u roditelja, posebno majki (3,4). U odnosu na spol, u dječjoj dobi nema razlike dok je u adultnoj populaciji infekcija nešto češća u muškaraca nego u žena a moguće objašnjenje je u činjenici da se žene češće tijekom života liječe antimikrobnim lijekovima (5).

U Europi u adultnoj populaciji procjenjuje se da je zaraženo između 20–40% pojedinaca (6). Podatci o seroprevalenciji u Hrvatskoj nisu jednoznačni ali prema dostupnoj literaturi najčešće se spominje podatak o prevalenciji između 40 i 50% no rezultate je potrebno interpretirati oprezno jer prave epidemiološke studije nisu rađene (7–9). Tako studija iz 1997. godine ukazuje da hje prosječna prevalencija u Hrvatskoj 67%, viša u sjevernim područjima 72,9% a niža u priobalnim područjima 66,0% (10).

## Indikacija za liječenje i testiranje

Svim pacijentima s pozitivnom *H. pylori* infekcijom treba ponuditi liječenje a testiranje i liječenje je obavezno u bolesnika s aktivnom ulkusnom bolesti, u bolesnika s anamnezom ulkusne bolesti ako liječenje nije već provedeno, u bolesnika s MALT limfomom te u bolesnika s ranim karcinomom želuca koji je endoskopski resektiran (1,11). U navedenih bolesnika klinička dijagnoza postavlja se endoskopski. Skupina bolesnika s dispeptičnim simptomima u vidu bolova ili nelagode gornjeg abdomena vrlo je česta u svakodnevnoj kliničkoj praksi i najdiskutabilnija je za daljnji dijagnostičko-terapijski pristup. Predmijevajući invazivnost ali i cijenu endoskopske dijagno-

stike kao i činjenicu da većina bolesnika s dispeptičnim smetnjama vjerojatno nema značajniju organsku patologiju gornjeg gastrointestinalnog trakta definirana je kategorija bolesnika u kojih se liječenje *H. pylori* infekcije preporuča nakon neinvazivnog testiranja. To se posebno odnosi na pojedince bez alarmantnih simptoma koji su „mlađe” životne dobi a dobna granica prema američkim preporukama za svrsishodnost samo neinvazivnog testiranja je 60 godina (1). Neinvazivno testiranje i liječenje pozitivnih pojedinaca preporuča se i u bolesnika s tipičnim simptomima gastroezofagealne refluksne bolesti. Dvojbene preporuke a zbog nedovoljno kvalitetnih znanstvenih dokaza za obavezno testiranje i liječenje u asimptomatskih bolesnika u kojih se planira dugotrajna terapija acetilsalicilnom kiselinom ili onih koji već jesu na prolongiranoj terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Znanstveni dokazi za sub-populaciju pojedinaca s neobjašnjivom sideropeničnom anemijom ili idiopatskom trombocitopeničnom purpurom izuzetno su slabi. Posljedično, u svim dvojbim indikacijama dijagnostičko-terapijski pristup treba biti individualan. Nema dovoljnih znanstvenih dokaza za rutinsko testiranje asimptomatskih bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom želučanog karcinoma ili bolesnika s limfocitnim gastritisom ili hiperplastičnim želučanim polipima (1).

## Eradikacijski protokoli i učinkovitost eradikacije

Najčešće propisivani eradikacijski protokoli prikazani su u tablici 1 (10).

Tablica 1. *H. pylori* eradikacijski protokoli (10).

1. Standardna trojna terapija	Trajanje
IPP+amoksicilin+metronidazol	7–10–14 dana
IPP+amoksicilin+klaritromicin	7–10–14 dana
IPP+klaritromicin+metronidazol	7–10–14 dana
2. Sekvencijska terapija	
5 dana IPP+amoksicilin	5+5 dana
5 dana IPP+klaritromicin+metronidazol	

Učinkovita eradikacija prevenira daljnju progresiju bolesti uzrokovanih *H. pylori* infekcijom. No, zbog sve češće rezistencije antimikrobnih lijekova učinkovitost eradikacijskih protokola se s godinama smanjuje pa opetovane infekcije predstavljaju neriješeni klinički problem (12). Učinkovitost eradikacijskog protokola procjenjuje se u liječenih pojedinaca minimalno 4 tjedna nakon završenog liječenja. U svih liječenih pojedinaca moguć je povrat infekcije ili opetovano stjecanje infekcije. O povratu infekcije uobičajeno govorimo u slučaju pozitivnog *H. pylori* statusa unutar 6 mjeseci od završenog liječenja a ukoliko se radi o periodu dužem od 6 mjeseci govorimo o novoj

infekciji. No za ispravnu definiciju o povratku prethodne ili o novoj infekciji potrebna je molekularna dijagnostika.

U recentnoj meta analizi 132 kliničke studije utvrđeno je da je opća stopa povrata *H. pylori* infekcije 4,3% te proporcionalna sa seroprevalencijom i obrnuto proporcionalna s indexom razvijenosti regije (12).

### Zaključak

1. *H. pylori* ima dokazanu ulogu u razvoju kroničnog gastritisa, želučanog i duodenalnog ulkusa.

2. *H. pylori* je 1994. godine svrstan u karcinogene prvog reda zbog uloge u patogenezi želučanog karcinoma i niskomalignih MALT limfoma.

3. Seroprevalenciji u Hrvatskoj varira između 40–50% pa čak do 64%.

4. Svim pacijentima s pozitivnom *H. pylori* infekcijom treba ponuditi liječenje a testiranje i liječenje je obavezno u bolesnika s aktivnom ulkusnom bolesti, u bolesnika s anamnezom ulkusne bolesti ako liječenje nije već provedeno, u bolesnika s MALT limfomom te u bolesnika s ranim karcinom želuca koji je endoskopski resektiran.

5. Zbog sve češće rezistencije antimikrobnih lijekova učinkovitost eradikacijskih protokola se s godinama smanjuje pa opetovane infekcije predstavljaju neriješeni klinički problem.

### LITERATURA

1. *Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF.* ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112(2):212–39.
2. *Vohlonen IJ, Hakama M, Härkönen M, Malila N, Pukkala E, Koistinen V, Sipponen P.* Oesophageal cancer incidence in 20-year follow-up in a population-based sample of 12 000 middle-age men with or without Helicobacter pylori infection in Finland. *Gut* 2018; 67(6):1201–2.
3. *Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F.* Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014;19 Suppl 1:1–5.
4. *Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H.* Acquisition of Helicobacter pylori infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1):182–9.
5. *de Martel C, Parsonnet J.* Helicobacter pylori infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci* 2006;51(12):2292–301.
6. *O'Connor A, O'Morain C.* Helicobacter pylori infection in Europe: current perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7(6): 541–8.
7. *Maričić L, Včeva A, Včev A, Zubčić Z.* The Role of Tonsillectomy in the Prevention of Helicobacter Pylori Infection. *Coll Antropol* 2015; 39(3):775–8.
8. *Marušić M, Majstorović Barać K, i sur.* Do gender and age influence the frequency of Helicobacter pylori infection? *Wien Klin Wochenschr* 2013;125(21–22):714–6.
9. *Marušić M, Presečki V, Katičić M, Bilić A, Jurčić D, Schwarz D.* Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients. *Coll Antropol* 2008;32(4):1149–53.
10. *Katičić M, Duvnjak M, Kanižaj TF, i sur.* Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije Heliobacter plyori. *Liječ Vjesn* 2014; 136(1–2):1–17.
11. *Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i sur.* European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66(1):6–30.
12. *Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH.* Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(9):773–9.

## Prepoznavanje ranog artritisa

Mislav Cerovec, Miroslav Mayer, Krešimir Rukavina, Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju,  
Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb

Rano prepoznavanje erozivnog i/ili perzistentnog artritisa ima neprocjenjivu važnost za prognozu pojedinog bolesnika – bolesnici kojima je dijagnoza postavljena ranije imaju bolju prognozu od onih kojima je dijagnoza postavljena kasnije. Klasifikacijski kriteriji ACR-a za reumatoidni artritis koji su niz godina nerijetko služili kao dijagnostički kriteriji vremenom su se pokazali nezadovoljavajućima. Novi klasifikacijski kriteriji koje su zajednički predložili ACR i EULAR 2010. godine predstavljaju značajan napredak. Oni omogućuju značajno brže postavljanje dijagnoze što rezultira ranijim uvođenjem diferentne i djelotvorne terapije. Novi kriteriji temelje se na anamnestičkom podatku o duljini trajanja tegoba (više ili manje od 6 tjedana), distribuciji i broju zahvaćenih zglobova (veliki/mali zglobovi), nalazu upalnih biljega (SE i CRP) te nalazu specifičnih seroloških pretraga (RF i CCP). Značajnu novost koju donose novi kriteriji predstavlja činjenica da za postavljanje dijagnoze nije potreban morfološki dokaz strukturnih promjena (erozija). Morfološka dijagnostika temelji se na primjeni klasičnih radiograma. MR zglobova je prepoznata kao superiorna metoda u otkrivanju ranih upalnih (edem kosti) i kasnih strukturnih (erozije) promjena, no zbog ne-

dostupnosti i cijene ne koristi se u rutinskoj dijagnostici. Nasuprot tome ultrazvuk mišićno-koštanog sustava je zauzeo nezobilazno mjesto u početnoj obradi bolesnika s ranim artritisom zbog jednostavnosti, sigurnosti i dostupnosti metode. Vrijednost ultrazvučnog nalaza dodatno se povećava primjenom kolor doplera.

Jedan od ograničavajućih faktora za rano otkrivanje artritisa, a time i za uspjeh liječenja jest dostupnost reumatologa. Ako se zanemare kliničke studije (koje su ograničenog trajanja) i analiziraju podatci stvarne kliničke prakse uočava se da je u europskim zemljama vrijeme čekanja na prvi specijalistički reumatološki pregled od nekoliko tjedana do više od godinu dana. Dobra primarna trijaža bolesnika koji se upućuju na specijalistički pregled može značajno pridonjeti ubrzanju dijagnostičkog postupka. Neselektivno upućivanje bolesnika na specijalistički pregled uz nedovoljan broj specijalista reumatologa i njihova neravnomjerna zemljopisnu raspodjela rezultiraju neprihvatljivo dugim listama za prvi specijalistički pregled. Edukacija liječnika obiteljske medicine kao liječnika primarnog kontakta zasigurno pridonosi poboljšanju trijaže čime se smanjuje nepotrebno opterećenje specijalističke



službe. Iskustva naše ustanove pokazuju da dobro organizirana ambulanta povezana s jednostavnim edukacijskim programom rezultira odličnim probirom relativno malog broja incidentnih bolesnika, što nije slučaj s modelima ba-

ziranim na samostalnom javljanju pacijenata izravno reumatologu. Model predlažemo kao platformu za razvoj nacionalnog sustava prioritetnog naručivanja reumatoloških bolesnika.

## Emergentna zoonoza: Hepatitis E virusna infekcija

*Anna Mrzljak*

Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur Zagreb, Medicinski fakultet u Zagrebu

Hepatitis E virusna (HEV) infekcija je emergentna zarazna bolest i rastući problem u Europi. HEV je RNA virus koji se najčešće prenosi feko-oralnim putem, te uzrokuje akutni ili kronični hepatitis ili/i ekstrahepatalne manifestacije.

HEV uzrokuje epidemijske, endemijske, sporadične i zoonotske slučajeve akutnog hepatitisa diljem svijeta. Procjenjuje se da oko 20 milijuna ljudi godišnje oboli od akutnog HEV-a, od toga 3.4 milijuna simptomatskih slučajeva, te da je HEV odgovoran za 56 600 smrtnih slučajeva u svijetu (1). U državama u razvoju, HEV se javlja epidemijski, šireći se najčešće kontaminiranom vodom za piće.

U razvijenima zemljama HEV je danas rastući problem, sa seroprevalencijom u općoj populaciji od 5% do više od 20%, a najčešći put prijenosa je termički nedovoljno obrađeno meso ili konzumacija školjaka (2). Glavni biološki rezervoar HEV-a (genotip 3) u Europi su svinje i divljač. Međutim, sve više se opisuju i drugi načini prijenosa: prehrambenim proizvodima, kontaminiranom vodom i krvnim derivatima. Prijenos transfuzijom zabilježen je u brojnim europskim zemljama gdje je većina slučajeva asimptomatska, međutim najveći rizik za razvitak kroničnog hepatitisa postoji kod imunokompromitiranih osoba. Incidencija akutne HEV infekcije u Europi izazito varira i kreće se od 0.2% do 3.2% (južna Francuska) (3,4).

Akutna HEV infekcija može biti asimptomatska, ili se prezentira formom akutnog samolimitirajućeg hepatitisa, dok rjeđe može dovesti do fulminantnog hepatitisa ili „acute-on-chronic” zatajenja jetre kod osoba s preegzistentnim bolestima jetre s mortalitetom od 70% (5). Kronični hepatitis E javlja se samo u imunokompromitiranim populacijama, nakon transplantacije organa, hematoloških bolesnika i HIV pozitivnih osoba. Nakon transplantacije solidnih organa akutna infekcija u više od polovice slučajeva (66%) dovodi do kroničnog hepatitisa sa brзом progresijom fibroze i razvitkom ciroze koja u 10% slučajeva dovodi do zatajenja jetre (6). Danas se HEV sve više povezuje s brojnim ekstrahepatalnim manifestacijama, prvenstveno neurološkim (neuralgična amiotrofija, Guillain-Barréov sindrom, encefalitis/mijelitis) uzrokovanim genotipom 3 u imunokompetentnih osoba (7).

Dijagnoza se postavlja temeljem seroloških i molekularnih testova. Inkubacijski period za HEV je od 15 do 60 dana. Tri tjedna nakon početka infekcije, HEV RNA postaje detektabilna u stolici, dok viremija traje do šest tjedana. Pojavu prvih simptoma prati porast jetrenih nalaza, uz pojavu IgM antitijela (kratkoročno prisutna – do 3 mjeseca) koje prati pojava IgG antitijela (dugoročno prisutna)

(5). Detekcija HEV RNA u krvi ili stolici indikativna je za HEV infekciju. U imunokompromitiranih osoba antitijela često nisu detektabilna te je molekularna metoda način detekcije infekcije. Kronični hepatitis E definiran je prisutnošću HEV RNA duže od tri mjeseca (5).

Prethodno testiranje na hepatitis E bilo je rezervirano za putnike u endemična područja, poput Azije i Afrike, međutim većina pacijenata s hepatitisom E u razvijenim zemljama danas stječe infekciju lokalno. Stoga je kod svakog pacijenta koji se prezentira biokemijskim znakovima hepatitisa potrebno razmotriti testiranje na HEV.

U diferencijalnoj dijagnozi akutnog hepatitisa E važno je isključiti oštećenje jetre lijekovima (eng. DILI – drug-induced liver injury), osobito u starijoj životnoj dobi gdje se i češće javljaju oba stanja. Stoga kod sumnje na DILI, osobito u pacijenata s visokim transaminazama, bitno je prvo isključiti HEV. Druga češća dijagnostička poteškoća je razlikovanje autoimunog hepatitisa i akutnog hepatitisa E (5).

Liječenje akutnog hepatitisa E najčešće ne zahtijeva terapiju, te se većina spontano razriješi. U rijedim slučajevima teškog akutnog hepatitisa koji mogu dovesti do zatajenja jetre, ribavirin je terapijska opcija. Liječenje hepatitisa E kod transplantiranih osoba podrazumijeva sniženje doze imunosupresivnog liječenja, uz naknadnu monoterapiju ribavirinom kroz 12 tjedana – s odgovorom od 78% (5). U osoba koje ne odgovore na liječenje nakon 12 tjedana, tj. i dalje imaju detektabilnu HEV RNA u serumu ili stolici, monoterapija ribavirinom može se produžiti na sljedeća tri mjeseca ili razmotriti liječenje pegiliranim interferonom. Trenutno ne postoje druge terapijske opcije za hepatitis E. Sofosbuvir, NS5B inhibitor hepatitisa C virusa, pokazao je dodatni antiviralni učinak ribavirinu, no kliničke studije još su u tijeku (8).

**Zaključci:**

- HEV je RNA virus koji se najčešće prenosi feko-oralnim putem. U Europi je dominantan genotip 3, najčešći put prijenosa je termički nedovoljno obrađeno meso svinja i divljači
- HEV najčešće uzrokuje akutni samolimitirajući hepatitis, a rjeđe slučajeve teškog akutnog hepatitisa kod osoba s prethodnim bolestima jetre, koji mogu dovesti do zatajenja jetre
- HEV ima brojne ekstrahepatalne manifestacije od koji su najznačajnije neurološke (neuralgična amiotrofija, Guillain-Barréov sindrom, encefalitis/mijelitis)
- kronični hepatitis E javlja se u imunokompromitiranih osoba, nakon transplantacije organa, hematoloških bolesnika i HIV pozitivnih

- dijagnoza HEV infekcije postavlja se serološkim i molekularnim testovima. Kod imunokompromitiranih osoba serološki testovi mogu biti lažno negativni
- u diferencijalnoj dijagnozi hepatitisa E bitno je razlikovati oštećenje jetre lijekovima (DILI) i autoimuni hepatitis
- liječenje akutnog hepatitisa E najčešće ne zahtijeva terapiju, većina slučajeva se spontano razriješi
- liječenje hepatitisa E kod transplantiranih osoba uključuje sniženje doze immunosupresivne terapije, uz monoterapiju ribavirinom kroz 12 tjedana

## LITERATURA

1. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012;55(4):988–97.
2. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F i sur. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379(9835):2477–88.
3. Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F i sur. Hepatitis E in the southwest of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 2004;74:419–24.
4. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F i sur. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France *Emerg Infect Dis* 2011;17(12), 2309–12.
5. *European Association for the Study of the Liver*. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018 Jun; 68(6):1256–71.
6. Kamar N, Selves J, Mansuy JM i sur. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008;358(8): 811–7.
7. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ i sur. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol* 2016;12:77–85.
8. van der Valk M, Zaaijer HL, Kater AP, Schinkel J. Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2017;66:242–3.

## Nove europske smjernice za akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom

Luka Zaputović

Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka

Akutni infarkt miokarda vodeći je pojedinačni uzrok smrti u Hrvatskoj i Europi. Nove smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC) za akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI) objavljene su na prošlogodišnjem europskom kardiološkom kongresu u Barceloni i elektronički publicirane u obliku cijelovitog dokumenta<sup>1</sup>. Kao i u ostalim ESC smjernicama, svaki dijagnostički i terapijski postupak ima određeni stupanj preporuke (I, IIa, IIb, III), koji se temelji na odgovarajućoj razini dokaza (A, B, C). Stupanj preporuke I predstavlja apsolutnu indicaciju, preporuku IIa treba svakako uzeti u obzir, a kod stupnja preporuke IIb primjenu nekog postupka je moguće razmotriti. Postupak s preporukom III je kontraindiciran.

U novim smjernicama pregledno su navedene sve novosti i promjene u odnosu na prethodne ESC smjernice za STEMI iz 2012. godine. U hitnoj (primarnoj) perkutanoj koronarnoj intervenciji (pPCI) kao vodećem i najučinkovitijem terapijskom postupku u STEMI-ju, prednost se daje radijalnom u odnosu na femoralni pristup (I) te „drug eluting“ stentovima (DES) u odnosu na obične metalne stentove (BMS) (I). Preporučuje se kompletna perkutana koronarna revaskularizacija svih značajnih koronarnih lezija, a ne samo infarktne koronarne arterije (IIa), bez rutinske aspiracije koronarnog tromba (III). Stupanj preporuke za primjenu bivalirudina je smanjen s I na IIa, a za enoksaparin povećan s IIb na IIa, također i za rani otpust iz bolnice s IIb na IIa. Kisik treba primjeniti kod saturacije <90% (I) (ranije <95%). Kombinirana hipolipemička terapija indicirana je u svih bolesnika na maksimalnoj podnošljivoj dozi statina s LDL kolesterolom >1,8 mmol/L (dodatak ezetimiba, PCSK9 inhibitora) (IIa). U bolesnika s vrlo visokim ishemijskim rizikom primjenu P2Y<sub>12</sub> inhibitora tikagrelora moguće je produljiti do 36 mjeseci nakon STEMI-ja (IIb). U novim smjernicama dodano je važno poglavlje o uzrocima STEMI-ja bez opstruktivne koronarne ateroskleroze, jasno su postavljene definicije

prvog medicinskog kontakta i svih važnih vremenskih intervala u dijagnostičkoj obradi i liječenju bolesnika, u cilju žurnog spašavanja ugroženog miokarda.

U slučaju odgovarajuće kliničke slike i sumnje na STEMI, vodeće mjesto u inicijalnoj dijagnozi ima standardni elektrokardiogram s 12 odvoda, snimljen i interpretiran unutar prvih 10 minuta od prvog medicinskog kontakta (I). Bolesnika je poželjno odmah elektrokardiografski monitorirati, uz mogućnost defibrilacije (I). Dodatni posteriorni prekordijalni odvodi V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub> snimaju se kod sumnje na posteriorni infarkt (IIa), a desni prekordijalni odvodi V<sub>3</sub>R i V<sub>4</sub>R kod inferiornog infarkta zbog otkrivanja pridruženog infarkta desne klijetke (IIa). Prisutnost bloka lijeve ili desne grane ima isto značenje u smislu indikacije za hitnu koronarografiju u bolesnika s perzistirajućom anginoznom boli. Vađenje krvi radi određivanja serumskih biomarkera nekroze miokarda (troponina) treba učiniti što ranije, ali zbog toga ne odgađati reperfuzijsko liječenje (I). Kod atipičnih elektrokardiografskih prezentacija (blok grane, „pacing“ ritam, posteriorni infarkt, bolest glavnog debla ili višezilna koronarna bolest) opisani su kriteriji koji olakšavaju dijagnozu STEMI-ja.

Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je žurno reperfuzijsko liječenje. Najučinkovitiji spašavajući postupak je što ranija pPCI s otvaranjem okludirane infarktne koronarne arterije i postavljanjem stenta. Vremenski limiti za pPCI u STEMI-ju su 0-12 sati (IC) i 12-48 sati (IIaB). Ukoliko je pPCI moguća unutar 120 minuta od postavljanja dijagnoze, ona se vrši u PCI-bolnici (poželjno unutar 60 minuta) ili se bolesnika na odgovarajući način hitno transportira u PCI-bolnicu (poželjno unutar 90 minuta) (IA). U slučajevima kada pPCI nije moguća unutar 120 minuta, treba žurno (unutar 10 minuta) započeti reperfuzijsko liječenje intravenskim bolusom ili brzom infuzijom fibrinolitika (IA). Nakon uspješnog fibrinolitičkog liječenja bolesnika je potrebno transportirati u PCI-bolnicu i

unutar 2-24 sata učiniti koronarografiju (IA). U slučaju neuspješne fibrinolitičke terapije, bolesnik se žurno podvrgava „spašavajućoj“ PCI.

Reperfuzijsko liječenje STEMI-ja prati odgovarajuća farmakološka terapija. U prehospitalnoj fazi bol se suzbija titriranim intravenskim opijatima (IIaC), a anksioznost oralnim trunkvilizatorom (benzodijazepinom, IIaC). Kod planirane pPCI prehospitalno treba započeti oralnu dvojnou antiagregacijsku terapiju inicijalnom dozom acetilsalicilne kiseline (300 mg, IB) i tikagrelora (180 mg, IA), a nakon pPCI nastaviti s dozama održavanja oba lijeka do 12 mjeseci nakon STEMI-ja. Već od prvog dana bolesnike u koronarnoj jedinici treba liječiti beta-blokatorom, ACE inhibitorom i visokom dozom statina (IA). U bolesnika sa zatajivanjem srca i LVEF  $\leq$ 40% indicirana je terapija antagonistom mineralokortikoidnih receptora eplerenonom (IB). U slučaju fibrinolitičkog liječenja, preporučuju se fibrin-specifični lijekovi (tenekteplaza, alteplaza, reteplaza) (IB), uz dvojnou antiagregacijsku te antikoagulantnu terapiju, s odgovarajućom prilagodbom doza. Ehokardiografski pregled potrebno je učiniti nakon 24 sata (IB) i nakon 6-12 tjedana (IC).

Naglašena je potreba odgovarajuće organizacije čitavog zdravstvenog sustava, prehospitalne i hospitalne mreže, posebno educirane, opremljene i organizirane za optimalno liječenje bolesnika sa STEMI-jem. Navedeni su indikatori kvalitete unutar tako organiziranog zdravstvenog sustava i potreba njihovog redovitog praćenja.

Hrvatska ima dobro organiziranu nacionalnu mrežu pPCI-bolnica. Ova je mreža u posljednjih 20-tak godina značajno unaprijedila ishode liječenja i smanjila smrtnost od STEMI-ja. Unatoč tome, postoje brojni organizacijski izazovi pa samo dobro poznavanje i dosljedna primjena novih europskih smjernica može omogućiti daljnji napredak u liječenju ovih bolesnika.

#### LITERATURA

1. Ibanez B, James S, Agewall S i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

## Firilacija atrijska – aktualni pristup liječenju

Ante Anić

KBC Split, OB Zadar

Fibrilacija atrijska (FA), najčešća aritmija koju susrećemo u kliničkoj praksi, dobila je opet pozornost kliničara zbog značajnih napredaka u terapijskim mogućnostima.

Nakon publikacije AFFIRM studije prije 16 godina, zavladao je terapijski nihilizam i kliničarima je olako bila ponuđena opcija prihvaćanja aritmije (rate control) vs opcija borbe protiv aritmije tj. pokušaja održavanja sinusnog ritma (rhythm control). Mnogi pacijenti su ostavljeni trajno u FA što je dalo temelj da dobri registri u prospektivnom praćenju lako prepoznaju kako FA nije benigna pojava, bez obzira na konzistentnu antikoagulantnu zaštitu. Tako nam dolaze nove spoznaje o preuranjenoj kognitivnoj deterioraciji osoba s trajnom FA što uz prije poznatu, gotovo univerzalnu pojavu simptoma srčanog zatajivanja nakon višegodišnjeg trajanja FA, čini tu aritmiju vrijednim terapijskim ciljem tj. interes za “rhythm control” strategiju se opet pojavio.

Kateterska ablacija je postala kurativna opcija za većinu pacijenata s paroksizmalnom FA. Postoje multicentrična iskustva s primjenom najnovijih tehnologija koja reproducibilno prijavljuju stopu uspjeha od 80% nakon već prvog pokušaja te do 92% s ponovljenim ablacijama. Izolacija plućnih vena, kao osnovna tehnika kateterske ablacije u pacijenata s FA, postaje sve dostupnija, kako zbog edukacije sve većeg broja elektrofiziologa, tako i zbog tehnologija poput balonske krioablacije koja omogućuje i manje iskusnim operaterima izvođenje te procedure. Primjena iste tehnologije i tehnike pak ima manji uspjeh za pacijente s perzistentnim oblikom aritmije, gdje je stopa uspjeha s ponavljanim ablacijama oko 65% pa

treba jasno priznati da cijelu jednu trećinu pacijenata s perzistentnom FA, na današnjem stupnju razumjevanja njene patofiziologije, nemožemo izlječiti. Stoga je na polju istraživanja FA nekoliko aktivnih fokusa, od što ranijeg prepoznavanja pojave FA do potrage za atrijskim zonama van plućnih vena, koje podržavaju fibrilatorni proces i na taj način čine legalan ablacijski cilj.

Na polju antikoagulantne zaštite su se NOAC-i etablirali kao dominantna strategija, a podaci iz realne kliničke prakse potvrdili rezultate “landmark” randomiziranih, multicentričnih istraživanja. Povećana suradljivost pacijenata kod uzimanja NOAC-a i stoga konzistentna antikoagulantna zaštita u većem dijelu populacije s FA bi mogli utjecati na smanjenje stope incidencije moždanog udara, zasigurno najstrašnije komplikacije FA.

No i pod NOAC-ima se velika krvarenja događaju pod stopom od oko 2% godišnje pa se za tu nišu pacijenata, koji ne toleriraju antikoagulantnu terapiju, nudi perkutana implantacija okludera aurikule lijevog atrijskog (LAAO) kao alternativa u cilju smanjenja opasnosti od kardioembolijskog događaja. Registri i prospektivne studije tek moraju potvrditi ulogu LAAO u pacijenata koji dobro podnose antikoagulans tj. jos nismo dobili odgovor da li je LAAO implantacija neinferiorna terapiji s NOAC-om u širokoj populaciji pacijenata s FA.

Pogled u perspektivu? Široko dostupni načini provjere ritma srca će rezultirati ranim prepoznavanjem aritmije, u stadiju kada je ona lako izlječiva kateterskom ablacijom, a razvoj novih terapijskih strategija poput implantacije LAAO će pomaknuti FA iz područja polifarmacije u entitet koji će se liječiti u potpunosti perkutanim metodama.

SAŽECI  
POSTERSKIH PREZENTACIJA



# Bolesnica s nedostatkom FXII, JAK2 pozitivnom kroničnom mijeloproliferativnom neoplazmom i ponavljanim tromboembolijskim incidentima – prikaz slučaja

RANKOVIĆ E.<sup>1</sup>, Pulanić D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zavod za hematologiju, KBC Rebro

**UVOD:** Laboratorijski nalaz produženog aPTV-a obično ukazuje na povećanu sklonost krvarenju. Rijetki nedostatak FXII se laboratorijski manifestira produženim aPTV-om, no obično nije povezan sa značajnim krvarenjima a može dovesti do pojave tromboza pa se ubraja u nasljedne trombofilije. FXII je koagulacijski protein plazme koji se ubraja u „kontaktne faktore”, sudjeluje u unutarnjem putu zgrušavanja, fibrinolizi te ima ulogu u inflamatornim procesima. Njegov nedostatak se većinom nasljeđuje autosomno recesivno, povezuje se i s ponavljajućim pobačajima u prvom trimestru, hereditarnim angioedemom i sklonostima infekcijama. Kronične mijeloproliferativne JAK2 pozitivne neoplazme (MPN) ubrajaju se u stečene trombofilije.

**CILJ:** Cilj ovog rada je prikazati bolesnicu s vrlo produženim aPTV-om, izrazitim nedostatkom FXII, ponavljanim tromboembolijskim incidentima i dijagnozom MPN.

**PRIKAZ SLUČAJA:** Bolesnica rođena 1959. godine, s anamnezom izrazite pretilosti i arterijske hipertenzije. U njezinoj obiteljskoj anamnezi majka je preminula od CVI u staroj životnoj dobi. Bolesnica je 2010. g. imala duboku vensku trombozu (DVT) v.aksilaris i brahijalis desno tijekom uzimanja hormonske nadomjesne terapije. U laboratorijskim nalazima se verificirao produženi aPTV. Uveden varfarin u terapiju kroz dvije godine, nakon čega je nastavljena terapija acetilsalicilnom kiselinom, bez hemoraških komplikacija. U siječnju 2014. operirala akutni kolecistitis uz postoperativno primanje tromboprolifakse niskomolekularnim heparinom. Tri tjedna nakon otpusta iz bolnice nakon operacije bolesnica je hitno hospitalizirana u intenzivnu jedinicu zbog masivne plućne embolije, DVT desne noge, paroksizma FA i „non-sustained” VT. Tada se ponovo verificira vrlo produženi APTV (>150 s), klinički bez znakova hemoraške dijateze, liječena niskomolekularnim heparinom s premoštavanjem na varfarin. Upućena hematologu, a učinjenom ekstenzivnom obradom utvrde se ponavljajuće vrlo niske vrijednosti FXII (<0.02 KIU/L), povišen FVIII (2.52 KIU/L) i vWF (vWF:Rco 251%, vWF:Ag 317 %), te točkasta mutacija V617F u genu za JAK2 (uz periodičnu diskretnu eritrocitozu). Imunološka obrada je bila uredna, onkomarkeri nisu bili povišeni. U terapiju je uvedena i acetilsalicilna kiselina uz varfarin. Nakon 5 mjeseci dolazi do blažeg porasta vrijednosti eritocita, trombocita i leukocita u perifernoj krvi radi čega je započeta citoreduktivna terapija hidroksiorejom u dozi od 500 mg dnevno. U daljem tijeku praćenja bolesnica je bez tromboembolijskih incidenata, adekvatno antikoagulirana uz INR unutar terapijske širine, bez hemoraških incidenata unatoč dvojnjoj antikoagulacijskoj i antiagregacijskoj terapiji i trajno izrazito produženom APTV-u, uredne kompletne krvne slike uz hidroksioreju i bez splenomegalije.

**ZAKLJUČAK:** Ponavljajući produženi aPTV u osobe koja nema znakove krvarenja zahtijeva obradu na mogući nedostatak kontaktnih faktora uključujući FXII. U prikazane bolesnice sa stečenom i nasljednom trombofilijom i ponavljajućim trombotskim incidentima uz izraženi adipozitet indicirana je dugotrajna dvojnja antikoagulantna i antiagregacijska terapija koju dobro podnosi bez krvarećih komplikacija.

## ICUS, IDUS, CHIP, CCUS – što je u nazivu?

MANDAC ROGULJI.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur

**UVOD:** Većina somatskih mutacija u hematopoetskim matičnim stanicama koje dovode do stvaranja klonalnog poremećaja su stečene mutacije koje prate i proces starenja. Poznato je da je mijelodisplastični sindrom (MDS) bolest starije životne dobi (medijan kod dijagnoze 71 godina), sa incidencijom od 2.5/105 u šestom desetljeću, do 50/105 (žene) do 100/105 (muškarci) iznad 80 godina. Iako se mijelodisplastični sindrom definira citopenijama, displazijom u perifernoj krvi i koštanoj srži uz postojanje klonalne hematopoeze, kod mnogih bolesnika sa klonalnom hematopoezom se nikad neće razviti MDS.

**PREGLED:** Kako postoje i drugi poremećaji kod kojih se uočava citopenija i/ili displazija, važno ih je razlikovati od MDS-a. Indolentni mijeloidni hematopoetski poremećaji mogu se podijeliti u 4 grupe: idiopatska citopenija neodre-

denog značenja (ICUS), idiopatska displazija neodređenog značenja (IDUS), klonalna hematopoeza neodređenog potencijala (CHIP) i klonalna citopenija neodređenog značenja (CCUS). Idiopatska citopenija neodređenog značenja ("idiopathic cytopenia of undetermined significance – ICUS") je karakterizirana perzistentnom citopenijom bez značajne displazije, i bez bilo kakve specifične citogenetske ili genetske abnormalnosti koju povezujemo sa MDS-om. Citopenija treba biti prisutna duže od 4 mjeseca, a ICUS ovisno o nalazima možemo podijeliti u ICUS-A (anemija), ICUS-N (neutropenija), ICUS-T (trombocitopenija) ili ICUS-PAN (bi/pancitopenija). S obzirom na nepredvidiv klinički tijek ICUS-a, dio bolesnika će razviti MDS, AML, manji broj neki od limfoproliferativnih poremećaja ili mastocitozu. Idiopatska displazija neodređenog značenja ("idiopathic dysplasia of unknown significance-IDUS") prepoznaje se po displaziji u razmazu periferne krvi (Pseudo Pelger, hipogranulirani neutrofil, makrocitoza) i koštanoj srži. Najčešće nije prisutna, ili je minimalna, citopenija, a ključno je da nema somatskih mutacija ili klonalnih kariotipskih abnormalnosti. Klonalna citopenija neodređenog značenja ("clonal cytopenias of undetermined significance – CCUS") je pojam koji opisuje klinički značajnu neobjašnjivu citopeniju uz prisutnost klonalnih mutacija koje ne zadovoljavaju kriterije za ostale hematološke neoplazme. U slučaju da postoje somatske mutacije koje potiču klonalnu ekspanziju, a bez citopenije ili displastične hematopoeze, radi se o klonalnoj hematopoezi neodređenog potencijala (engl. CHIP – clonal hematopoiesis of indeterminate potential). Broj somatskih mutacija raste linearno sa starenjem, te se kod mlađih od 40 godina klonalna hematopoeza može naći kod manje od 1% bolesnika, u dobi od 71 do 80 godina od 9,5 do 13,9%, a kod starijih od 80 godina u više od 16,4% bolesnika. CHIP ima rizik od progresije u hematološku neoplazmu od 0,5 do 1% godišnje, a kako zahvaća promjene hematopoetske matične stanice i manje zrele progenitorne stanice, CHIP može prethoditi razvoju i mijeloidnih i limfoidnih neoplazmi.

**ZAKLJUČAK:** U svakodnevnoj kliničkoj praksi bolesnici sa navedenim poremećajima koji zahtijevaju češće kontrole su oni sa nerazjašnjenom citopenijom, limfocitozom, perzistentnom eozinofilijom ili monocitozom, a koji ne zadovoljavaju kriterije za dijagnozu specifičnog hematološkog poremećaja. Kod bolesnika sa CHIP-om i urednom krvnom slikom, u prvoj godini se savjetuju kontrole kompletne krvne slike uz DKS svaka 3 mjeseca, a nakon toga jednom godišnje, dok u slučaju citopenije kod dijagnoze, svaka 3 mjeseca.

## Kardiotoksičnost citostatika u liječenju ne-Hodgkinovog limfoma

MANDAC ROGULJI.<sup>1</sup>, Kursar M.<sup>1</sup>, Kranjčević S.<sup>2</sup>, Mišura K.<sup>1</sup>, Aćamović Stipinović B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zavod za hematologiju, KB Merkur

<sup>2</sup> Odjel za kliničku kardiologiju, KB Merkur

**UVOD:** Kardiotoksičnost povezana sa citostaticima je dobro poznata nuspojava, a najčešće se povezuje s primjenom antraciklina. Akutna kardiotoksičnost pojavljuje se kod oko 3% bolesnika, a može se uočiti u bilo kojem trenutku liječenja i unutar tjedan nakon završetka liječenja. Klinička slika može upućivati na naglo nastalu dispneju, prekordijalnu bol, perikarditis-miokarditis sindrom, a u EKG-zapisu mogu se uočiti promjene QRS-kompleksa, aritmije, AV-blok. Kronična kardiotoksičnost je najčešći tip antraciklinskog oštećenja, obično nastaje unutar jedne godine, ali i nekoliko godina nakon završetka liječenja. Potrebno je kod bolesnika kod kojih je ejekcijska frakcija lijevog ventrikula prije liječenja kardiotoksičnim citostaticima niža od 50%, uvesti kardioprotektivnu terapiju (ACE-inhibitor, AT2-agonist). Rizik za razvoj kronične kardiotoksičnosti je veći u pacijenata s anamnezom koronarne bolesti, hipertenzijom, dijabetesom, uzimanjem alkohola, dob (mlađi od 15 ili stariji od 65 godina), ženski spol.

**PRIKAZ BOLESNIKA:** U studenom 2011. kod 52-godišnje žene postavljena dijagnoza difuznog B-velikostaničnog ne-Hodgkinovog limfoma u kliničkom stadiju IVB. Od 2009. godine radi šećerne bolesti tip II liječena je peroralnim hipoglikemicima, a iste godine joj je postavljena dijagnoza bronhalne astme. U trenutku dijagnoze limfoma njen indeks tjelesne mase je bio 35. Neposredno prije početka liječenja imunokemoterapijom, učinjen je ultrazvuk srca koji je bio uredan sa LVEF većom od 65%. Provedeno je liječenje imunokemoterapijom R-CHOP (rituksimab, ciklofosfamid, vinkristin, prednizon) kroz 6 ciklusa, te se reevaluacijom potvrdi kompletna remisija. Bolesnica se potom redovito nastavila kontrolirati u hematološkoj ambulanti. U srpnju 2012. godine hospitalizirana je na Odjelu kardiologije radi suhog kašlja i zaduhe. U nalazima se uočio povišen BNP 6000, dok je ultrazvuk srca opisao tešku restriktivnu kardiomiopatiju sa LVEF 23%. Provedeno liječenje diureticima, ACE-inhibitorima, beta-blokatorima, na što dolazi do poboljšanja kliničkog stanja. U srpnju 2015. god ponovno hospitalizirana na Klinici radi dispneje, edema nogu, prekordijalnih opresija. EKG opisuje sinusni ritam uz inkompletni blok desne grane te BNP 3500. UZV srca tada opisuje difuznu hipokineziju uz hipo/akineziju septuma i anterseptuma, reduciranu sistoličku funkciju uz dijastoličku disfunkciju višeg stupnja (MI angio gr 3+, TI angio gr 2+, LVEF 35–40%). Intenzivirana diuretska terapija, ali bez značajnijeg poboljšanja ehokardiografskog nalaza (UZV srca u siječnju 2017. opiše blaže dilatiran LV s difuznom hipokinezijom, značajno reducirana sistolička funkcija uz dijastoličku disfunkciju i dilatiran lijevi atrij. Ukinut ACE-inhibitor i uveden sakubi-

tril/valsartan. Početkom travnja 2018. godine dolazi do evidentnog pogoršanja kardiološkog statusa nastupom atrijske fibrilacije, te je s obzirom na nemogućnost kontrole ventrikulske frekvencije dodatkom digitalisa u strukturalno promijenjenom srcu (volumen LA > 100 ml), indicirana RF ablacija AV čvora nakon ugradnje trajnog elektrostimulatora. Na zadnjoj kontroli hematologa u travnju 2018. godine i dalje se prati kompletna remisija ne-Hodgkinovog limfoma.

**ZAKLJUČAK:** Kardiotoksični citostatici, najčešće antraciklini, mogu kod bolesnika s ne-Hodgkinovi limfomom dovesti do dilatacije srčanih šupljina i oštećenje dijasoličke funkcije lijevog ventrikula, te je potrebno razmotriti kardioprotektivnu terapiju kod onih bolesnika sa rizičnim čimbenicima.

## **Kliničke posljedice sporijeg metabolizma putem CYP2D6 i UGT2B7 te snižene transportne aktivnost ABCC2 u bolesnice s difuznim B-velikostaničnim ne-Hodgkinovim limfomom**

*HOLIK H.<sup>1</sup>, Bašić-Kinda S.<sup>2</sup>, Dujmović D.<sup>2</sup>, Aurer I.<sup>2,3</sup>, Božina N.<sup>3,4</sup>*

<sup>1</sup> Hematologija i onkologija, Opća bolnica dr. Josip Benčević

<sup>2</sup> Zavod za hematologiju, KBC Zagreb

<sup>3</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>4</sup> Odjel za farmakogenomiku i individualizaciju terapije, KBC Zagreb

**UVOD I CILJ RADA:** U liječenju bolesnika sa zloćudnim bolestima upotrebljava se velik broj lijekova za protuturno i suportivno liječenje. Farmakogenetička analiza koristi se najčešće kod primjene azatioprina i metotreksata, a kod ostalih lijekova rjeđe, obično po potrebi kod bolesnika s neuobičajenim nuspojavama ili izostankom očekivanog učinka. Cilj ovog rada je prikaz bolesnice s teškim nuspojavama nastalim zbog poremećaja metabolizma tramadola i vinkristina.

**MATERIJALI I METODE:** 74-godišnja bolesnica primljena je zbog početka liječenja B-velikostaničnog NHL DA-R-EPOCH protokolom (rituksimab, etopozid, prednizon, vinkristin, ciklofosamid, doksorubicin). Zbog bolova u epigastriju dobila je tramadol 3 × 100 mg sc na što su bolovi popustili. 48 sati od početka primjene lijeka postaje smetena, nestabilna, potom dezorijentirana, usporena, s nekoordiniranim kretanjama te naposljetku somnolentna. Kliničkim pregledom nađeno je da je cijanotična s perifernom saturacijom kisika od 86%, hipotenzivna (80/60 mmHg), hipoglikemična (GUK 2.6). Na infuzije i kisik korigirala se glikemija, arterijski tlak i saturacija kisikom, no nije došlo do poboljšanja stanja svijesti pa je bolesnica premještena u jedinicu intenzivne skrbi. Na simptomatsku terapiju i prekid primjene tramadola nakon 48 sati dolazi do potpune normalizacije stanja. Lumbalnom punkcijom i CTom mozga nije nađeno znakova infekcije ili infiltracije mozga limfomom. Bolesnica je nastavila s imunokemoterapijom koja je do trećeg ciklusa kemoterapije prolazila bez značajnijih komplikacija osim epizode neutropenične vrućice. Nakon trećeg ciklusa počela se žaliti na jaku utrnutost šaka i tabana, nesigurnost prilikom hoda te otežano ustajanje iz sjedećeg položaja. EMNGom je nađena teška subakutna pretežno aksonalna senzomotorna polineuropatija. Kontrolni CT pokazao je da je postignuta parcijalna remisija. Liječenje je nastavljeno istim protokolom bez vinkristina. Poremećaja svijesti više nije bilo, a neuropske smetnje su u regresiji.

**REZULTATI:** Obzirom da se stanje bolesnice pogoršalo nakon uvođenja tramadola u terapiju, a poboljšalo nakon njegovog izostavljanja, postavljena je sumnja da je poremećaj svijesti nuspojava ovog lijeka pa je učinjeno farmakogenetičko testiranje. Nađeno je da je bolesnica spori metabolizator putem CYP2D6 i UGT2B7 te da je homozigot za varijantni alel ABCC2 s niskom transportnom aktivnošću. Tramadol je kod ove bolesnice imao usporen metabolizam putem CYP2D6 (I faza) i UGT2B7 (konjugacijska faza) te usporenu eliminaciju konjugata putem transportera ABCC2. Budući da je polimorfizam transportera ABCC2 povezan s vinkristinskom neurotoksičnošću, potonje je vjerojatno razlog i polineuropatije koja se razvila nakon trećeg ciklusa kemoterapijskog liječenja koje je uključivalo vinkristin.

**ZAKLJUČAK:** Ovaj prikaz slučaja pokazuje kako u svakodnevnom radu, kada nemamo jasna objašnjenja za neočekivane poremećaje stanja bolesnika, trebamo pomišljati i na neuobičajene nuspojave lijekova koje primjenjujemo. U takvim situacijama od pomoći može biti farmakogenetičko testiranje koje može ukazati na moguće promjene u metabolizmu lijekova. Otvoreno je pitanje je li u svih bolesnika, u kojih se planira dugotrajna primjena lijekova koji mogu uzrokovati značajne nuspojave, poput neurotoksičnosti vinkristina, potrebno učiniti farmakogenetičko testiranje prije početka liječenja ili treba testirati samo one koji razviju simptome. Čvrstih preporuka još nema, no došlo je vrijeme da se o tome povede stručna rasprava.



## Lipid profiles in alcohol-induced cirrhosis and their association with prognostic scores

MRČELIĆ M.<sup>3</sup>, Astudillo R.<sup>3</sup>, Košuta I.<sup>1</sup>, Perkov S.<sup>2</sup>, Flegar-Meštrić Z.<sup>2</sup>, Mrzljak A.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, University Hospital Merkur

<sup>2</sup> Department of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine, University Hospital Merkur

<sup>3</sup> Medical School, University of Zagreb

**INTRODUCTION AND OBJECTIVES:** The liver plays a fundamental role in lipid metabolism, synthesis and transportation. In alcoholic liver disease and especially cirrhosis the production of cholesterol and lipoproteins is altered. The analysis aimed to evaluate the lipid profile in cirrhotic patients and to determine its association with prognostic scores.

**MATERIALS AND METHODS:** This is a cross-sectional retrospective analysis of cirrhotic patients treated at University Hospital Merkur between 7/2013 and 7/2016. Apart from alcohol-induced cirrhosis, all other causes of liver disease were excluded. Analytical methods for measurement of the lipid profile, including total cholesterol (TC), low-density-lipoprotein cholesterol (LDL), high-density-lipoprotein cholesterol (HDL) and triglycerides concentrations used in this study have been accredited according to ISO 15189, and cirrhosis was staged according to the Child-Pugh and MELD scoring systems.

**RESULTS:** A total 237 records reviewed, 118 (49.8%) met the inclusion criteria. Males represented 78% of the sample and the average age was 60±8 years. Median TC was 3.5 (0.3–8.8) mmol/L, LDL 2.1 (0.1–5.9) mmol/L, HDL 0.95 (0.08–2.41) mmol/L and TGL 0.8 (0.28–3.22) mmol/L with no differences in lipid fraction between genders ( $p=ns$ ). Child-Pugh score distribution was as follows; CP-A 29 (24.6%), CP-B 50 (42.4%) and CP-C 39 (33.1%). An increase in CP score inversely correlated with a reduction in total cholesterol ( $r=-392$ ,  $p<0.001$ ), HDL ( $r=-398$ ,  $p<0.001$ ), LDL ( $r=-319$ ,  $p<0.001$ ) and triglyceride ( $r=-446$ ,  $p=p<0.001$ ) levels. Inverse and statistically significant correlations between MELD and all the lipid fractions were also noted ( $p<0.001$ ).

**CONCLUSION:** A reduction in lipid fractions of patients with alcohol-induced cirrhosis was significantly associated with the Child-Pugh and MELD prognostic scores. These results suggest that the lipid profile may increase the reliability in assessment of severity and prognosis in patients with advanced alcoholic liver disease.

## Prognostičko značenje periproceduralne ozljede miokarda

KALEBIĆ M.<sup>1</sup>, Jerkić H.<sup>2</sup>, Stipinović M.<sup>2</sup>, Pocanic D.<sup>2</sup>, Kozmar D.<sup>2</sup>, Vujanic D.<sup>2</sup>, Kranjčević S.<sup>2</sup>, Letilović T.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>2</sup> Zavod za kardiologiju, Klinička bolnica Merkur

**UVOD I CILJ:** Koronarna bolest vodeći je kardiovaskularni uzrok smrti muškaraca i žena u svijetu. U zadnjih dvadesetak godina perkutana koronarna intervencija (eng. percutaneous coronary intervention, PCI) postala je dominantna metoda revaskularizacije miokarda u liječenju koronarne bolesti. Unatoč sve većem iskustvu interventnih kardiologa i primjeni suvremene tehnologije i antiagregacijske terapije, periproceduralna ozljeda miokarda (eng. periprocedural myocardial injury, PMI) i dalje zahvaća trećinu svih pacijenata nakon elektivne PCI. Rezultati dosadašnjih kliničkih studija daju oprečne rezultate o prognostičkom značaju PMI. Cilj ove studije je usporediti incidenciju velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (eng. major adverse cardiac and cerebrovascular events, MACCE) nakon elektivne PCI u skupini bolesnika sa i bez PMI.

**METODE:** Studija je uključila 248 pacijenata zaprimljenih u Kliničku bolnicu Merkur radi elektivne PCI, u razdoblju od studenog 2011. do veljače 2014. godine, pod dijagnozom stabilne koronarne bolesti. PMI je definirana prema posljednjoj ESC/ACC definiciji periproceduralne ozljede, odnosno definirana je postproceduralnim porastom TnI 8 i 16 sati nakon PCI u odnosu na bazalnu vrijednost. Nakon prosječnog vremena praćenja od 3,6 godina, pacijenti su telefonski kontaktirani s ciljem praćenja incidencije MACCE-a: smrtni ishod, akutni infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult i revaskularizacija ciljne lezije.

**REZULTATI:** U skupini bolesnika s PMI nije pronađena veća incidencija pojedinačnih neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na bolesnike bez PMI. Jednako tako nije pronađena veća učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na pojavnost PMI, kada su ti događaji prikazani zbirno.

**ZAKLJUČAK:** Rezultati naše studije nisu prikazali povezanost PMI s većom incidencijom neželjenih kardiovaskularnih događaja nakon elektivne PCI.

## **Leptin kao neovisni čimbenik rizika za inzulinsku rezistenciju u cirozi jetre**

*KOŠUTA I.<sup>1</sup>, Mrzljak A.<sup>1,2</sup>, Kolarić B.<sup>3,4</sup>, Vučić Lovrenčić M.<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur

<sup>2</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>3</sup> Zavod za epidemiologiju, Nastavni zavod za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar

<sup>4</sup> Katedra za socijalnu medicinu i epidemiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>5</sup> Odjel za laboratorijsku medicinu Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac, KB Merkur

**UVOD:** Inzulinska rezistencija povezana je sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda i transplantacije jetre kod pacijenata oboljelih od ciroze, neovisno o etiologiji bolesti. Čimbenici koji doprinose razvoju inzulinske rezistencije u uznapredovaloj jetrenoj bolesti nisu do kraja razjašnjeni. U općoj populaciji hormonski aktivni medijatori masnog tkiva, adipocitokini, igraju značajnu ulogu u metaboličkim putevima inzulina. Ciljevi ovog istraživanja bili su: i. istražiti postoji li povezanost adipocitokina (adiponektina i leptina) sa inzulinskom rezistencijom te ii. istražiti postoji li utjecaj stadija jetrene bolesti na inzulinsku rezistenciju i metabolički status.

**CILJEVI I METODE:** U presječnu studiju uključeno je 126 ne-dijabetičnih pacijenata sa cirozom jetre razolikih etiologija. Težina jetrene bolesti definirana je prema Child-Pugh (CP) skor/skupini. Za određivanje inzulinske rezistencije korišten je HOMA-2 model (engl. Homeostasis Model Assessment 2). Drugi biokemijski parametri relevantni za procjenu metaboličkog statusa uključivali su koncentracije adiponektina, leptina, inzulina, c-peptida, glikoziliranog haemoglobina te lipidne profile.

**REZULTATI:** Leptin i trigliceridi su identificirani kao neovisni prediktori inzulinske rezistencije (OR 1.247, 95% CI 1.076–1.447,  $p=0.003$ ; OR 0.357, 95% CI 0.137–0.917,  $p=0.032$ .), neovisno o CP skupini, indeksu tjelesne mase ili koncentraciji adiponektina. Koncentracija adiponektina korelirala je pozitivno s progresijom bolesti ( $p<0.001$ ), dok je nađena negativna korelacija između adiponektina i glikoziliranog hemoglobina ( $p<0.001$ ).

**ZAKLJUČAK:** Naši rezultati pokazuju da bi povišena razina leptina mogla bi doprinosti razvoju inzulinske rezistencije kod pacijenata oboljelih od ciroze jetre, neovisno o stadiju jetrene bolesti ili BMI-a. Također, dokazana je zaštitna uloga triglicerida protiv inzulinske rezistencije, dok visoke razine adiponektina odražavaju stadij jetrene bolesti i glukoregulatorna svojstva na razini jetrene proizvodnje glukoze, ali ne doprinose smanjenju inzulinske rezistencije.

## Nije uvijek tako loše kako se čini – serija slučajeva

ŠULC S.<sup>2</sup>, Kurtić E.<sup>1</sup>, Marković M.<sup>1</sup>, Dragičević M.<sup>1</sup>, Stipinović M.<sup>1</sup>, Počanić D.<sup>1</sup>, Kranjčević S.<sup>1</sup>, Premužić Meštrović I.<sup>1</sup>, Jerkić H.<sup>1</sup>, Kozmar D.<sup>1</sup>, Letilović T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zavod za kardiologiju, KB Merkur

<sup>2</sup> Zavod za nefrologiju, KB Merkur

**UVOD:** Akutna opstrukcija debla lijeve koronarne arterije predstavlja rijetku i visokorizičnu situaciju, a medikamentozno liječenje nezaštićenog debla ima visoku smrtnost. Mehanizam nastanka uglavnom je akutna tromboza, a klinički se prezentira kao opsežan infarkt, obično s kardiogenom šokom. Uz operaciju aortokoronarnih prenosnica, s očiglednom prednošću u usporedbi s medikamentoznom terapijom, perkutana koronarna intervencija (PCI) nudi još jednu terapijsku mogućnost.

Elektrokardiografske promjene u vidu difuzne depresije ST spojnice s najjačom ekspresijom u DI, DII, V4-V6, uz elevaciju u aVR veću od 1 mm i usto veću od one u V1, smatraju se indirektnim znakom opstrukcije lijevog debla.

Nekoliko slučajeva iz našeg centra poljuljalo je te "sigurne znakove" okluzije lijevog debla. Radilo se o dvije pacijentice pri čemu se jedna čak triput prezentirala istim elektrokardiografskim promjenama i okluzijom iste koronarne arterije.

**PRIKAZ SLUČAJEVA:** Prvi slučaj. 83-godišnja pacijentica s anamnezom arterijske hipertenzije, hiperlipidemije i poznate koronarne bolesti liječene PCI s implantacijom BMS u RCA deset godina ranije, prezentirala se s prekordijalnom boli koja regredira na nitro-preparate. Laboratorijski se prati porast hsTnI, a elektrokardiografski se prati difuzna denivelacija ST segmenta uz elevaciju u aVR i V1. Po prijemu ehokardiografski se opiše hipokinezija bazalnog dijela lateralnog zida s EF od 50%. Pacijentica je referirana u kateterizacijski laboratorij gdje se verificira okluzija proksimalne Cx zbog čega je učinjena PCI s implantacijom DES. Postproceduralno dolazi do rezolucije promjena u EKG. Liječena je OMT i dobrog općeg stanja puštena kući. Mjesec i pol nakon otpusta ponovno se javlja u Hitnu službu s istim simptomima i promjenama u EKG-u. Koronarografski se verificira in-stent tromboza u proksimalnoj Cx te je učinjena PTCA navedene lezije. Klopido-grel je zamijenjen tikagrelorom, pacijentica je bila bez tegoba i kao takva puštena kući. Dva mjeseca kasnije dolazi ponovno u Hitnu službu s bolovima u prsima i elektrokardiografskim promjenama kao i protekla dva puta, a angiografski se verificiraju subtotalno promijenjeni stentovi u Cx zbog čega se po višestrukoj predilataciji implantiraju i dva DES. Zbog verificirane trombocitopenije, terapija tikagrelorom deeskalirana je na klopido-grel i pacijentica je otpuštena kući bez tegoba. Drugi slučaj. 76-godišnja pacijentica koja boluje od arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, te ima permanentnu fibrilaciju atrijske, javila se u hitnu službu naše Klinike radi bolova u epigastriju praćenih mučninom, inapetencijom i pritiskom u prsima. Elektrokardiografski verificirana je difuzna denivelacija ST segmenta, uz elevaciju u aVR i V1. Nije bilo porasta hsTnI. Pacijentici je učinjena koronarografija kojom je verificirana subokluzivna lezija distalne RCA, te samo rubne promjene LAD. Učinjena je PCI s ugradnjom 2 BMS. Postproceduralno u EKG-u bez promjena ST spojnice. Ultrazvučno se nije našlo ispada u kontraktilitetu miokarda. Pacijentica je dobrog općeg stanja otpuštena kući uz nastavak OMT.

**ZAKLJUČAK:** Elektrokardiografska procjena arterije povezane s infarktom (IRA) u akutnom koronarnom sindromu od velikog je kliničkog značaja, posebno za razvoj strategije od strane interventnog kardiologa u kateterizacijskom laboratoriju, ali i za predviđanje eventualnih komplikacija u vidu poremećaja provođenja i mehaničkih komplikacija. Iako postoje objašnjenja i vektorske analize temeljem kojih se procjenjuje IRA, treba voditi računa da postoje i iznimke, o kojima se recentno sve više govori.

## Jednonukleotidni polimorfizmi gena za CXCL9 (rs10336) i CXCL10 (rs3921) nisu povezani s hepatocelularnim karcinomom u alkoholnoj bolesti jetre

*OSTOJIĆ A.<sup>1</sup>, Markotić A.<sup>2</sup>, Kelava T.<sup>3,4</sup>, Dinjar Kujundžić P.<sup>1</sup>, Mrzljak A.<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup> Gastroenterologija, Klinička bolnica Merkur

<sup>2</sup> Farmakologija, Klinička bolnica Mostar

<sup>3</sup> Laboratorij za molekularnu imunologiju, Hrvatski institut za istraživanje mozga

<sup>4</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

**UVOD I CILJ:** Mnogi rizični čimbenici interferiraju s genetskom osnovom pri čemu povećavaju rizik za hepatocelularni karcinom (HCC) u kroničnim bolestima jetre. C-X-C kemokini različitim mehanizmima utječu na hepatokarcinogenezu. Akutalne studije ukazuju na povezanost jednonukleotidnog polimorfizma (eng. Single-Nucleotide Polymorphism: SNP) za CXCL9 i CXCL10 i razvoja fibroze jetre. Cilj ovog istraživanja je ispitati povezanost SNP za CXCL9 i CXCL10 s HCC.

**MATERIJALI I METODE:** DNA izolirana iz krvi 158 bolesnika s transplantiranom jetrom zbog alkoholne bolesti jetre (52 HCC i 106 ne-HCC bolesnika upareni po dobi i spolu) između 1/2009. -3/2017. u KB Merkur. CXCL9 i CXCL10 SNPs određeni su PCR koristeći TaqMan SNP uzorak. Dijagnoza HCC te stadij prema Milanskim kriterijama utvrđeni su na eksplantiranoj jetri.

**REZULTATI:** Genotipovi su bili u Hardy-Weinbergov ravnoteži ( $p > 0.05$ ), s jakom neravnotežnom vezom (eng. linkage disequilibrium) ( $D' = 0.99$ ,  $r = 0.986$ ) između CXCL9 i CXCL10. U HCC grupi 22 (42.3%) bolesnika je imalo GG, 21 (40.4%) je imalo AG i 9 (17.3%) je imalo AA genotip za polimorfizam CXCL9, sa sličnom distribucijom genotipova u ne-HCC grupi, 37 (34.9%) GG, 52 (49.1%) AG i 17 (16%) AA genotip. Nepovezanost između CXCL9 genotipova i HCC utvrđena je u kodominantnom, dominantnom, recesivnom, overdominantnom i log aditivnom modelu ( $p > 0.05$ ). Slični rezultati su dobiveni za CXCL10 genotipove. S druge strane, opažen je blaži porast udjela bolesnika s HCC izvan Milanskih kriterija između genotipova za CXCL9 (AA/AG/GG; 22.2%/28.6%/36.4%) i CXCL 10, no bez dosezanja statističke značajnosti.

**ZAKLJUČAK:** Naši podaci ukazuju da SNP za CXCL9 (rs10336) i CXCL10 (rs3921) nisu povezani s HCC u alkoholnoj bolesti jetre. Daljnje studije su potrebne kako bi se ustanovila njihova povezanost s morfološkim kriterijama i mogućoj ulozi u hepatokarcinogenezi.

## Hepatotoksičnost ajurvedskih herbalnih pripravaka

*FRANUŠIĆ L.<sup>1</sup>, Košuta I.<sup>2</sup>, Vince A.<sup>1,4</sup>, Škrtić A.<sup>1,3</sup>, Mrzljak A.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>2</sup> Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur

<sup>3</sup> Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur

<sup>4</sup> Zavod za infekcije probavnog trakta, Klinika za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“

**UVOD:** Prakticiranje ajurvedske herbalne medicine (AHM) na Istoku ima povijest dugu preko 3000 godina. Uvjerjenje da su takvi pripravci „prirodni“ i „sigurni“ te lišeni nuspojava pridonijelo je sve većoj popularnosti korištenja u zapadnim zemljama. Međutim povećana uporaba tih pripravaka dovela je do povećane zabrinutosti o njihovoj sigurnosti i potencijalnoj hepatotoksičnosti koja varira od asimptomatskog poremećaja jetrenih testova do akutnog jetrenog zatajenja.

**METODE:** U ovom radu prikazujemo multimodalni pristup dijagnostičkih postupaka u sklopu jetrene ozljede uzrokovane biljnim pripravcima.

**REZULTATI:** 51-godišnja pacijentica prezentirala se bezbolnom žuticom i pruritusom sa lab. testovima koji su prvenstveno ukazivali hepatocelularnu ozljedu bilirubin 118  $\mu\text{mol/L}$ , AST 1410 U/L, ALT 2105 U/L, GGT 170 U/L, ALP 356 U/L. Ostali rutinski lab. testovi kao i klinički nalaz bili su uredni. Alkohol ili lijekove nije koristila osim što je unazad par mjeseci započela s primjenom AHM za regulaciju tjelesne težine, hipertenzije i hiperlipidemije. Njezin UZV/Dopper jetre bio je uredan, serologija na HAV, HBV, HCV, HEV, CMV i EBV negativna kao i imunološki testovi, koagulacijski parametri, ceruloplazmin, funkcija štitnjače te tumorski markeri. Saturacija transferina (Fe/TIBC) bila je

uredna 0.49, kao i TIBC, uz blaže povišene razine željeza (35  $\mu\text{mol/L}$ ) te visoke razine feritina 1479  $\mu\text{g/L}$ . HFE mutacija gena nije dokazana. Razine kolesterola (6.9  $\text{mmol/l}$ ) i triglicerida (5.51  $\text{mmol/L}$ ) bile su povišene. Toksikološka analiza seruma bila je negativna. Ajurvedski herbalni pripravci (Triphala guggulu, Chandraprabha Vati, Punatnava Mandura, Trikatu, Sanjeevani Vati) sadržavali su nekoliko desetaka različitih sastojka. CIOS/RUCAM zbroj iznosio je 8, i ukazuje na vjerojatnu povezanost s jetrenom ozljedom. Patohistološka analiza jetre pokazala je pericentralnu nekrozu, bubrenje hepatocita, krvarenje, pigmentofage uz pojedinačne fokalne nekroze u režnjićima uz pokoji limfocit i hiperplaziju Kupfferovih stanica. Mjeseca dana nakon prestanka korištenja AHM dolazi do povlačenja svrbeža i normalizacije jetrenih parametara, uz uredan nalaz Fibroscana CAP 240  $\text{dB/m}$  LMS 6.1  $\text{kPa}$ .

**ZAKLJUČAK:** Hepatotoksičnost ajurvedskih pripravaka je vjerojatno podcijenjena zato što pacijenti traže medicinsku pomoć tek nakon što razviju tešku jetrenu ozljedu. Zbog višestrukih sastojaka pojedinog pripravaka, od koji neki nisu valjano označeni, teško je odrediti točnu komponentu odgovornu za hepatotoksičnost. Za postavljanje točne dijagnoze akutne jetrene ozljede izazvane AHM potreban je visok stupanj sumnje uz isključenje drugih etiologija. Rizik razvoja jetrene ozljede izazvane AHM nemoguće je procijeniti zbog nedostatka kontrole te korištenja različitih pripravaka nepoznatog i upitnog sastava.

## Dijagnoza i liječenje trombotske trombocitopenične purpore (TTP) – prikaz slučaja iz KB Merkur

Margeta I.<sup>1</sup>, KURTIĆ E.<sup>2</sup>, Jureković Ž.<sup>1</sup>, Knotek M.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Zavod za nefrologiju, KB Merkur

<sup>2</sup> Zavod za kardiologiju, KB Merkur

<sup>3</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

**UVOD:** TTP skupa s hemolitično uremijskim sindromom spada u grupu trombotskih mikroangiopatija. Klasična pentada simptoma TTP-a sastoji se od mikroangiopatske hemolitične anemije, trombocitopenije, akutne bubrežne ozljede, neuroloških ispada i povišene tjelesne temperature. Uobičajeno se u laboratorijskim nalazima prisutni teška trombocitopenija, anemija, retikulocitoza i fragmentirani eritrociti u perifernom razmazu krvi s povišenom vrijednosti LDH-a i nekonjugiranog bilirubina. Dijagnozu TTP-a potvrđuje snižena aktivnosti ADAMTS13 metaloproteaze. U značajnom dijelu bolesnika TTP je uzrokovan autoprotutijelima na ADAMTS13. Temelj liječenja autoimunog TTP-a je plazmafereza uz imunosupresivnu terapiju kortikosteroidima i rituksimabom. Mortalitet iznosi 10–30%. Rani relaps bolesti (unutar 30 dana od postizanja remisije) javlja se u 25–40% bolesnika. Ukupni relaps bolesti je 12–40%. Relaps je češći u bolesnika s teškom deficijencijom ADAMTS13 metaloproteaze.

**MATERIJALI I METODE:** Podaci o bolesnici za prikaz slučaja prikupljeni su retrospektivnim uvidom u dostupnu medicinsku dokumentaciju iz KB Merkur.

**PRIKAZ SLUČAJA:** 55-godišnja bolesnica javila se u hitnu internističku ambulantu vanjske ustanove zbog bolova u abdomenu i ikterusa. Ranije je obrađivana zbog poliartralgijske i sumnje na periferni spondiloartritis (ANA granična – fluorescencija 1:100, C3 i C4 uredni). U hitnoj internističkoj ambulanti laboratorijski je verificirana anemija (Hgb 105  $\text{g/L}$ ), visoke vrijednosti LDH (1906  $\text{U/L}$ ), visoke vrijednosti nekonjugiranog bilirubina (111  $\mu\text{mol/L}$ ), izrazita trombocitopenija ( $11 \times 10^9$ ) uz uredan koagulogram, blago povišen CRP (29  $\text{mg/L}$ ) te povišenu vrijednost kreatinina (158  $\mu\text{mol/L}$ ). Temeljem kliničke slike i laboratorijskih nalaza (anemija, trombocitopenija, bez znakova postojanja septičkog zbivanja i/ili potrošne koagulopatije) postavljena je sumnja na TTP te je bolesnica upućena na daljnju obradu i liječenje u našu ustanovu. Uzeti su uzorci krvi za određivanje aktivnosti sustava komplementa, imunološke nalaze i aktivnost ADAMTS13 koji su poslani u suradne ustanove. Kod bolesnice se prvi dan hospitalizacije započne s plazmaferezom uz intravenske boluse metilprednizolona kroz 3 dana (1000 $\text{mg}$  dnevno/3 dana, dalje 1 $\text{mg/kg}$  TT peroralno) uz uvođenje adekvatne antiinfektivne profilakse. Zbog progresije akutne bubrežne ozljede praćene oligurijom kod bolesnice je provedena kontinuirana veno-venska hemodijaliza. Ukupno je provedeno deset postupaka plazmafereze. Zbog dvoslika i glavobolja učinjen je MSCT mozga kojim se nije našlo patomorfološkog supstrata. Bolesnici je učinjena biopsija bubrega čiji je nalaz u trenutku hospitalizacije pokazao umjereno do znatno akutno tubularno oštećenje. Po provedenom liječenju dolazi do oporavka bubrežne funkcije, uspostave diureze te normalizacije LDH i trombocita. Pristigli nalaz aktivnosti ADAMTS13 <5% potvrdio je dijagnozu TTP-a. Bolesnica je otpuštena kući s peroralnom kortikosteroidnom terapijom, diuretikom, antihipertenzivom terapijom i antiinfektivnom profilaksom. U periodu od godinu dana praćenja bolesnica je bez relapsa bolesti, bez potrebe za kortikosteroidnom terapijom.

**ZAKLJUČAK:** TTP je rijetka bolest koja može imati opasan klinički tijek ukoliko nije pravovremeno prepoznata i adekvatno liječena. TTP je hitno stanje i već sama sumnja na nju predstavlja indikaciju za hitno liječenje plazmaferezom i kortikosteroidima. Uz terapiju plazmaferezom i kortikosteroidnom terapijom mortalitet je smanjen sa 85–100% na 10–30%.

## Venske tromboembolije u bolesnika oboljelih od zloćudnih bolesti liječenih u Općoj bolnici dr. Josip Benčević tijekom 2011. – 2015.

HOLIK H.<sup>1</sup>, Coha B.<sup>1</sup>, Pulanić D.<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Hematologija i onkologija, Opća bolnica dr. Josip Benčević

<sup>2</sup> Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>3</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>4</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

**UVOD I CILJ RADA:** U Republici Hrvatskoj zloćudne bolesti su drugi uzrok smrtnosti nakon kardiovaskularnih bolesti. Bolesnici sa zloćudnim bolestima imaju 4 do 7 puta veći rizik razvoja venske tromboembolije (VTE) te imaju lošije preživljenje od onih sa zloćudnom bolesti bez VTE. Najveći rizik razvoja VTE prisutan je kod raka gušterače, mozga, želuca i jajnika dok najmanji rizik imaju oboljeli od raka dojke i prostate. Cilj ovog rada je prikazati karakteristike bolesnika oboljelih od zloćudnih bolesti koji su liječeni zbog VTE u Općoj bolnici (OB) dr. Josip Benčević u periodu tijekom pet godina.

**MATERIJALI I METODE:** U OB dr. Josip Benčević – lokacija Slavonski Brod longitudinalno su se opservacijski analizirali bolesnici sa zloćudnim bolestima i novodijagnosticiranom VTE liječeni bolnički tijekom 2011.–2015. godine.

**REZULTATI:** U navedenih 5 godina dijagnosticirano je ukupno 546 slučajeva VTE, od čega 134 (25%) bolesnika sa zloćudnom malignom bolesti. Od navedena 134 bolesnika, žene su činile 46% oboljelih dok je medijan dobi bio 67 godina uz raspon od 38 do 89 godina. Dubokom venskom trombozom (DVT) prezentiralo se 87 (65%) bolesnika, plućnom embolijom (PE) 34 (25%) dok je 13 (10%) bolesnika imalo PE i DVT. Od faktora rizika za razvoj VTE 44 (33%) bolesnika su imala samo zloćudnu bolest dok su ostali imali jedan ili više dodatnih faktora rizika; 51 (38%) bolesnik je kemoterapijski liječen, 36 (27%) bolesnika je imalo operativni zahvat unutar 6 mjeseci od postavljanja dijagnoze, 15 (11%) bolesnika imalo je sepsu a 18 (13%) ih je bilo nepokretno. Ukupno je preminulo 27 (20%) bolesnika, 16 od plućne embolije, 10 od zloćudne bolesti a 1 od sepse. Najčešća primarna sijela raka bila su: pluća 17%, debelo crijevo i rektum 16%, hematološke zloćudne bolesti 11%, gušterača 9%, jajnik 8%, prostata 7%, dojka 6%, jetra i žučni vodovi 6%, mokraćni mjehur 5% i želudac 4%.

**ZAKLJUČAK:** Rezultati naše analize sukladni su podacima iz literature o incidenciji VTE te postotku VTE uzrokovanih zloćudnim bolestima kao i podjeli prema primarnom sijelu zloćudne bolesti. Prevencija VTE kod bolesnika sa zloćudnim bolestima koji imaju visok rizik za razvoj VTE postavlja se kao prioritet u današnjem zbrinjavanju takvih bolesnika. Potrebno je striktno pridržavanje odgovarajuće trombopofilakse kako bi se smanjila incidencija VTE u bolesnika s rakom.

## Opekline trbušne stijenke: Kasne “komplikacije” transplantacije jetre

KURTIĆ E.<sup>1</sup>, Bubalo T.<sup>2</sup>, Mikulić D.<sup>2,4</sup>, Ostojić A.<sup>1</sup>, Prkačin I.<sup>1,3</sup>, Mrzljak A.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur

<sup>2</sup> Klinika za kirurgiju, KB Merkur

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru

**UVOD:** Gubitak osjeta trbušne stijenke nakon abdominoplastike ne ističe se kao bitna komplikacija operativnog zahvata. Postoperativna neuropraksija reverzibilna je pojava koja se povlači unutar nekoliko tjedana. To je poznata komplikacija nakon transplantacije jetre (TJ) uslijed bilateralne (obavezno desne) subkostalne incizije trbušne stijenke uz vertikalnu ekstenziju. Tijekom incizije dolazi do razdvajanja mišića trbušne stijenke i interkostalnih živaca pri čemu dolazi do gubitka osjeta, osobito u dermatomima Th8 i Th9. Kod određenog broja bolesnika gubitak osjeta (površinskog dodira, bola i temperature) može trajno zaostati i biti osnova drugim komplikacijama. U ovom radu prikazujemo jednu od komplikacija trajnog gubitka osjeta trbušne stijenke nakon TJ.

**PRIKAZ SLUČAJA:** U hitnu službu javio se 59-godišnji bolesnik zbog febriliteta. Bolesniku je prije 6 godina učinjena TJ zbog alkoholne ciroze uz uredan postoperativni tijek. Tjedan dana pred prijem, prilikom uređivanja vrta palio je granje, pri čemu je vatra zahvatila odjeću koju je brzo ugasio te nastavio s radom. Navečer je primijetio opeklinu na koži trbuha, no kako nije imao bolove nastavio ju je samostalno tretirati (jogurtom). Tjedan dana nakon događaja razvija febrilitet uz obilnu sekreciju u području opekline. Pri prijemu 40% površine prednje trbušne stijenke bilo je zahvaćeno opeklinama 2. stupnja, uz pojedinačne ulkuse. Bolesnik je bio visokofebrilan, uz povišene upalne parametre, dok je bolove negirao. Funkcija presatka bila je stabilna. Imunosupresivna terapija sastojala se od takrolimusa i mikonofenolat mofetila. Uz antibiotsku terapiju klindamicinom i redoviti kirurški debridman nekrotičnih dijelova kože dolazi kroz par tjedana do oporavka, bez potrebe za daljnjim kirurškim postupcima.

**ZAKLJUČAK:** Gubitak osjeta trbušne stijenke nakon abdominoplastike ne doživljava se bitnom komplikacijom. Pacijenti često nisu dovoljno informirani o ovoj komplikaciji, kao i eventualnim posljedicama koje mogu biti uzrokovane svakodnevnim aktivnostima. Nakon TJ neuropraksija se postepeno djelomično oporavlja, no u dijela bolesnika gubitak osjeta je trajan, u čemu također ulogu mogu imati i imunosupresivni lijekovi svojim učinkom na periferni živčani sustav. Iako neki bolesnici navedenu komplikaciju pretvaraju u prednost, za primjenu supkutanih injekcija, osobito inzulina, ista ne smije se zanemariti. Nakon TJ važno je upozoriti na gubitak osjeta u području trbušne stijenke i educirati bolesnike o potencijalnim komplikacijama uslijed trivijalnih, ali preventabilnih događaja, poput onih u sklopu terminalnih ozljeda ili tupe traume.

## Kardiovaskularni rizični faktori i njihova prevalenca kod pacijenata oboljelih od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja

ZUKO M.<sup>1,3</sup>, Fazlić A.<sup>2,3</sup>, Sokić Begović E.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Internistička ambulanta, J.U. Psihijatrijska bolnica Kantona Sarajevo

<sup>2</sup> Anestezija i reanimacija, J.U. Bolnica Travnik

<sup>3</sup> Biomedicina, Farmaceutsko – zdravstveni fakultet, Univerzitet Travnik

<sup>4</sup> Ministarstvo zdravlja, Federalno ministarstvo zdravstva, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**UVOD:** U općoj populaciji vodeći uzrok smrtnosti jesu kardiovaskularne bolesti. Brojna istraživanja su pokazala da pacijenti oboljeli od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja imaju veću prevalencu kardiovaskularnih riziko faktora, kao što su gojaznost, dislipidemija, hipertenzija, pušenje i dijabetes. Uzroci ovakvih stanja su brojne nuspojave korištenih lijekova u svakodnevnoj terapiji kod psihijatrijskih bolesnika.

**CILJ:** Utvrditi postojanje faktora rizika i prevalencu kod oboljelih od shizofrenije, poremećaja sličnih shizofreniji i sumanutih stanja, kao prediktore za nastanak kardiovaskularnog oboljenja.

**METODE RADA:** Studijom je obuhvaćeno 150 bolesnika (81 žena i 69 muškaraca) starosti između 40 i 65 godina u periodu od 01.01.2017 do 31.12.2017 god. Iz seruma pacijenata određivani su nivo ukupnog kolesterola, HDL-a, LDL-a, triglicerida, glukoze, a tjelesnim mjerenjima visina, težina, kao i vrijednost sistolnog krvnog tlaka, te pušački status.

**REZULTATI:** Prikupljanjem i analizom podataka došli smo do rezultata da su 77,6% pacijenata pušači, 52,18% pacijenata ima povišene vrijednosti krvnog tlaka; 47,72% pacijenata ima povišene vrijednosti kolesterola; 51,04% pacijenata ima povišene vrijednosti LDL-a, 43% pacijenata ima snižene vrijednosti HDL-a, 40,75% pacijenata ima povišene vrijednosti triglicerida; šećer je povišen kod 20,99% pacijenata, dok je BMI povišen kod 59,5% pacijenata od ukupnog broja ispitanika. Multifaktorijski rizici prisutni su kod 29,6% bolesnika koji imaju povišen kolesterol i trigliceride; 10,4% ima povišene vrijednosti kolesterola, triglicerida i glukoze u krvi, a 6,8% pacijenata ima povišene vrijednosti sva četiri parametra. U svim multifaktorijskim skupinama prisutni su pušači. Ispitivanjem je dokazana statistički značajna spolna razlika riziko faktora.

**ZALJUČAK:** Na osnovu dobivenih rezultata možemo zaključiti da psihijatrijski bolesnici imaju visok procenat riziko faktora za nastanak kardiovaskularnog oboljenja. Nephodna je pravovremena dijagnostika i liječenje prediktora kardiovaskularnog oboljenja, a u suradnji sa psihoterapeutima edukacija i kontrola somatskog zdravlja psihijatrijskih bolesnika.

## Ishemijska nekroza kože i maligne aritmije uzorkovani primjenom terlipresina: prikaz slučaja i pregled literature

VUČUR K.<sup>1</sup>, Letilović T.<sup>2,3</sup>, Stipinović M.<sup>2</sup>, Počanić D.<sup>2</sup>, Kurtić E.<sup>2</sup>, Knotek M.<sup>1,3</sup>, Aćamović Stipinović B.<sup>4</sup>, Mandac Rogulj I.<sup>4</sup>, Kozmar D.<sup>2</sup>, Jerkić H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zavod za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Sveučilišna i klinička bolnica Merkur

<sup>2</sup> Zavod za kardiologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Sveučilišna i klinička bolnica Merkur

<sup>3</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>4</sup> Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Sveučilišna i klinička bolnica Merkur

**UVOD:** Terlipresin je dugodjelujući sintetski analog vazopresina koji se primjenjuje u liječenju hepatorenalnog sindroma. Hepatorenalni sindrom je ozbiljna komplikacija uznapredovale jetrene bolesti s očekivanim preživljenjem od 2 tjedna do 6 mjeseci. Rezultati dosadašnjih studija su dosta ograničeni, no ukazuju da terlipresin u kombinaciji s albuminima ima povoljan terapijski učinak na takve bolesnike zahvaljujući vazokonstriktornom učinku vezanjem na tip 1 vazopresinskih receptora na glatkim mišićnim stanicama splahnhičke cirkulaciji. Najčešće nuspojave primjene terlipresina su glavobolja, bradikardija, bolovi u trbuhu i proljev. Ozbiljnije ishemijske komplikacije kao što su maligne srčane aritmije i nekroza kože su rijetke, ali potencijalno fatalne.

**PRIKAZ SLUČAJA:** Predstavljamo bolesnicu s hepatorenalnim sindromom koja je razvila opsežne ishemijske promjene na koži ekstremiteta i trupa nakon terapijske primjene terlipresina. Terlipresin je primjenjen u dnevnoj dozi od 8 mg (4×2 mg) intravenski kroz sedam dana uz parenteralnu primjenu albumina no bez odgovarajućeg odgovora. Uslijed hemodinamske nestabilnosti, uveden je norepinefrin u niskoj dozi (0,4 mg/h) šesti dan liječenja. Sedmi dan, odnosno nakon uvođenju drugog vazopresora, pojavile se bulozne promjene po koži ekstenzornih strana ekstremiteta, a potom i po koži trupa, koje su vrlo brzo evaluirale do nekrotičnih promjena. Zbog sumnje da se radilo o nuspojavi terlipresina, izostavljen je iz daljnjeg liječenja, a nakon čega se pratila regresivna dinamika kožnih promjena. U nastavku liječenja, bolesnica je liječena bubrežnim nadomjesnim liječenjem odnosno hemodijalizom. Također smo zabilježili ponavljajuću polimorfnu ventrikulsku tahikardiju s prolongiranim QTc intervalom. Po izostavljanju terlipresina, bolesnica je bila ritmološki stabilna. No u kasnijem tijeku, dolazi do progresije hepatorenalnog sindroma s multiorganskim zatajenjem i smrtnim ishodom.

**DISKUSIJA:** Ishemijska nekroza kože kao nuspojava terlipresina u bolesnika s cirozom jetre opisana je u manje od 5% slučajeva. Predisponirajući faktori za nastanak ishemijske nekroze kože su hipovolemija, istovremena primjena vazopresorskih lijekova, pretilost, venska insuficijencija, spontani bakterijski peritonitis, doza primjenjenog terlipresina te primjena lijeka u obliku kontinuirane intravenske infuzije. Većina rizičnih čimbenika bila je zastupljena kod naše bolesnice. Prema podacima opisanih pojedinačnih slučajeva nekroze kože, terlipresin je primjenjen u liječenju hepatorenalnog sindroma ili zbog krvarenja iz varikoziteta jednjaka u dozi od 1 mg do 2 mg intravenski svakih šest sati, a kožne promjene su se javile u rasponu od 24 sata do 120 sati nakon primjene lijeka, tek u jednom slučaju kožne lezije su se javile nakon 264 sata. Kod naše bolesnice kožne promjene su se javile sedmi dan primjene lijeka, što je moguće bilo precipitirano uvođenjem norepinefrina u terapiju. Prema podacima, kožne lezije mogu zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući ekstremitete, trup i/ili skrotalnu regiju. Nažalost, iako je u nekim slučajevima došlo do regresije kožnih promjena, većina bolesnika je imala letalan ishod posljedično razvoju sepse ili progresiji jetrene bolesti.



Maligne srčane aritmije su vrlo rijetka nuspojava primjene terlipresina s incidencijom 0,01–0,001%. Nastaju kao posljedica koronarne vazokonstrukcije i ishemije srčanog mišića, s većom incidencijom u bolesnika s preegzistirajućom koronarnom bolešću.

**ZAKLJUČAK:** Terlipresin je učinkovit lijek u liječenju hepatorenalnog sindroma u bolesnika s cirozom jetre, no s rizikom fatalnih ishemijskih komplikacija poput nekroze kože i malignih srčanih aritmija.

## Akutno stanično odbacivanje nakon transplantacije jetre zbog alkoholne bolesti

Sladoljev I.<sup>1</sup>, OSTOJIĆ A.<sup>2</sup>, Gašparov S.<sup>1,3</sup>, Kocman B.<sup>4</sup>, Mrzljak A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>2</sup> Zavod za gastroenterologiju, Klinička bolnica Merkur

<sup>3</sup> Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur

<sup>4</sup> Centar za transplantaciju solidnih organa i hepatobilijarnu kirurgiju, Klinička bolnica Merkur

**UVOD** i cilj rada: Alkoholna bolest jetre (ABJ) najčešća je indikacija za transplantaciju jetre (TJ) u Hrvatskoj. Jedna od komplikacija nakon TJ je akutno stanično odbacivanje (ASO) presatka koje se javlja u oko 15–25% bolesnika, najčešće unutar 3 mjeseca od TJ. Zlatni standard za dokaz ASO je patohistološka potvrda. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi incidenciju histološki potvrđenog ASO kod transplantiranih zbog ABJ te usporediti karakteristike bolesnika s i bez ASO nakon TJ.

**MATERIJALI I METODE:** U ovoj retrospektivnoj analizi prikupljeni su podaci transplantiranih zbog ABJ u razdoblju od 7/2013. do 7/2016. Analizirani su patohistološki i laboratorijski parametri upareni po dobu, spolu i vremenu od TJ između bolesnika s i bez ASO, liječenje i ishodi. Epizoda ASO definirana je isključivo histološkom potvrdom Banff  $\geq 3$  unutar prvih 6 mjeseci nakon TJ. Svi bolesnici primali su podjednaku inicijalnu imunosupresiju koju su sačinjavali kalcijneurinski inhibitori (CNI), mikofenolat mofetil i steroidi.

**REZULTATI:** Analiziranu kohortu sačinjavalo je 150 bolesnika: 136 (90.66%) muškaraca i 14 (9.33%) žena, prosječne starosti  $58.78 \pm 7.40$  godina. 40 bolesnika (26.7%) uz osnovnu bolest jetre imalo je i hepatocelularni karcinom. ASO razvilo je 19.33% bolesnika, u prosjeku  $6 \pm 2$  dana od TJ. Skupina s ASO imala je značajno više vrijednosti AST  $186 \pm 163$  U/L ( $p < 0.001$ ), ALT  $404 \pm 366$  U/L ( $p = 0.01$ ), GGT  $584 \pm 258$  U/L ( $p < 0.001$ ), AP  $195 \pm 86$  U/L ( $p < 0.001$ ) i bilirubina  $69 \pm 51$   $\mu\text{mol/L}$  ( $p = 0.01$ ) odnosu na skupinu bez ASO, međutim njihova sintetska funkcija presatka nije bila narušena. Razina ciklosporina u serumu bila je značajno viša ( $167 \pm 78$  ug/L) u skupini bez ASO u odnosu na skupinu s ASO ( $88 \pm 74$  ug/L) ( $p = 0.006$ ), dok razlika u razini takrolimusa između skupina nije dosegla statističku značajnost. Većina bolesnika (71.4%) imala je blagi stadij ASO (RAI 3–4). Svi su liječeni steroidima, a kod 71.4% povišena je i razina CNI. Kod niti jednog bolesnika nije došlo do gubitka presatka ili smrtnog ishoda zbog ASO. Nije bilo razlike u preživljenju između ove dvije skupine (log rank,  $p = 0.53$ ).

**ZAKLJUČAK:** Gotovo 20% bolesnika s ABJ razvija akutno stanično odbacivanje rano nakon TJ. Primjenom steroida uz modifikaciju imunosupresivnog protokola ASO se uspješno zbrinjava bez dugoročnih posljedica. Preživljenje bolesnika s ASO nakon TJ zbog alkoholne bolesti je odlično i iznosi preko 90% tijekom prve 4 godine praćenja.

## Serumski asimetrični dimetilarginin u cirozi jetre

KRUEZI E.<sup>3</sup>, Dragičević M.<sup>1</sup>, Vučić Lovrenčić M.<sup>2</sup>, Košuta I.<sup>1</sup>, Mrzljak A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur

<sup>2</sup> Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu, Klinička bolnica Merkur

<sup>3</sup> Zavod za hitnu medicinu, Zavod za hitnu medicinu Krapinsko zagorske županije

**UVOD I CILJ RADA:** Asimetrični dimetilarginin (ADMA) endogeni je inhibitor skupine enzima koji sudjeluju u sintezi dušikovog oksida (NO), molekule s dokazanim vazodilacijskim učinkom. Patološki vaskularni fenomeni u cirozi (npr. portalna hipertenzija) povezuju se ADMA i njegovim utjecajem na sintezu NO. Međutim uloga ADMA kao i mehanizmi vezani uz vaskularnu disfunkciju u cirozi, nedovoljno su razjašnjeni. Cilj rada je istražiti korelaciju serumске razine ADMA sa težinom uznapredovale jetrene bolesti.

**MATERIJALI I METODE:** Ovo presječna studija provedena je na 90 bolesnika s cirozom jetre, 76.7% muškaraca, prosječne dobi 57.18±8.6 godina. Težina jetrene bolesti definirana je Child-Pugh (CP) stadijem/skorom i MELD(Na) skorom. Koncentracija ADMA u serumu određena je validiranim enzimimunokemijskim postupkom.

**REZULTATI:** Distribucija stadija ciroze bila je: CP-A 15.56%, CP-B 51.11%, CP-C 33.33%. Konc. ADMA između skupina CP-A=0.73±0.26 ug/l, CP-B=0.80±0.34 ug/l, CP-C=0.91±0.39 ug/l nije dosegla statistički značajnu razliku (p=0.207). Međutim uočena je srednje jaka pozitivna korelacija između konc. ADMA i MELD(Na) skora (r=0.328, p=0.002), kao i slaba pozitivna korelacija između konc. ADMA i CP skora (r=0.284, p=0.007).

**ZAKLJUČAK:** Rezultati studije ukazuju na pozitivnu korelaciju serumске ADMA s progresijom uznapredovale jetrene bolesti. Uznapredovalo jetreno oštećenje dovodi do akumulacije ADMA, narušavanjem njegovog normalog metabolizma. Ujedno povišene razine ADMA-a mogu doprinosti progresiji jetrene bolesti mehanizmima vezanim uz vaskularnu disfunkciju. Stoga regulacija metabolizma ADMA može predstavljati potencijalu opciju liječenja vaskularne disfunkcije u cirozi, što otvara put mnogim budućim istraživanjima.

## The association of subclinical insulin resistance with thyroïd autoimmunity in euthyroid individuals

BLASLOV K.<sup>1</sup>, Kruljac I.<sup>1</sup>, Mirošević G.<sup>1</sup>, Vrkljan M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Mladen Sekso, KBC Sestre milordnice

**BACKGROUND:** Hashimoto's thyroiditis (HT) is characterized by thyroid peroxidase (anti-TPO) and anti-thyroglobulin (anti-Tg) antibodies (Abs) that gradually lead to thyroid cells destruction. As hypothyroidism has been associated with insulin resistance (IR) we aimed to investigate whether IR is associated with thyroid Ab presence and whether the degree of IR correlates with their concentration in euthyroid individuals.

**METHODS:** A total 164 non-diabetic, euthyroid individuals aged approximately 34 years, were included in the study and divided into two groups according to HT and underwent 5-hr oral glucose tolerance test (5-hr-OGTT). The degree of IR was evaluated by homeostatic model assessment (HOMA-IR).

**RESULTS:** Patients with HT were younger, had higher BMI, total and LDL cholesterol as well as triglycerides, fasting and 5-hr-OGTT insulin concentration as well as HOMA-IR while lower both fasting and 5-hr-OGTT glucose levels. Anti-Tg and anti-TPO were positive in 50 (45.05%), anti-Tg in 8 (7.2%) and anti-TPO in 53 (47.74%) patients. In the Hashimoto's group, 73 (65.77%) of the patients had HOMA-IR >2.5, significantly higher compared to Hashimoto free group (N=18, 33.96%), p=0.001, respectively. The 5-hr OGTT plasma insulin correlated positively with TSH (r=0.41, p=0.01) as well as with anti-TPO (r=0.61, p<0.001) while negatively with T3 (r=-0.25, p=0.05) as well as T4 (r=-0.24, p=0.05). Similarly, HOMA-IR correlated positively with TSH (r=0.47, p=0.01) as well as with anti-TPO (r=0.58, p<0.001) while negatively with T3 (r=-0.25, p=0.05) as well as T4 (r=-0.31, p=0.02).

The linear logistic regression revealed that by each increase in 5-hr OGTT plasma insulin of 1 mIU/L the TSH concentration raises for 0.22 nmol/L (0.13–0.31), p<0.001 and anti-TPO for 1.56 (1.39–3.28, p=0.018) after age, gender and BMI adjustment. The group with HT had higher HOMA-IR (p=0.003) while lower glucose levels (p=0.04). HOMA-IR correlated positively with anti-TPO (p<0.001). The linear logistic regression revealed that by each in HOMA-IR of 1 unit, the anti-TPO concentration raises for 18.13 (p=0.001).

**CONCLUSIONS:** IR might trigger thyroid Abs production and HT development which needs to be evaluated in further larger scale follow up studies.

## Inferior Vena Cava Atresia Presenting with Deep Venous Thrombosis in patient with Thrombophilia

*AĆAMOVIĆ STIPINOVIĆ B.<sup>1</sup>, Stipinović M.<sup>1</sup>, Mandac Rogulj I.<sup>1</sup>, Počanić D.<sup>1</sup>, Letilović T.<sup>1</sup>, Bogeljić Patekar M.<sup>1</sup>, Milunović V.<sup>1</sup>, Jerkić H.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Merkur University Hospital

**INTRODUCTION AND OBJECTIVES:** Inferior vena cava atresia (IVCA) is a rare vascular anomaly with an estimated prevalence of approximately 1% in general population. In patients <30 years old it is known as one of rare risk factors for deep venous thrombosis (DVT), found in around 5% of cases of unprovoked lower extremity (LE) DVT. Affected population is usually male, often with a anamnesis of major physical effort and introduces with extensive or bilateral DVTs. These patients develop compensatory circulation through the collateral veins with enlarged azygous/hemizygous veins. Nevertheless circulation of the lower limbs is often insufficient and leads to DVT. When it comes to inherited thrombophilias, the most common ones (FV Leiden mutation, prothrombin G20210A mutation; deficits in protein C, S and antithrombin III), they are a group of genetic conditions that predispose to DVT by influencing certain factors in the coagulation cascade.

**MATERIALS AND METHODS:** We describe a case of 20-year old male who was admitted to hospital after back-pain which lasted for 7 days and than progressed to left inguinum with edema of left thigh. Patient had no comorbidities and took no medications. Urgent Doppler described DVT of both common iliac veins, left external and internal iliac vein, saphenophemoral junction, superficial femoral vein and popliteal vein. Blood pressure was 120/80 mmHg, pulse 70/min and there was left LE swelling. From laboratory results: Leucocytes 10.1 ( $\times 10^9/L$ ), Hb 131 (g/L), Trb 385( $\times 10^9/L$ ), PV% 1.09 (1), INR 0.93, APTV 18.8 (s), APTV R 0.7 (1), fibrinogen 5.9 (g/L). He received low-molecular-weight heparin and analgetics. Intervention radiologist was consulted in order to insert vena cava filter.

**RESULTS:** Intervention radiologists performed flebography of VCI. Atresia of infrarenal VCI was found, along with DVT of left lower extremity and left magistral pelvic veins. After that procedure, digital subtraction angiography was performed in order to recanalize and to do local thrombolysis/thrombectomy with AJ system. Considering lack of visualization of infrarenal vena cava inferior (confirmed atresia) the procedure was quited. During the admission, tests for thrombophilia were performed. Patient had heterozygous type of Factor V Leiden (genotype G/A), heterozygous type of Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)(genotype 5G/4G), heterozygous type of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) (genotype C/T) and homozygous wild type of Factor II (genotype G/G). Patient was discharged home on rivaroxaban with the initial follow-up appointment 2 months following discharge at which point the patient's symptoms had resolved. He continued taking rivaroxaban two years later and had no new thrombosis.

**CONCLUSION:** In younger male patients with unusual clinical presentation of DVT, VCI atresia should be excluded and hereditary coagulation defects should be suspected. Laboratory tests during the acute episode should be conducted at least one month after the cessation of anticoagulant therapy. If not, polymerase chain reaction should be done in order to detect mutations on suspected genes leading to hypercoagulation. In the presence of significant hereditary thrombophilia with VCI and one episode of DVT, secondary prophylaxis with warfarin or novel oral anticoagulants in most cases should be lifelong.

## Pelioza jetre kod bolesnika s multiplim mijelomom – prikaz slučaja

MIŠURA JAKOBAC K.<sup>1</sup>, Mandac Rogulj I.<sup>1</sup>, Kursar M.<sup>1</sup>, Zatezalo V.<sup>1</sup>, Strahija D.<sup>4</sup>, Radić-Krišto D.<sup>1,3</sup>, Ostojić Kolonić S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hematologija, Klinička bolnica Merkur

<sup>2</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>3</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

<sup>4</sup> Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, Opća bolnica Varaždin

UVOD: Pelioza jetre rijedak je tip oštećenja jetre karakteriziran nastankom multiplih, krvlju ispunjenih cističnih formacija u jetri. Većina pacijenata s peliozom jetre nema nikakvih simptoma, a sama dijagnoza najčešće je slučajna radiološki nalaz. Etiologija jetrene pelioze nije sasvim jasna, kao ni patogeneza. Razvoj pelioze povezuje se s određenim infektološkim bolestima, imunološkim poremećajima i malignitetima odnosno stanjima koja zahtijevaju primjenu kortikosteroidne, imunosupresivne ili citostatske terapije. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i različitih slikovnih metoda prikaza jetre, a definitivna potvrda dijagnoze je histološka verifikacija koja nije uvijek potrebna kao ni preporučljiva obzirom na visok rizik od krvarenja.

PRIKAZ SLUČAJA: Muškarcu u dobi od 56 godina dijagnosticiran je multipli mijelom IgG lambda nakon što se prezentirao kompresivnom frakturom 9. i 10. torakalnog kralješka. Inicijalno je liječen kemoterapijom po VCD protokolu (bortezomib, ciklofosamid, deksametazon) uz bisfosfonate i antidoloroznu iradijaciju zahvaćenih kralježaka. Nakon dva ciklusa navedene terapije postignuta je vrlo dobra parcijalna remisija bolesti te je u sklopu konsolidacije provedena prva transplantacija autogenih perifernih matičnih stanica (autoPBSCT). Bolesnik se posttransplantacijski kontrolirao u hematološkoj ambulanti, a nakon dvije godine dolazi do progresije bolesti te je provedena druga auto-PBSCT uz konačno postizanje parcijalne remisije zbog čega je odlučeno nastaviti liječenje imunomodulatorom lenalidomidom uz deksametazon do progresije bolesti ili nepodnošljive toksičnosti. Nakon 6 ciklusa navedene terapije postignuta je kompletna remisija bolesti te je nastavljeno s terapijom održavanja po istoj shemi. Za vrijeme trajanja 16-og ciklusa terapije bolesniku je zbog simptoma respiratorne infekcije učinjen rentgen srca i pluća kojim je opisano zasjenjenje veličine 30 mm desno supradijafragmalno. U sklopu daljnje obrade učinjen je MSCT toraksa kojim se navedena promjena na plućima vidjela kao kalus nakon konsolidirane frakture 9. torakalnog kralješka no kao nus-nalaz opisane su multiple lezije jetre. Laboratorijski nalazi bolesnika bili su potpuno uredni i bez odstupanja, a sam bolesnik dobrog općeg stanja te bez ikakvih specifičnih tegoba i simptoma. Radi razjašnjenja jetrenih lezija bolesniku je učinjen MR jetre s hepatotropnim kontrastom kojim su se opisale multiple fokalne izointenzivne lezije s hipointenzivnim haloom nejasne etiologije, a PET/CT-om je zaključeno da prema morfološkim karakteristikama navedene promjene u prvom redu odgovaraju peliozi jetre. Biopsija jetre nije učinjena obzirom da se ultrazvučno navedene promjene nisu jasno prikazivale. Hematološkom reevaluacijom nije nađeno znakova aktivnosti osnovne bolesti te je daljnja terapija održavanja lenalidomidom i deksametazonom prekinuta obzirom na navedene novonastale komplikacije.

ZAKLJUČAK: Dijagnosticiranje jetrene pelioze može predstavljati klinički i radiološki izazov obzirom da je nerijetko vrlo teško razlikovati ovaj tip jetrene lezije od drugih bolesti jetre uključujući jetrene sekundarizme, hepatocelularni karcinom, apscese, a u ovom slučaju i promjene u sklopu osnovne bolesti. Bolesnik je imao dva rizična faktora za razvoj jetrene pelioze: malignu bolest te višegodišnje liječenje citostaticima i kortikosteroidima, a sam mehanizam nastanka jetrenih lezija i dalje ostaje nerazjašnjen do kraja. Ne postoji specifična terapija pelioze jetre osim prekida izlaganju lijekovima koji su mogli dovesti do razvoja lezija za što smo se konačno i odlučili te odustali od daljnje terapije održavanja obzirom na postignutu kompletnu remisiju hematološke bolesti.

## Iskustva KB Dubrava s amiloidozama

FAZLIĆ DŽANKIĆ A.<sup>1</sup>, Mitrović Z.<sup>2</sup>, Lucijanić M.<sup>2</sup>, Čičić D.<sup>2</sup>, Prka Ž.<sup>2</sup>, Jonjić Ž.<sup>2</sup>, Pejša V.<sup>2</sup>, Kušec R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Odjel nefrologije s hematologijom, OB „dr Ivo Pedišić”

<sup>2</sup> Zavod za hematologiju, KB Dubrava

Amiloidoza lakih lanaca je rijetka bolest sa incidencijom od 8–12 novooboljelih na milion stanovnika na godinu. Prosječna dob oboljelih je 64 godine. Bolest često završava letalno a uzrokovana je depozitima lakih lanaca monoklonalnih imunoglobulina u tkivima i organima. Amiloidni depoziti te cirkulirajući laki lanci vode ka oštećenju organa i često smrti. Iako depoziti mogu biti lokalizirani u jednom specifičnom organu često se radi o multiorganskoj bolesti. Srce i bubrež su najčešće zahvaćeni organi a prezentiraju se nefrotskim sindromom, kardiomiopatijom te perikardijalnim ili pleuralnim izljevima ili atipičnom slikom multipli mijeloma. Najčešći uzrok smrtnosti su upravo kardiološke komplikacije. Dijagnoza se postavlja dokazivanjem pozitiviteta bioptiranog tkiva ili bioptata koštane srži na bojanje Kongo-crvenilom. Bitno je dokazati depozite lakih lanaca imunoglobulina kako bi se postavila dijagnoza. Prognoza je vezana za dob, ranu dijagnozu, liječenje i proširenost bolesti. Trenutne terapijske mogućnosti koje uključuju kemoterapiju, autolognu transplantaciju (ASCT) i imuno terapiju su dovele do boljeg preživljenja sa medijanom preživljanja oko 3 godine. Najčešće je oštećenje organa ireverzibilno te je bitno brzo započeti sa terapijom. Transplantacija je moguća u samo 20% bolesnika.

U našoj ustanovi smo od 2009 do danas imali 11 novodijagnosticiranih bolesnika s amiloidozom sa podjednakom zastupljenošću muškaraca (5) i žena (6), a medijan dobi je bio 63 godine. Vrijeme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze je variralo ovisno o organu koji je bio zahvaćen te su bolesnici sa bubrežnom prezentacijom (5 bolesnika) uglavnom najbrže dolazili do konačne dijagnoze (medijan 1mj vs 3mj). 7 bolesnika je liječeno po VCD protokolu (1. linija ili u 2.liniji) od kojih je 4 nakon terapije ušlo u kompletnu remisiju ili se prati stacionarna bolest dok je 1 bolesnica nakon 4 ciklusa VCD transplantirana, ali nakon ASCT razvija komplikacije sa letalnim ishodom. Dvoje je liječeno kombinacijom deksametazon + talidomid, a jedan bolesnik po VD protokolu, a samo 1 bolesnik nije započeo sa terapijom zbog letalnog ishoda neposredno nakon dijagnoze zbog komplikacija bolesti.

Ovom analizom zaključeno je da se uklapamo u europske statistike po incidenciji i preživljenju no unatoč maloj incidenciji iznimno je bitno na vrijeme postaviti sumnju i potvrditi dijagnozu radi što bržeg započinjanja liječenja. Zbog još uvijek nedefiniranih smjernica za liječenje potrebno bi bilo bolesnike uklopiti u europske studije.

## Transplantacija jetre kod hilarnog kolangiokarcinoma – iskustvo Kliničke bolnice Merkur

DINJAR KUJUNDŽIĆ P.<sup>1</sup>, Ledinski I.<sup>4</sup>, Mrzljak A.<sup>1,2</sup>, Ostojić A.<sup>1</sup>, Filipić Kanižaj T.<sup>1,2</sup>, Gašparov S.<sup>1,2</sup>, Škurla B.<sup>1</sup>, Škrtić A.<sup>1,2</sup>, Sobočan N.<sup>1</sup>, Bogadi I.<sup>1</sup>, Mijić M.<sup>1</sup>, Jelić A.<sup>1</sup>, Lalovac M.<sup>1</sup>, Mikulić D.<sup>1,3</sup>, Poljak M.<sup>1</sup>, Jadrijević S.<sup>1,2</sup>, Jemendžić D.<sup>1</sup>, Kocman B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Merkur

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru

<sup>4</sup> Zavod za hitnu medicinu Varaždinske županije

UVOD: Transplantacija jetre (TJ) kod bolesnika s hilarnim kolangiokarcinomom (hKK) je kontroverzna metoda liječenja. Međutim, u selekcioniranih bolesnika neoadjuvantna kemoradijacijska terapija (NAKRT) zajedno s TJ pokazuje prihvatljive rezultate. Cilj ove analize bio je prikazati ishode liječenja hKK bolesnika transplantacijom jetre u Kliničkoj bolnici Merkur.

METODE: Retrospektivno analizirali smo 27 bolesnika transplantiranih zbog hKK u periodu od 2010. do 2017. u KB Merkur. Analizirani su demografski, klinički, etiološki, histopatološki parametri te vrijeme čekanja na listi za TJ kao i ishodi liječenja.

REZULTATI: U analiziranom razdoblju provedeno je 784 TJ od kojih je 3.4% (n=27) učinjeno zbog hKK. NAKRT nije provedena. Srednja dob bila je 61±7.98 godina, a većina su bili muškarci (51.9%). 65.2% bolesnika prije TJ podvrgnuto je endobilijarnoj drenaži. Većina bolesnika (96.3%) nije imala dokazanu podliježeću bolest jetre, a samo jedan bolovao je od primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. Medijan ukupnog serumskog bilirubina prije TJ iznosio je

178.48 (8–605 umol/L), dok su razine tumorskih markera bile: AFP 3.31 (0.6–8.70 ug/L), a Ca 19–9 je 477.6 (18.70–2895 kIU/L). Medijan vremena čekanja na listi za TJ bio je kratak i iznosio je 16.22 dana (0–89). S obzirom na Bismuth klasifikaciju, većina tumora bili su tip 3 (44%) i tip 2(24%). 65% histopatoloških nalaza tumora bilo je manje od 30 mm. Veličina tumora (manja ili veća od 30 mm) nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na prisutnost limfovaskularne, perineuralne ili invazije okolnog masnog tkiva kao niti u učestalosti recidiva tumora. Stopa preživljenja u 1. i 3. godini nakon TJ bila je 77.7% i 41%. U medijanu vremena praćenja, koji je iznosio 16.7 mjeseci (0.2–73.8); 71.4% (10/14) smrtnih ishoda bilo je zbog recidiva hKK, a 28.6% (4/14) zbog ranih postoperativnih komplikacija. Samo četiri bolesnika žive duže od pet godina.

**ZAKLJUČAK:** Hilarni kolangiokarcinom najčešća je neoplazma bilijarnog sustava, a povezana je s visokim mortalitetom. Liječenje hKK transplantacijom jetre daje mogućnost preživljenja bolesnicima s ranim stadijem neresektabilnog tumora. Naši rezultati ukazuju da je stopa recidiva nakon TJ zbog hKK bez NAKRT visoka, no omogućuje 3 godišnje preživljenje u 40% bolesnika. Trenutna visoka stopa donora u Hrvatskoj i kratko vrijeme čekanje na listi omogućuju hKK bolesnicima da budu brzo transplantirani. Međutim za poboljšanje ishoda nužna je pažljiva selekcija bolesnika uz primjenu neoadjuvantnih kemoradijacijskih protokola.

## Esencijalna trombocitemija s JAK2 ili CALR mutacijom – ima li razlike? Prikaz vlastitih iskustava

Vrkljan A.<sup>1</sup>, Mitrović Z.<sup>1</sup>, IVIĆ M.<sup>1</sup>, Vuk V.<sup>2</sup>, Livun A.<sup>1</sup>, Kušec R.<sup>1</sup>, Pejša V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hematologija, KB DUBRAVA

<sup>2</sup> Obiteljska medicina, DZZ ISTOK

**UVOD I CILJ RADA:** Esencijalna trombocitemija (ET) je kronična mijeloproliferativna neoplazma koja uz politemiju veru i primarnu mijelofibrozu spada u skupinu Ph negativnih mijeloproliferacija. Karakterizirana je trombocitozom, hiperplazijom megakariocita u koštanoj srži i češćim vaskularnim komplikacijama. Između 50–60% polovica bolesnika ima JAK2 mutaciju, dok oko 25% pacijenata ima mutirani kalretikulin (CALR) koji je noviji biljeg ove bolesti.

U ovom radu cilj nam je bio analizirati i usporediti demografske značajke, laboratorijske parametre i učestalost vaskularnih komplikacija bolesnika oboljelih od ET s JAK2 i CALR mutacijom.

**MATERIJALI I METODE:** Retrospektivno smo prikupili i analizirali nalaze bolesnika s ET koji su u našoj ustanovi testirani na JAK 2 ili CALR mutaciju. Usporedili smo značajke 54 bolesnika s pozitivnom JAK2 mutacijom i 25 bolesnika s CALR mutacijom. Također, pratili smo je li kod bolesnika došlo do transformacije bolesti.

**REZULTATI:** Navedena skupina sastoji se od 34 muškarca i 45 žena. Između dvije uspoređivane skupine (CALR i JAK2+) nije bilo statistički značajne razlike po spolu i dobi. Među našim pacijentima bolesnici sa CALR mutacijom imaju niži medijan leukocita ( $6.6 \times 10^9/L$ ) te viši medijan trombocita ( $752 \times 10^9/L$ ) u odnosu na pacijente s JAK2 mutacijom kod kojih je medijan leukocita  $8.9 \times 10^9/L$ , a medijan trombocita  $707 \times 10^9/L$ . Ostali biokemijski parametri (LDH, broj eritrocita, hemoglobin, MCV, MPV) koje smo analizirali nisu pokazali značajne razlike u uspoređivanim skupinama. U skupini CALR mutiranih pacijenata kod njih 78% bila je potrebna citoreduktivna terapija, a u skupini JAK2 71% zahtijevalo je citoreduktivnu terapiju.

Pojava tromboze bila je češća u skupini JAK2 mutiranih – 8% pacijenata, a u skupini sa mutiranim CALR bilo je 4.2% tromboza. Bila su 3 bolesnika sa mutacijom CALR i 4 bolesnika sa JAK2 mutacijom kod kojih je bolest progredirala do sekundarne mijelofibroze. Nije bilo signifikantne razlike u učestalosti ishemijskih incidenata

**ZAKLJUČAK:** Kalretikulin je novi dijagnostički klonski biljeg u ET, mutiran u oko 25% bolesnika. Zbog višeg broja trombocita pri dijagnozi (752 vs 707), kod CALR+ bolesnika bilo je potrebno ranije uključiti citoreduktivnu terapiju. Leukociti su bili niži kod CALR+, dok u ostalim parametrima nije bilo razlike, kao niti u stopi transformacije u fibrozu. Bolesnici s CALR+ ET imali su niži rizik venskih tromboembolija u usporedbi s JAK2+ pacijentima (4.2% vs 8%), iako zbog malog broja bolesnika to nije statistički značajno u našoj skupini ( $p=0.570$ ). S druge strane, ishemijske komplikacije podjednako su zastupljene u obje ispitivane skupine. Pitanje potrebe za rutinskom primjenom niske doze acetilsalicilne kiseline kod CALR+ bolesnika zahtijeva daljnja istraživanja.

## Heart rate as an independent cardiovascular risk factor in the population of Croatian military veterans

ČATIĆ ĆUTI E.<sup>1</sup>, Dika Ž.<sup>2</sup>, Tolj Karaula N.<sup>1</sup>, Jelaković A.<sup>3</sup>, Roginić S.<sup>1</sup>, Požgaj F.<sup>1</sup>, Ćuti T.<sup>4</sup>, Jelaković B.<sup>2</sup>, Čajko M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Internal Medicine Dept., General Hospital Zabok and Hospital of Croatian Veterans

<sup>2</sup> Dept. Of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation, School of Medicine University of Zagreb, UHC Zagreb

<sup>3</sup> Dept. Of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation, UHC Zagreb

<sup>4</sup> Clinic of Traumatology, UHC "Sisters of charity", Zagreb

**BACKGROUND:** High heart rate is a risk factor for cardiovascular disease and should be a part of the general evaluation in patients with arterial hypertension. Despite its importance and evidence based association with cardiovascular mortality, it is still underestimated in the routine clinical practice.

**MATERIALS AND METHODS:** In this pilot study we analysed the prevalence of heart rate over 85 bpm in a sample of 100 Croatian military veterans undergoing annual physical examination. Military veterans were divided in two groups depending on a length of military service (< or > 500 days). The analysis is a part of a larger ongoing project between General hospital Zabok and hospital of Croatian veterans and Croatian Society for hypertension. In this analysis statistical tests used were independent T-test (students' t-test) for mean differences on continuous variables and Chi-square test of independence for categorical and nominal data between two groups (<500 & >500 days groups of subjects). All statistical differences were tested on significance level of 5%. Data was analysed using SPSS v.23 statistical analysis programme.

**RESULTS:** The results of the analysis show that 34% of all veterans included in the analysis have heart rate  $\geq$  85 bpm. There is a statistically significant association between heart rate and days spent in military service ( $\chi^2=5.606$ ,  $p=.018$ ) where subjects with longer active status were inclined to have higher heart rate in the above 85 bpm category than those who spent less time on active duty.

**CONCLUSION:** In one-third of military veterans increased heart rate additionally contribute to high cardiovascular risk particularly in those with longer military service. Our results should be confirmed in larger sample.

## Primarni sklerozirajući kolangitis – preostali izazov u kliničkoj hepatologiji

JELIĆ A.<sup>3</sup>, Dinjar Kujundžić P.<sup>3</sup>, Ostojić A.<sup>3</sup>, Košuta I.<sup>3</sup>, Škrtić A.<sup>1,2</sup>, Mrzljak A.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Zavod za patologiju i citologiju, KB Merkur

<sup>2</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>3</sup> Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur

**UVOD:** Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) je rijetka bolest s prevalencijom od 1:10 000 u sjeverno-europskim zemljama, te geografskim gradijentom koji je 10 × manji udaljavajući se prema jugu i istoku. Oko 7–14%, uglavnom mlađih bolesnika s PSC-om, istovremeno ima i karakteristike autoimunog hepatitisa (AIH). Prema preporuci Internacionalne grupe za autoimuni hepatitis (IAHG) ne radi se o sindromima preklapanja kao zasebnim entitetima nego o spektru autoimunih bolesti jetre koje se razlikuju prema dominaciji biokemijskih i histoloških karakteristika. Za sigurnu potvrdu ove rijetke bolesti potreban je patohistološki nalaz koji utječe na odabir terapije bilo da uključuje imunosupresivne ukoliko je prisutna komponenta AIH i/ili ursodeoksigolnu kiselinu (UDCA) ukoliko su prisutni elementi bilijarne patologije.

**METODE:** U ovom radu prikazujemo dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s kombinacijom značajki PSC i AIH te upalne bolesti crijeva.

**REZULTATI:** Asimptomatski 21-godišnji bolesnik upućen je na obradu zbog povišenih jetrenih enzima (AST 82, ALT 159, GGT 476, ALP 379) bez hiperbilirubinemije uz ultrazvučno verificiranu difuznu leziju jetre. Serologija na hepatotropne viruse (HAV, HBV, HCV, HEV, CMV i EBV) bila je negativna, kao i svi imunološki testovi osim antitijela na glatku muskulaturu (AGLM) i povišenih vrijednosti IgG. Biopsijom jetre verificiran je AIH (stupnja aktivnosti mHAI 5/18, stadija fibroze 2/6). Prema dijagnostičkim kriterijima, ukupan zbroj bodova 6 govorio je u prilog AIH i

započeta je terapija prednisonom i azatioprinom (isključena mutacija tiopurin metiltransferaze – TPMT). Tijekom daljnjeg praćenja uslijed pojave svježe krvi u stolici, kolonoskopski su verificirane hiperemične promjene duž cijelog kolona s gubitkom submukoznog venskog crteža, te histološki potvrđena upalna bolest crijeva – ulcerozni kolitis (UC). MR enterografijom isključena je patologija tankog crijeva. U terapiju je uveden mesalazin na što dolazi do povlačenja GI simptoma. 8 mjeseci nakon početka liječenja, zbog zaostale kolestatske lezije, ponovljena je biopsija pri čemu se uz elemente AIH verificiraju i karakteristike autoimunog kolangitisa. U terapiju je dodana UDCA. U kontrolnom intervalu od 15 mjeseci dolazi do normalizacije jetrenih nalaza uz povoljan klinički odgovor.

**ZAKLJUČAK:** Unatoč značajnih napredaka posljednjih godina, PSC predstavlja jedan od najizazovnijih entiteta u kliničkoj hepatologiji. Jedan od razloga jest činjenica da još uvijek nije dostupna terapija s dokazanim pozitivnim učinkom na klinički ishod bolesti niti je poznato optimalno vrijeme za transplantacijsko liječenje. Kliničko praćenje ovih bolesnika izazovno je zbog nepredvidivog tijeka PSC-a, ali i zbog utjecaja pridruženih bolesti prvenstveno upalne bolesti crijeva te povećanog rizika od malignoma kolona i bilijarnog sustava.

## Izražaj cirkulirajućih microRNA kod bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom

*MANDAC ROGULJI<sup>1</sup>, Kardum Paro M. M.<sup>1</sup>, Ostojić Kolonić S.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Hematology, Clinical hospital Merkur

Mijelodisplastični sindrom (MDS) čini skupinu heterogenih klonalnih hematoloških poremećaja hematopoetskih matičnih stanica s neučinkovitom hematopoezom jedne ili više staničnih linija, posljedičnim citopenijama i s povećanim rizikom od progresije u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Dijagnoza MDS-a se zasniva na citomorfološkoj analizi stanica periferne krvi (PK) i koštane srži (KS) i određivanju postotka blasta, tipa i stupnja displazije i prisustva prstenastih sideroblasta, te citogenetskoj analizi stanica KS. Nova klasifikacija MDS-a Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2016. godine uz morfološke kriterije u obzir uzima i kliničke, citogenetske, imunofenotipske i biološke kriterije.

Nedavna istraživanja su pokazala da kratke ne-kodirajuće molekule mikro RNA (miRNA) duljine 18 do 25 nukleotida zasigurno doprinose patogenezi hematoloških maligniteta modulacijom tumorskih onkogeni, tumor supresor gena ili u slučaju patogeneze MDS-a, regulacijom epigenetskih mehanizama. Posljednjih godina su otkrivene i istraživane različite miRNA kako u oboljelih od MDS-a sa dokazanim kromosomskim promjenama, tako i u oboljelih od MDS-a normalnog kariotipa. Preko 18 različitih miRNA ima veći izražaj u oboljelih od MDS-a u usporedbi sa zdravim osobama, a dokazan je i veći izražaj let-7a u oboljelih od MDS-a niskog rizika (IPSS LR) u odnosu na oboljele od MDS-a visokog rizika (IPSS HR). miR-125a i miR-125b su dvije najčešće istraživane miRNA, iako je uloga miR-125a u patogenezi MDS-a još uvijek tek djelomično poznata. Poznat je njen znatno veći izražaj u oboljelih od MDS-a u usporedbi sa zdravim osobama (više od 2 puta u 71% oboljelih od MDS-a) koji je bio i u korelaciji s prognozom MDS-a (oboljeli s većim izražajem miR-125a imali su slabiju prognozu).

Veći izražaj miR-99b (više od 2 puta u odnosu na zdrave osobe) pronađen je u približno 30% oboljelih od MDS-a uz istovremeno veći izražaj i miR-125a. Smatra se da je njihov suizražaj posljedica njihove kodiranosti istim klasterom DNA. Treći član ovog klastera DNA je let-7e kod kojeg je poznat niski izražaj u zdravih osoba i slabi izražaj u većine oboljelih od MDS-a. Svi podaci ukazuju da je izražaj klastera miR-99b/let-7e/miR-125a reguliran istim mehanizmom i da su i miR-99b i miR-125a klinički značajne miRNA u oboljelih od MDS-a. Znatno veći izražaj miR-125a najvjerojatnije upućuje na postojanje alternativnog mehanizma regulacije za miR-125a kao najvažnijeg člana klastera DNA u patogenezi MDS-a. U MDS-u i AML je primijećen i veći izražaj miR-125b (veći od 2 puta u 49% oboljelih od MDS-a).

U našem smo pilot istraživanju pokazali povišen izražaj microRNA-125a kod MDS bolesnika, a tek će prospektivne studije dati odgovor na pitanje o uporabi klastera microRNA kao dijagnostičkog ili prognostičkog parametra.



## Procalcitonin can stratify severity of infection in emergency department

MIKLIĆ VITEZ L.<sup>1</sup>, Rogić D.<sup>2</sup>, Lončar Vrančić A.<sup>2</sup>, Gornik I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Objedinjeni hitni bolnički prijam, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup> Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

**INTRODUCTION:** Procalcitonin (PCT) is a diagnostic marker of severe bacterial infection and sepsis. C-reactive protein (CRP) has been shown by several studies to have a low correlation with the severity of illness, while PCT was shown to have higher sensitivity and specificity for infection than CRP. It is also claimed that it reflects severity, progression, and prognosis of the disease better than CRP and also give indications of necessity and duration of antibiotic therapy. Also, monitoring the kinetics of the PCT concentration under antibiotic therapy can adequately display the progression of the systematic inflammatory response and be an indication of the effectiveness of treatment. Furthermore, PCT permits the evaluation of patient risk with respect to mortality and success of treatment. CRP has been employed as an objective marker of disease, but experience has shown that it almost never changed significantly. We have investigated if PCT could be a better marker of disease course and lead to better decision making in the Emergency department (ED).

**METHODS:** We included patients with various infections treated and observed in the ED, University Hospital Centre Zagreb. CRP and PCT were measured before initiating treatment and before discharge from the ED; minimum time difference was set to 6 hours, maximum stay in the ED is 24 hours. Admission/discharge decisions were based blinded to PCT test results and patients were evaluated by a different medical team as having favourable or unfavourable disease course regardless of the admission decision. Patients who were identified as being treated in the ED because of lack of beds on the wards were excluded. Data were analysed with non-parametric tests. We report interim results of the ongoing study.

**RESULTS:** During the first seven months, 273 patients were included in the study, but after excluding patients with missing data, short observation (0.30 µg/L or PCT change >0.07 µg/L is applied, sensitivity for unfavourable course is 89.2%, specificity 83.8%, negative predictive value of 91.7%. If this combined criterion was applied to the tested population, the number of admitted patients with favourable course could be halved.

**CONCLUSION:** PCT can be used as a marker of disease course in patients diagnosed with infections in emergency departments, lowering the number of unnecessary admissions, without missing admission of patients with severe disease course. Further investigations in process and additional data will further clarify this issue.

## Prikaz slučaja bolesnice s dva adenokarcinoma debelog crijeva i gastrointestinalnim tumorom tankog crijeva

Jandrić D.<sup>1</sup>, Stanić G.<sup>1</sup>, TROSKOT PERIĆ R.<sup>2,3,4</sup>, Velnic D.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Sveti Duh

<sup>2</sup> Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinička bolnica Sveti Duh

<sup>3</sup> Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci

<sup>4</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište J.J.Strossmayera

<sup>5</sup> Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Sveti Duh

**UVOD:** Sinhrono pojavljivanje adenokarcinoma i gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST) na dvije različite lokacije u gastrointestinalnom traktu (GI) je vrlo rijetko jer imaju različite onkogene puteve.

**PRIKAZ SLUČAJA:** Radi se o 79-godišnjoj bolesnici koja se u bolnicu javlja zbog teške anemije, bolova u trbuhu i krvi u stolici. Od pridruženih bolesti navodi šećernu bolest i arterijsku hipertenziju. Učinjenom laboratorijskom obradom nađena je leukocitoza i mikrocitna anemija. MSCT abdomena je pokazao brojne lezije u jetrenom parenhimu tipa metastatskih promjena i infiltrativno-stenozirajući proces u cekumu. Kolonoskopskom obradom nalazi se neoplastični proces u cekumu i veća polipozna tvorba u sigmoidnom dijelu debelog crijeva, uzete su biopsije – PHD: adenokarcinom cekuma; u sigma tubulovillozni adenom s teškom displazijom. Bolesnica je podvrgnuta operativnom zahvatu pri čemu se potvrdi nalaz multiplih metastaza u jetri, veća tumorska tvorba u cekumu i veća polipozna tvorba u sigmi ali se nađe i tumorska tvorba tankog crijeva koja kompromitira pasažu. Učinjena je subtotalna kolektomija sa ileo pouch-rectalnom anastomozom te klinasta resekcija tankog crijeva s T-T anastomozom. Patohistološkim pregledom u debelom crijevu se

nalaze dva infiltrativna adenokarcinoma (i u cekumu i u sigmi) bez metastaza u limfnim čvorovima; tumori su negativni na mikrosatelitnu nestabilnost. Tumor u tankom crijevu odgovarao je GIST-u – gradus 1 niskog metastatskog rizika.

**ZAKLJUČAK:** Gastrointestinalni stromalni tumori su najčešće mezenhimne neoplazme GI trakta; čine oko 1% svih tumora GI trakta a najčešće se javljaju kod osoba u šestom desetljeću života. Više od pola slučajeva GIST-a se javlja u želucu, a ostali se uglavnom javljaju u tankom crijevu, makar se može pojaviti bilo gdje u probavnom sustavu. Malo je podataka u literaturi o istovremenom dijagnosticiranju GIST-a i adenokarcinoma debelog crijeva; često je GIST incidentalni nalaz. U radovima nekih autora je primijećena pojačana ekspresija metallothioneina u GIST-u te postoji mogućnost da on utječe na proliferaciju stanica ovog tumora. Također, u pojedinim radovima je ekspresija metallothioneina u adenokarcinomima debelog crijeva snižena. Potrebna su daljnja istraživanja na tom području, pogotovo kad se oba tumora dijagnosticiraju kod istog bolesnika.

## Dijaliza – Da ili ne? Prikaz slučaja.

*IVANDIĆ E.<sup>1</sup>, Gellineo L.<sup>1</sup>, Fištrek M.<sup>1</sup>, Laganović M.<sup>1</sup>, Jelaković B.<sup>1</sup>, Kovačević Vojtušek I.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, KBC Zagreb

**UVOD I CILJ RADA:** Postavljanje indikacije za provođenje postupka hitne dijalize u ambulanti hitnog internističkog prijema može biti klinički izazov. Iako apsolutnim indikacijama za dijalizu smatramo metaboličku acidozu, poremećaj elektrolita, hipervolemiju i uremijske simptome, brza dijagnostička evaluacija etiologije bubrežnog zatajenja značajno utječe na odluku o liječenju. Postrenalni uzroci bubrežnog zatajenja uobičajeno se ne smatraju indikacijom za provođenje dijalize, ukoliko je moguće u razumnom vremenu osigurati derivaciju urina i korigirati metabolički i volumni status bolesnika. S obzirom da ponekad odluka o započinjanju hemodijalize u ovakvim slučajevima može biti nejasna, donosimo ovaj prikaz slučaja.

**PRIKAZ SLUČAJA:** Muškarac star 64 godine, javlja se u Objedinjeni hitni prijem zbog bolova u cijelom abdomenu, sa anamnestičkim podatkom o povraćanju i proljevima, bez febriliteta, koji su se javili dva tjedna ranije nakon obilnog obroka. Tada je ultrazvučno opisana hipoehogena struktura uz glavu gušterače. Do tada nije teže bolovao.

Inicijalni laboratorijski nalazi pokazali su leukocitozu sa neutrofilijom ( $1,45 \times 10^9$ ), povišenu serumsku amilazu (1033 U/L) i lipazu (639 U/l) te iznimno visoku vrijednost serumskog kreatinina (2687 umol/L) i ureje (72 mmol/L) uz hiperkalijemiju (6,7 mmol/L) i metaboličku acidozu (pH 7,28, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 8). Istovremeno je klinički i ultrazvučno verificirana značajna retencija urina. Po postavljanju urinarnog katetera dobiveno je ukupno 6 litara urina. Dodatno su učinjenim MSCT-om obostrano opisani voluminozniji bubrezi, regularnih kontura uz blažu hidronefrozu te obostrano zamučanje kontura pijelona i uretera što je radiološki opisano kao pijelonefritis.

Bez obzira na izrazito visoke vrijednosti dušičnih spojeva, elektrolitskom disbalansu i metaboličkoj acidozi, temeljem odlične derivacije urina odlučili smo se na konzervativni pristup liječenju, koji je uključio nadoknadu volumena kristaloidnim otopinama uz korekciju hiperkalemije brzodjelujućim inzulinom, te korekciju metaboličke acidoze intravenjskim bikarbonatima uz praćenje diureze.

U kontrolnom intervalu od 5h prati se značajan pad serumskog kreatinina na 1880 umol/L, uz ureju 62,5 mmol/l, te serumski kalij od 4,7 mmol/L zbog čega je nastavljena daljnja parenteralna hidracija. Bolesnik je u prva 48 sata ušao u poliuričnu fazu sa 24-satnom diurezom koja je prelazila 17 L u prvom danu, a 14 L u drugom danu. Na primjenjenu konzervativnu terapiju bolesnik je normalizirao vrijednosti serumskog kreatinina nakon svega 72 sata od inicijalne prezentacije (serumski kreatinin 83 umol/L, ureja 3 mmol/L, K 3,9 mmol/L) uz postepenu normalizaciju 24h diureze.

**ZAKLJUČAK:** Pri postavljanju indikacije za dijalizu u hitnom prijemu važno je čim ranije utvrditi etiologiju bubrežnog zatajenja. U slučajevima postrenalnog uzroka zatajenja potrebno se neovisno o laboratorijskim parametrima voditi kliničkom procjenom i brzinom derivacije urina. Provođenje postupka dijalize u ovakvim slučajevima može dovesti i do dodatnog nepotrebnog elektrolitskog disbalansa vezanog za kinetiku ureje, odnosno sindroma disekvilibrira.

## Nuspojave i interakcije statina – uloga farmakogenomike

RADMAN I.<sup>1</sup>, Merćep I.<sup>2,4</sup>, Šimičević L.<sup>3</sup>, Božina T.<sup>4</sup>, Ganoci L.<sup>3</sup>, Božina N.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Klinika za očne bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>2</sup> Zavod za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

<sup>3</sup> Odjel za farmakogenomiku Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Zagreb

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

**UVOD I CILJ RADA:** Statini pripadaju skupini pet vodećih najpropisivanijih lijekova u svijetu, što je posljedica visoke incidencije dislipidemije, te prevencije razvoja kardiovaskularnih bolesti. Međutim, osim učinkovitosti u snižavanju LDL- i ukupnog kolesterola, primjena statina je povezana i s razvojem ozbiljnih nuspojava kao što su rabdomioliza i hepatotoksičnost. Razvoj ovih nuspojava ovisi o primjenjenoj dozi statina, ali i o prisutnosti rizičnih čimbenika kao što su farmakokinetičke interakcije (statini, fibrati, ezetimib i drugi lijekovi u konkomitantnoj terapiji), dob, te prehrana.

Svi navedeni rizični čimbenici mogu prouzročiti povišenu koncentraciju statina bilo u cirkulaciji što dovodi do miotoksičnosti ili u jetri što rezultira hepatotoksičnošću. Bitno je razaznati da svi statini nemaju isti biotransformacijski put već se međusobno razlikuju prema uključenim enzimima superporodice citokroma P450 (CYP) kao i transportnim proteinima MDR1/ABCB1, MRP2/ABCC2, ABCG2 i OATP1B1/SLCO1B1 koji pokazuju značajnu genetičku varijabilnost. Cilj rada je prikazati svrsishodnost primjene farmakogenomike u kliničkoj praksi u bolesnika na mono- ili politerapiji ili u bolesnika s drugim rizičnim čimbenicima.

**MATERIJALI I METODE:** Opisani su i analizirani slučajevi rabdomiolize i hepatotoksičnosti iz kliničke prakse povezani s primjenom statina (atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin) sa ili bez konkomitantne terapije. Prikupljeni su podaci o vrsti i dnevnoj dozi statina, trajanju terapije i konkomitantnoj terapiji, dobi ispitanika, kliničkim i laboratorijskim podacima, te farmakogenetičkoj analizi.

**REZULTATI:** Prikazani su rezultati analize serije od jedanaest (11) kliničkih slučajeva koje uključuju kliničku prezentaciju hepatotoksičnosti ili rabdomiolize s kliničkim i laboratorijskim podacima te je provedena korelacija s farmakogenetičkim nalazom. Farmakogenetički nalazi su pokazali varijabilnost gena metaboličkih enzima, prisustvo alela povezanih sa smanjenom enzimskom aktivnosti CYP3A4 \*22, CYP2C9 \*2, \*3 i CYP2C19 \*2, kao i polimorfizme gena transportnih proteina SLCO1B1 521 T>C, ABCB1 1236 C>T, 3435 C>T i ABCG2 421 C>A povezanih sa smanjenom aktivnosti. Razvoju nuspojava doprinijela je i konkomitantna terapija s lijekovima koji dijele iste biotransformacijske mehanizme te imaju inhibitorski potencijal.

**ZAKLJUČAK:** Farmakogenetička analiza enzima i transportera omogućuje uvid u genetičku predispoziciju za razvoj ozbiljnih nuspojava povezanih s primjenom statina kao i procjenu dometa interakcija lijekova.

Personalizirani pristup kliničkom primjenom farmakogenetike pridonosi minimalizaciji rizika razvoja nuspojava hipolipemika u monoterapiji, s naglaskom na njegovu vrijednost u politerapiji. Dodatno će biti prezentirane upute i smjernice objavljene od strane internacionalnog tijela za kliničku implementaciju farmakogenomike Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC).

## Atrial fibrillation in interventions of Institute of Emergency Medicine of County of Istria through 2017

LAZIČIĆ-PUTNIK LJ.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Emergency Medicine of County of Istria, Pula, Croatia

<sup>2</sup> Department of Epidemiology, Institute of Public Health of County of Istria, Pula

**OBJECTIVE:** Objective was to report atrial fibrillation (AF) in interventions in Institute of Emergency Medicine of County of Istria through the year 2017.

**METHODS:** the retrograde statistic analyses of occurrence of atrial fibrillations were performed taking in consider data related to gender and age groups as those data were registered in the annual reports of Institute of Emergency Medicine of County of Istria. Results were presented in tables and grafic forms.

**RESULTS:** A total number of interventions in the field were 15.616 according to the evidences of Emergency Medicine in Istria in 2017. There were altogether 308 or 1,97% patientes suffering of AF in the group of all interven-

tions. There were 183 males (59,4%) and 125 females suffering of AF. Women, more often than men, are getting sick of the AF in the seventh and the eighth decade of life. Men are more often getting sick from AF at the age younger than fifty years of age. The majority of AF affected patientes of both genders were at the same time under therapy for arterial hypertension, coronary artery diseases, diabetes and hypertireosis. Women, affected with AF were at the same time more commonly affected with arterial hypertension (61.6%), ischemic heart disease (31.2%), diabetes (12%) and hyperthreosis (9.6%). During the year 2017 there were 27 new cases of AF registered (or 8,7%) in 14 males and 13 females. Among those men, males younger than the age of 50, were affected of AF 7% more often then females of the same age.

**CONCLUSION:** AF is a very common arrhythmia in clinical practice. The prevalence is estimated up to 1% of the population, occurs more often in old age and in men. In younger males AF occurs very often with no underlying disease. Together with cardiomyopathy, heart attack and coronary artery disease that carry an increased risk for the development of AF, we also emphasize the elevated arterial blood pressure, diabetes, COPD, overactive thyreoid gland, exposure to stimulants, such as coffeine, alcohol, smoking, viral infections or stress. In interventions in case of AF, we are always focused on alleviating symptoms, adjustment of the heart rhythm disorders and the prevention of very serious complications that can end with a fatal outcome.

## **Severe leukopenia in liver transplant recipient: the role of selective splenic artery embolization**

*PREMUŽIĆ M.<sup>1</sup>, Majerović M.<sup>1</sup>, Knežević Štromar I.<sup>1</sup>, Radić D.<sup>1</sup>, Ostojić R.<sup>1</sup>, Krznarić Ž.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Zagreb

Hypersplenism is a common cause of cytopenias in liver cirrhosis and its reversal is seldom achieved with orthotopic liver transplantation (OLT). We will describe a successful treatment of a profound post-OLT leukopenia with selective splenic artery embolization (SSAE). A 62-years old male underwent cadaveric OLT due to the alcoholic cirrhosis (MELD 18). The course of the disease was complicated by recurrent bleeding angiodysplasias, hypersplenism (pre-OLT values: WBC  $1.99 \times 10^9/L$ , platelets  $56 \times 10^9/L$ ; spleen size 21 cm) and multifactorial anemia (Hb 96 g/L, RBC  $3.14 \times 10^{12}/L$ , MCV 89.5 fL). During first post-OLT month a progressive deterioration in WBC count was noted (WBC 0.84, neutrophils 73.8%) and after exclusion of other possible causes, it was initially ascribed to the synergistic effect of hypersplenism and drug toxicity. G-CSF was administered albeit with moderate therapeutic effect. In the third post-OLT month, IgM anti-leukocyte antibodies were detected suggesting autoimmune neutropenia. Despite modification of immunosuppressants, exclusion of antiviral and antifungal therapy, and intermittent G-CSF, severe leukopenia persisted. Four months post-transplant patient underwent selective transcatheter partial splenic artery occlusion using microspheres (Bead Block) and coils (Interlock 18, Boston Scientific), resulting in infarction of 30% of splenic parenchyma. After the intervention both WBC and platelet counts normalized (i.e. values within the reference range) and the positive therapeutic effect persists during 8-months follow-up. Although hypersplenism is the most common cause of hematologic derangement in patients with liver cirrhosis, the etiology of the latter is more complex after OLT on account of myelosuppressive effect of therapy, preexistent hypersplenism and possibly undetected viral opportunistic infections. Our patient exhibited signs of multifactorial leukopenia, but due to the lack of therapeutic response to conservative measures, we opted for SSAE resulting in the reversal of leuko-thrombocytopenia. Our case suggests that this intervention is a safe and effective procedure in liver transplant recipients.

## Dynamics of platelet counts in adult patients after orthotopic liver transplantation

PREMUŽIĆ M.<sup>1</sup>, Majerović M.<sup>1</sup>, Knežević Štromar I.<sup>1</sup>, Radić D.<sup>1</sup>, Ostojić R.<sup>1</sup>, Krznarić Ž.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Zagreb

**BACKGROUND:** Thrombocytopenia (platelets  $<150 \times 10^9/L$ ) due to hypersplenism is a common complication of liver cirrhosis. Even though haemodynamic rearrangements occur after orthotopic liver transplantation, a certain degree of thrombocytopenia persists long-term. The aim of our study was to assess the degree of platelet count restoration in adult patients after orthotopic liver transplantation (OLT).

**METHODS:** Our study included 30 patients (9 females, 21 males, average age at the time of OLT 50,7 years (range 23–66), average MELD 14,1 (range 6–38). The etiologies of the underlying liver disease were alcoholic liver disease (ALD) 36,6%, viral hepatitis 16,6%, other (PSC, PBC, cryptogenic cirrhosis, autoimmune hepatitis) 46,6%. Included patients with Hepatitis C were not receiving anti-viral therapy while patients with Hepatitis B were treated with lamivudine. Platelet counts, obtained from their medical records, immediately before the operative procedure as well as 6, 12, 18 and 24 months after the transplantation were used for the analysis. Average platelet count and a relative change for each 6-month interval were calculated. Descriptive statistics method and Spearman's correlation test were used to interpret results.

**RESULT:** 4 patients had normal platelet count before OLT ( $>150 \times 10^9/L$ ). There was no correlation between MELD score and platelet count ( $r_s = -0,105$ ,  $p=0,580$ ). In thrombocytopenic patients, the average platelet count before OLT was  $71,62 \times 10^9/L$ . In first 6-months interval, platelet count rose by 72,8% and afterwards remained relatively stable in subsequent 6-month intervals ( $-2,6\%$ ,  $+8,7\%$ ,  $+1,3\%$ ). Patients with viral hepatitis had lowest pre-OLT platelet values (average  $45,60 \times 10^9/L$ ) but exhibited highest rise in first 6-months period ( $+116\%$ ) when compared to patients with ALD (average pre-OLT platelets  $128,82 \times 10^9/L$ , rise  $+24,1\%$ ) and to patients with other etiologies of liver cirrhosis (average pre-OLT platelets  $90,43 \times 10^9/L$ , rise  $+27,4\%$ ).

**CONCLUSION:** Even though all patients do not restore platelet counts to normal values after OLT, a significant rise can be expected during first 6-months postoperatively after which the count remains relatively stable. Patients with viral hepatitis have the most profound pre-OLT thrombocytopenia when compared to patients with other etiologies of liver disease, however, these patients exhibit the most prominent rise in platelet counts after OLT.

## Floating thrombi in the thoracic aorta in a patient with JAK2 positive myeloproliferative neoplasm already taking direct oral anticoagulant

Vujaklija Brajković A.<sup>1</sup>, Peklić M.<sup>1</sup>, Grgić Medić M.<sup>1</sup>, Vrkić Kirhmajer M.<sup>2</sup>, Vrhovac R.<sup>3</sup>, Čurčić E.<sup>1</sup>, Rora M.<sup>1</sup>, Šundalić S.<sup>1</sup>, Radonić R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Department of Intensive Care Medicine, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

<sup>2</sup> Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine, Department of Haematology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

Floating thrombi in the aorta are very rare and usually associated with coagulation disorders. Potential disintegration of thrombi can result in peripheral embolization with various clinical presentations. Patients with polycythaemia vera (PV) have an increased risk of thrombosis and haemorrhage. We present a patient with longstanding, relatively well-controlled PV, who developed thrombi in the aorta while taking direct oral anticoagulant (DOAC) for thromboprophylaxis of atrial fibrillation (AF).

A 74-year-old Caucasian female with history of JAK2V617F positive myeloproliferative neoplasm (MPN) was admitted due to fever and abdominal pain. A year before the indexed admission dabigatran etexilate was initiated due to nonvalvular AF ( $2 \times 150$  mg). Her chronic therapy for PV included only hydroxycarbamide, while acetylsalicylic acid was discontinued because of gastric complaints. Physical examination revealed normal vital signs, painful abdomen and enlarged spleen. Laboratory findings showed increased white blood cell count ( $16,3 \times 10^9/L$ ), platelets ( $605 \times 10^9/L$ ) and lactate dehydrogenase ( $680$  U/L). Haemoglobin, haematocrit and creatinine levels were within the reference range.

Computed tomography angiography (CTA) revealed two floating thrombi in the thoracic aorta, one mural thrombus in the abdominal aorta and enlarged spleen with few hypodense lesions. Echocardiography excluded infective endocarditis and cardiac thrombi. It was decided to initiate treatment with low molecular weight heparin (LMWH). Patient had constant abdominal pain and fever. Ultrasound verified progression of splenic lesions and splenectomy was performed. Histopathological analysis showed no signs of abscess formation in the spleen. Gradually, the patient's condition improved, and control CTA demonstrated complete resolution of aortic thrombi. The patient was discharged with acetylsalicylic acid and warfarin targeting INR 2–3.

This case is interesting from several aspects. Mobile aortic thrombi are rare and the majority is linked with hypercoagulable states, such as malignant diseases. There are still no unified guidelines on how to treat this rare, potentially life-threatening condition. Systemic anticoagulation with LMWH is usually the first therapeutic option and if the thrombus persists or recurrent embolism occurs, despite anticoagulation therapy, surgery should be considered. However, systemic anticoagulation or thrombolysis can increase the risk of peripheral embolism when the floating thrombus begins to disintegrate. Patients with MPN more frequently have venous and arterial thromboses, while the underlying mechanisms remain unclear. In order to reduce thrombotic risk, it is recommended that patients with PV receive acetylsalicylic acid with phlebotomy and/or cytoreductive therapy to maintain haematocrit <45%.

Although DOACs are efficient therapy for nonvalvular AF, available data is still scarce for their usage in cancer patients. Preliminary reports suggest that DOACs are efficient and safe for use in MPN patients. This case report, however, raises the question whether the patients with MPN and AF should be treated only with DOACs or the therapy with acetylsalicylic acid should also be administered. To our knowledge, this is also the first reported case in which free floating thrombi in the aorta occurred despite dabigatran use.

## Funkcija štitnjače u bolesnika s kroničnom reakcijom transplantanta protiv primatelja nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica

Omerbašić M.<sup>1</sup>, Desnica L.<sup>2</sup>, Vrhovac R.<sup>2</sup>, Duraković N.<sup>2</sup>, Perić Z.<sup>2</sup>, Pavletić Ž.<sup>3</sup>, Pulanić D.<sup>2</sup>, Dušek T.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>2</sup> Zavod za hematologiju, KBC Zagreb

<sup>3</sup> Experimental Transplantation & Immunology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

<sup>4</sup> Zavod za endokrinologiju, KBC Zagreb

**UVOD:** Bolesti štitnjače smatraju se kasnom komplikacijom alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Abnormalna funkcija štitnjače u navedenoj populaciji bolesnika javlja se s učestalošću od 2–56%, ovisno o primarnoj bolesti, vrsti liječenja uslijed i nakon transplantacije te starosti u vrijeme transplantacije. U ovom radu istražujemo postoji li povezanost između bolesti štitnjače i kronične reakcije transplantanta protiv primatelja.

**BOLESNICI I METODE:** U periodu od lipnja 2013. do ožujka 2018. u studiju je uključeno 118 bolesnika kod kojih je učinjena transplantacija koštane srži. Ovisno o tome jesu li razvili cGvHD, podijeljeni su u dvije grupe: cGvHDpat (n=71) i non- cGvHDpat (n=47).

**REZULTATI:** Do poremećaja funkcije štitnjače došlo je u 30% bolesnika u grupi s cGvHD, odnosno u 19% bolesnika u grupi kod bez cGvHD-a. Najčešće nađena vrsta poremećaja funkcije štitnjače u obje skupine bila je subklinička hipotireoza (67% i 44%).

**ZAKLJUČAK:** Bolesti štitnjače kasna su komplikacija post alo-TKMS. Nije pokazana signifikantna značajnost da je cGvHD rizični čimbenik za povećanu incidenciju bolesti štitnjače. Također, nije pokazana signifikantna razlika u kumulativnoj incidenciji bolesti štitnjače u grupi cGvHDpat, odnosno non-cGvHDpat. Kod bolesnika koji su uz cGvHD imali i poremećaj funkcije štitnjače pojavile su se u većoj mjeri i bolesti pluća, gastrointestinalnog trakta, jetre, kože, usta i, u najvećem omjeru, bolesti očiju.

**Ključne riječi:** bolesti štitnjače; alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica; kronična reakcija transplantanta protiv primatelja; subklinička hipotireoza

## Liječenje bolesnice sa sistemskim oblikom granulomatoze s poliangiitismom (Wegenerova granulomatoza)

Ahel T.<sup>1</sup>, Defranceschi M.<sup>1</sup>, Bubić I.<sup>2</sup>, Đorđević G.<sup>3</sup>, Anić F.<sup>1</sup>, Novak S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka

<sup>2</sup> Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka

<sup>3</sup> Zavod za patologiju, KBC Rijeka

Granulomatoza s poliangiitismom (Wegenerova granulomatoza, WG) pripada skupini pauci-imunih vaskulitisa uglavnom malih krvnih žila povezanih s prisutnošću antineutrofilnih citoplazmatskih antitijela (ANCA) u 90% oboljelih (u WG tipično antitijela na proteinazu 3; PR3-ANCA, citoplazmatska ANCA). Početak bolesti je najčešće podmucao, u ¾ bolesnika počinje kao lokalizirani oblik sa stvaranjem granulomatoznih lezija gornjeg dišnog sustava i često progredira u sistemski oblik, dok u manjeg broja bolesnika počinje naglo kao multiorganska bolest uz prisutne opće simptome. U oko 85% bolesnika su zahvaćena pluća; bolest je asimptomatska ili su prisutni kašalj, zaduha i hemoptize, radiološki se najčešće prikazuju noduli i/ili bilateralni plućni infiltrati. Oko 20% bolesnika ima zahvaćene bubrege, a manji broj razvije brzoprogresivni glomerulonefritis koji zahtijeva energično liječenje imunosupresivima, ponekad i hemodijalizu. Za potvrdu dijagnoze nužna je biopsija zahvaćenog organa, dok odsutstvo ANCA ne isključuje dijagnozu. Liječenje ovisi o težini kliničke slike te podrazumijeva brzo postizanje i održavanje remisije imunosupresivnim lijekovima, dok se u težim slučajevima (plućna hemoragija, brzoprogresivni glomerulonefritis) odnedavno uz glukokortikoide i plazmaferezu uspješno koristi rituksimab.

Prikazujemo 60-godišnju do tada zdravu bolesnicu koja se na naš Odjel hospitalizirala radi obrade subfebriliteta, oligoartritisa, nespecifičnih bolova u abdomenu i tjelesnog propadanja unazad mjesec dana. Kod prijema bolesnica je dobrog općeg stanja, subfebrilna, ima blagi artritis desnog ručnog i desnog skočnog zgloba, te crvenkaste papule kože laktova. U laboratorijskim nalazima prisutna je normocitna anemija, povišeni upalni (SE 110, CRP 180) te uredni bubrežni parametri i sediment urina. Po isključenju infekcije posumnja se na paraneoplastički sindrom obzirom da početni radiogram grudnih organa prikazuje nodozne sjene suspektne za sekundarizme, međutim učinjenom širokom dijagnostičkom obradom se ne dokaže maligne bolesti. U drugom tjednu boravka kliničko se stanje bolesnice postepeno narušava, postaje dispnoična te razvija akutno bubrežno zatajivanje uz proteinuriju, eritrocituriju i cilindriuriju. Učini se hitna biopsija lijevog bubrega i žurna patohistološka analiza koja govori u prilog pauci-imunog brzoprogresivnog glomerulonefritisa, što uz patohistološki nalaz ranije učinjene biopsije kože i naknadno pristiglu pozitivnu PR3-ANCA potvrdi dijagnozu WG. Usprkos započetom liječenju pulsevima visokih doza glukokortikoida, ciklofosamidom, plazmaferezom uz supstituciju intravenskih imunoglobulina dolazi do razvoja hemoptiza i pogoršanja respiratorne funkcije (RTG progresija plućnih infiltrata/alveolarna hemoragija u sklopu WG) te je započeto liječenje mehaničkom ventilacijom u jedinici intenzivnog liječenja. Obzirom na nepovoljan tijek bolesti i neučinkovitost standardne terapije odlučimo se na liječenje rituksimabom (500 mg iv. 1×tj./4 tjedna) uz svakodnevne plazmafereze (osim u dane rituksimaba, sveukupno 12 do negativizacije PR3-ANCA). U daljnjem tijeku liječenja bolesnica postepeno kroz 2 mjeseca u potpunosti oporavlja respiratornu i bubrežnu funkciju uz normalizaciju laboratorijskih (osim blage proteinurije) i radioloških nalaza. Obzirom da su u kliničkim studijama s rituksimabom u ANCA vaskulitisima bili isključeni bolesnici s najtežim oblicima bolesti (akutno bubrežno oštećenje, plućna hemoragija) smatramo da je ovaj klinički slučaj značajan doprinos kliničkim iskustvima primjene rituksimaba u najtežim oblicima ovih vaskulitisa.

**Ključne riječi:** ANCA-vaskulitis, Wegenerova granulomatoza, rituksimab

## Kazalo autora

### A

Aćamović Stipinović B. 28, 37, 40  
Ahel T. 52  
Alduk A. M. 8  
Anić A. 24  
Anić B. 21  
Anić F. 52  
Astudillo R. 30  
Aurer I. 29

### B

Bašić-Kinda S. 29  
Bielen L. 17  
Blaslov K. 39  
Bogadi I. 42  
Bogeljić Patekar M. 40  
Bosnić D. 16  
Božina N. 29, 48  
Božina T. 48  
Bubalo T. 36  
Bubić I. 52

### C

Cerovec M. 21  
Coha B. 35

### Č

Čajko M. 44  
Čičić D. 42

### Ć

Ćatić Ćuti E. 44  
Ćurčić E. 50  
Ćuti T. 44

### D

Defranceschi M. 52  
Desnica L. 51  
Dika Ž. 44  
Dinjar Kujundžić P. 33, 42, 44  
Dragičević M. 32, 39  
Dujmović D. 29  
Duraković N. 11, 51  
Dušek T. 51

### Đ

Đorđević G. 52

### F

Fazlić A. 36  
Fazlić Džankić A. 42  
Filipec Kanižaj T. 42  
Fištrek M. 47  
Flegar-Meštrić Z. 30  
Franušić L. 33

### G

Ganoci L. 48  
Gašparov S. 38, 42  
Gellineo L. 47  
Gornik I. 46  
Grgić Medić M. 50  
Gubarev Vrdoljak N. 13

### H

Holik H. 29, 35  
Hrstić I. 20

### I

Ivandić E. 47  
Ivić M. 43

### J

Jadrijević S. 42  
Jakopović M. 12  
Jandrić D. 46  
Jelaković A. 44  
Jelaković B. 44, 47  
Jelić A. 42, 44  
Jemendžić D. 42  
Jerkić H. 30, 32, 37, 40  
Jonjić Ž. 42  
Jureković Ž. 34

### K

Kalebić M. 30  
Kardum Paro M. M. 45  
Kelava T. 33  
Knežević Štromar I. 49, 50  
Knotek M. 34, 37  
Kocman B. 38, 42  
Kolarić B. 31  
Košuta I. 8, 30, 31, 33, 39, 44  
Kovačević Vojtušek I. 47  
Kozmar D. 30, 32, 37  
Kranjčević S. 28, 30, 32  
Kruezi E. 39  
Kruljac I. 39  
Krzrnarić Ž. 49, 50  
Kursar M. 28, 41  
Kurtić E. 32, 34, 36, 37  
Kušec R. 42, 43

### L

Laganović M. 47  
Lalovac M. 42  
Lazičić-Putnik Lj. 48  
Ledinski I. 42  
Letilović T. 5, 30, 32, 37, 40  
Likić R. 10  
Livun A. 43

Lončar Vrančić A. 46  
Lucijanić M. 42

### M

Majerović M. 49, 50  
Mandac Rogulj I. 27, 28, 37, 40, 41, 45  
Margeta I. 34  
Markotić A. 33  
Marković M. 32  
Mayer M. 21  
Merčep I. 48  
Mijić M. 42  
Miklič Vitez L. 46  
Mikulić D. 36, 42  
Milić S. 3  
Milunović V. 40  
Mirošević G. 39  
Mišura Jakobac K. 41  
Mišura K. 28  
Mitrović Z. 42, 43  
Mrčelić M. 30  
Mrzljak A. 22, 30, 31, 33, 36, 38, 39, 42, 44

### N

Novak S. 7, 52

### O

Omerbašić M. 51  
Ostojčić A. 33, 36, 38, 42, 44  
Ostojčić Kolonić S. 41, 45  
Ostojčić R. 49, 50  
Ožvačić Adžić Z. 4

### P

Pavletić Ž. 51  
Pavlić-Renar I. 19  
Pejša V. 42, 43  
Peklić M. 50  
Perić Z. 51  
Perkov S. 30  
Pocanic D. 30  
Počanić D. 32, 37, 40  
Poljak M. 42  
Požgaj F. 44  
Premužić M. 49, 50  
Premužić Meštrović I. 32  
Prkačin I. 36  
Prka Ž. 42  
Pulanić D. 27, 35, 51

### R

Radanović I. 10  
Radić D. 49, 50  
Radić-Krišto D. 41



Radić M. 14  
Radman I. 48  
Radonić R. 17, 50  
Ranković E. 27  
Rogić D. 46  
Roginić S. 44  
Rora M. 50  
Rudež K. D. 10  
Rukavina K. 21

**S**

Sladoljev I. 38  
Sobočan N. 42  
Sokić Begović E. 36  
Stanić G. 46  
Stipinović M. 30, 32, 37, 40  
Strahija D. 41

**Š**

Šimičević L. 48  
Škrtić A. 33, 42, 44  
Škurla B. 42  
Štimac D. 20  
Šulc S. 32  
Šundalić S. 50

**T**

Tatalović T. 3  
Tolj Karaula N. 44  
Troskot Perić R. 46

**V**

Velnic D. 46  
Vince A. 33  
Vrhovac R. 50, 51

Vrkić Kirhmajer M. 50  
Vrkljan A. 43  
Vrkljan M. 39  
Vučić Lovrenčić M. 31, 39  
Vučur K. 37  
Vujaklija Brajković A. 50  
Vujanec D. 30  
Vuk V. 43

**Z**

Zaputović L. 23  
Zatezalo V. 41  
Zuko M. 36  
Zupančić Šalek S. 15

**38%**

**RRR ZA  
KV SMRTNOST**

Za vaše bolesnike sa **ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 2** i utvrđenom kardiovaskularnom bolesti\* - najčešće **KORONARNOM ARTERIJSKOM BOLESTI**<sup>1-4</sup> odaberite **JARDIANCE**<sup>®</sup> što ranije da:

**SMANJITE KV SMRTNOST I  
SPRIJEČITE KV DOGAĐAJE**

Rani učinak na smanjenje rizika od KV smrtnosti<sup>2,5</sup>

Smanjenje KV smrtnosti neovisno o početnom HbA1c<sup>6</sup>

Smanjenje rizika za hospitalizaciju zbog zatajivanja srca za 35%<sup>1,2</sup>

**JARDIANCE**<sup>®</sup>

**Prvi oralni antidiijabetik  
odobren od strane EMA za  
učinak na kontrolu glikemije i  
smanjenje KV smrtnosti.<sup>1</sup>**

**Jardiance**<sup>®</sup>

(empagliflozin)

10 mg filmom obložene tablete  
25 mg filmom obložene tablete

**Synjardy**<sup>®</sup>

(empagliflozin+metforminklorid)

5 mg/850 mg; 12,5 mg/850 mg;  
5 mg/1000 mg; 12,5 mg/1000 mg  
filmom obložene tablete

\*uključujući koronarnom arterijskom bolesti, perifernom arterijskom bolesti ili anamnezom infarkta miokarda ili moždanog udara

KV = kardiovaskularni; RRR = relativno smanjenje rizika (engl. Relative Risk Reduction)

**Reference:** 1. Sažetak opisa svojstava lijeka Jardiance 10 mg i 25 mg, filmom obložene tablete (EMA 31.05.2018.) 2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 3. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOMER). Cardiovasc Diabetol. 2014;13(102). doi:10.1186/1475-2840-13-102. 4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2016;37(29):2315-2381. 5. Fitchett D, et al., Cardiovascular Mortality Reduction with Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. JACC 2018;3, 363-9. 6. Inzucchi S, et al. Does baseline HbA1c or change in HbA1c predict the reduction in cardiovascular death with empagliflozin? Results from EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>. 53rd Annual Meeting of the EASD for the study of diabetes: 2017. Poster 916.

## SKRAĆENI SAŽETAK

**Jardiance 10 mg filmom obložene tablete; Jardiance 25 mg filmom obložene tablete** (INN: empagliflozin) **Indikacije** Za liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolesti tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi - kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti; - kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. **Kontraindikacije** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Doziranje** Preporučena početna doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno za monoterapiju i za dodatak kombiniranoj terapiji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. U bolesnika koji podnose empagliflozin 10 mg jedanput dnevno, imaju eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i trebaju jaču kontrolu glikemije, doza se može povećati na 25 mg jedanput dnevno. Maksimalna dnevna doza iznosi 25 mg. Kada se empagliflozin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, moguće je razmotriti nižu dozu sulfonilureje ili inzulina, kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. **Posebne populacije** **Oštećenje bubrega funkcije** Zbog mehanizma djelovanja, glikemijska djelotvornost empagliflozina je ovisna o funkciji bubrega. Nije potrebno prilagodavanje doze u bolesnika s eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili klirensom kreatinina  $\geq 60$  ml/min. Vidi niže dio "Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi". **Oštećenje jetrene funkcije** Nije potrebno prilagodavanje doze u bolesnika s oštećenjem jetre. Loženost empagliflozina je povećana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Terapijsko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem jetre je ograničeno i stoga se ne preporučuje za uporabu u ovoj populaciji. **Starije osobe** Nije preporučeno prilagodavanje doze prema dobi. U bolesnika u dobi od 75 i više godina treba uzeti u obzir povećani rizik od deplecije volumena. Zbog ograničenog terapijskog iskustva u bolesnika u dobi od 85 i više godina, ne preporučuje se započinjanje terapije empagliflozinom. **Pediatrijska populacija** Sigurnost i djelotvornost empagliflozina u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. **Način primjene** Tablete se mogu uzeti sa ili bez hrane, progutate cijele s vodom. U slučaju propuštene doze, doza se treba uzeti čim se bolesnik sjeti. Ne smije se uzeti dvostruka doza u istom danu. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi** **Dijabetička ketoacidoza** U bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući empagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život te slučajeve sa smrtnim ishodom. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l [250 mg/dl]. Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama empagliflozina. U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je utvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi. U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje empagliflozinom treba odmah prekinuti. Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, liječenje empagliflozinom može se ponovno započeti nakon što se bolesnikovo stanje stabiliziralo. Prije početka liječenja empagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu. Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključujući bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi, bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika. Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasniji precipitirajući čimbenik. Sigurnost i djelotvornost empagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nisu ustanovljene te se empagliflozin ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se DKA javlja s čestom učestalošću u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 koji se liječe SGLT2 inhibitorima. **Oštećenje bubregne funkcije** - terapija se ne smije započeti u bolesnika s eGFR ispod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili klirensom kreatinina <60 ml/min. U bolesnika koji podnose empagliflozin i čiji je eGFR perzistentno ispod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili klirens kreatinina <60 ml/min, potrebno je prilagoditi ili zadržati dozu empagliflozina na 10 mg jedanput dnevno. Terapija empagliflozinom mora se prekinuti kada je eGFR perzistentno ispod 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili klirens kreatinina perzistentno ispod 45 ml/min. Empagliflozin se ne smije koristiti u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega ili u bolesnika na dijalizi budući da se ne očekuje da empagliflozin bude učinkovit u tih bolesnika. **Praćenje funkcije bubrega:** Zbog mehanizma djelovanja, glikemijska djelotvornost empagliflozina je ovisna o funkciji bubrega. Stoga se preporučuje procjena funkcije bubrega kako slijedi: - Prije započinjanja terapije empagliflozinom i periodično tijekom liječenja, tj. barem jedanput godišnje; - Prije započinjanja istodobne terapije bilo kojim lijekom koji može imati negativan učinak na funkciju bubrega. **Oštećenje jetre** Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre tijekom primjene empagliflozina u kliničkim ispitivanjima. Uzročno-posljedični odnos između empagliflozina i oštećenja jetre nije ustanovljen. **Povišeni hematokrit** Pri liječenju empagliflozinom uočeno je povećanje hematokrita. **Starije osobe** Učinak empagliflozina na izlučivanje glukoze mokraćom povezan je s osmotskom diurezom, koja može utjecati na hidracijski status. Bolesnici u dobi od 75 i više godina mogu biti pod povećanim rizikom od deplecije volumena. Veći broj takvih bolesnika koji su liječeni empagliflozinom, imali su nuspojave povezane s deplecijom volumena u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Stoga je potrebno naročito paziti na njihov unos volumena u slučaju istodobne primjene lijekova koji mogu dovesti do deplecije volumena (npr. diuretici, ACE inhibitori). Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi od 85 i više godina je ograničeno. Zapčinjanje terapije empagliflozinom u ovoj populaciji se ne preporučuje. **Rizik od deplecije volumena** Na temelju načina djelovanja inhibitora SGLT-2, osmotska diureza, koja prati terapijsku glukozuriju, može dovesti do blagog sniženja krvnog tlaka. Stoga treba biti oprezan u bolesnika u kojih bi empagliflozinom inducirani pad krvnog tlaka mogao predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s hipotenzijom u anamnezi ili bolesnika u dobi od 75 i više godina. U slučaju stanja koja mogu

dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest), u bolesnika koji primaju empagliflozin preporučuje se pažljivo praćenje statusa volumena (npr. liječnički pregled, mjerenja krvnog tlaka, laboratorijske pretrage uključujući hematokrit) i elektrolita. Potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja empagliflozinom dok se gubitak tekućine ne korigira. **Infekcije mokraćnog sustava** U združenim placebom kontroliranim, dvostruko slijepim ispitivanjima u trajanju 18 do 24 tjedna sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sustava prijavljenih kao štetni događaj bila je slična u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom od 25 mg i placebom, te viša u bolesnika liječenih empagliflozinom od 10 mg. Nakon stavljanje lijeka u promet, u bolesnika liječenih empagliflozinom zabilježeni su slučajevi kompliciranih infekcija mokraćnog sustava uključujući pijelonefritis i urosepsu. U bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije empagliflozinom. **Amputacije donjih ekstremiteta** U dugoročnim kliničkim ispitivanjima s drugim SGLT2 inhibitorom, koja su u tijeku, opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato spada li taj događaj u učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih bolesnika s dijabetesom važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala. **Zatajenje srca** Iskustvo s bolesnicima klase I-II prema klasifikaciji NYHA (New York Heart Association) je ograničeno, a ne postoje iskustva iz kliničkih ispitivanja primjene empagliflozina u bolesnika klase III-IV prema NYHA klasifikaciji. U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, 10,1% bolesnika je bilo prijavljeno sa zatajenjem srca na početku ispitivanja. Smanjenje kardiovaskularne smrtni u ovih bolesnika bilo je konzistentno sa sveukupnom populacijom u ispitivanju. **Laboratorijska ispitivanja mokraće** Bolesnici koji uzimaju Jardiance zbog njegovog čestog mehanizma djelovanja imati pozitivan nalaz glukoze u mokraći. **Laktoza** Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze, ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek. **Nuspojave** Ukupna incidencija štetnih događaja u bolesnika liječenih empagliflozinom bila je slična kao u skupini koja je primala placebo. Kada se empagliflozin primjenjivao sa sulfonilurejom ili inzulinom, najčešće prijavljena nuspojava je bila hipoglikemija. Nuspojave su navedene prema apsolutnoj učestalosti. Vrlo često ( $\geq 1/10$ ) hipoglikemija (kada je primjena bila sa sulfonilurejom ili inzulinom). Često ( $\geq 1/100$  i <1/10) vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije; infekcija mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis i urosepsu); žeđ; svrbež (generalizirani), osip; pojačano mokrenje, povišene razine lipida u serumu. Manje često ( $\geq 1/1000$  i <1/100) urtikarija; deplecija volumena; dizurija; povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije, povišena vrijednost hematokrita. Rijetko ( $\geq 1/10000$  i <1/10000) dijabetička ketoacidoza. Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) angioedem. **Predstavnik nositelja odobrenja:** Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o., Radnička 40-5, Zagreb. **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Broj(evi) odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/14/930/001-018. Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku koji su istovjetni cjelokupnom sažetku opisa svojstava lijeka te cjelokupnoj odobrenju uputi sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima (NN 43/2015). **Za više informacija molimo pročitate zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku odobreno od EMA-e 31.05.2018. Datum sastavljanja/datum posljednje izmjene: lipanj, 2018.**

## SKRAĆENI SAŽETAK

**Synjardy 5 mg/850 mg filmom obložene tablete, Synjardy 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete, Synjardy 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete, Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete** (INN: empagliflozin/metforminklorid) **Indikacije** Synjardy je indiciran za liječenje odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi: - u bolesnika u kojih nije postignuta dostatna regulacija uz njihovu maksimalnu podnošljivu dozu metformina kao monoterapiju; - u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti u bolesnika u kojih nije postignuta dostatna regulacija metforminom i tim drugim lijekovima; - u bolesnika koji se već liječe kombinacijom empagliflozina i metformina kao odvojenim tabletama. **Kontraindikacije** - Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari. - Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza). - Dijabetička pretkoma. - Teško zatajenje bubrega (GFR <30 ml/min.). - Akutna stanja koja mogu promijeniti funkciju bubrega poput: dehidracije, teške infekcije, šoka. - Bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva (naročito akutna bolest ili pogoršanje kronične bolesti) poput: dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavnog infarkta miokarda, šoka. - Oštećenje jetre, akutno trovanje alkoholom, alkoholizam. **Doziranje Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR  $\geq 90$  ml/min)** - preporučena doza je jedna tableta dvaput dnevno. Doziranje je potrebno prilagoditi pojedinom bolesniku na temelju trenutnog režima, učinkovitosti i podnošljivosti liječenja primjenjujući preporučenu dnevnu dozu od 10 mg ili 25 mg empagliflozina, pri čemu se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena dnevna doza metformina. **U bolesnika u kojih nije postignuta dostatna regulacija metforminom (bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti)** - preporučena početna doza lijeka Synjardy mora osigurati 5 mg empagliflozina dvaput dnevno (dnevna doza 10 mg) i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. U bolesnika koji podnose ukupnu dnevnu dozu empagliflozina od 10 mg i koji trebaju bolju regulaciju glikemije, doza se može povećati na ukupnu dnevnu dozu empagliflozina od 25 mg. Kada se Synjardy primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom, može biti potrebna niža doza sulfonilureje i/ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. **Za bolesnike koji prelaze s odvojenih tableta empagliflozina i metformina** - moraju primiti jednaku dnevnu dozu empagliflozina i metformina koju su već uzimali ili najbližu terapijski odgovarajuću dozu metformina. Za različite doze metformina, Synjardy je dostupan u jačinama od 5 mg empagliflozina plus 850 mg metforminklorida, 5 mg empagliflozina plus 1000 mg metforminklorida, 12,5 mg empagliflozina plus 850 mg metforminklorida i 12,5 mg empagliflozina plus 1000 mg metforminklorida. **Posebne populacije** **Oštećenje bubregne funkcije** Nije potrebno prilagodavanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci. Ako nije dostupna odgovarajuća

jačina lijeka Synjardy, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

Doziranje za bolesnike s oštećenjem bubrega

GFR ml/min	Metformin	Empagliflozin
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Maksimalna dnevna doza je 25 mg.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Primjena empagliflozina ne smije se započeti. Dozu je potrebno prilagoditi ili održavati na maksimalnoj dnevnoj dozi od 10 mg.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Empagliflozin se ne preporučuje.
<30	Metformin je kontraindiciran.	Empagliflozin se ne preporučuje.

**Oštećenje jetrene funkcije** Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre. **Starije osobe** Zbog mehanizma djelovanja empagliflozina, smanjena funkcija bubrega rezultirat će smanjenom glikemijskom djelotvornošću empagliflozina. Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a stariji bolesnici su podložniji smanjenoj funkciji bubrega, Synjardy je potrebno primjenjivati s oprezom u tih bolesnika. Praćenje funkcije bubrega je nužno kako bi se spriječila laktacidoza povezana s metforminom, naročito u starijih bolesnika. U bolesnika u dobi od 75 i više godina potrebno je uzeti u obzir povećani rizik od deplecije volumena. Zbog ograničenog terapijskog iskustva s empagliflozinom u bolesnika u dobi od 85 i više godina, ne preporučuje se započinjanje terapije u ovoj populaciji. **Pedijatrijska populacija** Sigurnost i djelotvornost lijeka Synjardy u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece. **Način primjene** - potrebno uzimati dvaput dnevno s obrocima kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom. Svi bolesnici moraju nastaviti svoj režim prehrane s odgovarajućom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom dana. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom moraju nastaviti svoj režim prehrane s ograničenim energetskeg unosa. Ako se doza propusti, potrebno ju je uzeti čim se bolesnik sjeti. Međutim, ne smije se uzeti dvostruka doza odjednom. U tom slučaju potrebno je preskočiti propuštenu dozu.

**Posebna upozorenja i mjere opreza** **Dijabetička ketoacidoza** U bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući empagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život te slučajeve sa smrtnim ishodom. U brojnim slučajevima, stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama empagliflozina. U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od dijabetičke ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je utvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi. U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje empagliflozinom treba odmah prekinuti. Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U oba slučaja, liječenje empagliflozinom može se ponovno započeti nakon što se bolesnikovo stanje stabiliziralo. Prije početka liječenja empagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu. Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika. Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasniji precipitirajući čimbenik. Sigurnost i djelotvornost empagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nisu ustanovljene te se empagliflozin ne smije primjenjivati u liječenju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se DKA javlja s čestom učestalošću u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 koji se liječe SGLT2 inhibitorima. Laktacidoza - vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze. U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku. U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAID-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu. Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećani anionski procep za omjer laktata i pruvata. **Primjena jodiranih kontrastnih sredstava** Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze.

Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna. **Funkcija bubrega** Zbog mehanizma djelovanja empagliflozina, smanjena funkcija bubrega rezultirat će smanjenom glikemijskom djelotvornošću empagliflozina. GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga. Synjardy je kontraindiciran u bolesnika s GFR<30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega. **Funkcija srca** Bolesnici sa zatajenjem srca imaju veći rizik od hipoksije i insuficijencije bubrega. U bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca, Synjardy se može primjenjivati uz redoviti nadzor funkcije srca i bubrega. Za bolesnike s akutnim i nestabilnim zatajenjem srca, Synjardy je kontraindiciran zbog sadržanog metformina. **Oštećenje jetre** Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre tijekom primjene empagliflozina u kliničkim ispitivanjima. Uzročno-posljedični odnos između empagliflozina i oštećenja jetre nije ustanovljen. **Kirurški zahvat** Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna. **Rizik od deplecije volumena** Na temelju načina djelovanja inhibitora SGLT2, osmotska diureza, koja prati terapijsku glukozuriju, može dovesti do blagog sniženja krvnog tlaka. Stoga je potreban oprez u bolesnika u kojih bi empagliflozinom inducirani pad krvnog tlaka mogao predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s hipotenzijom u anamnezi ili bolesnika u dobi od 75 i više godina. U bolesnika koji primaju Synjardy i sa stanjima koja mogu dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest) preporučuje se pažljivo praćenje volumnog statusa (npr. liječnički pregled, kontrola krvnog tlaka, laboratorijske pretrage uključujući hematokrit) i elektrolita. Potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja Synjardym sve dok se gubitak tekućine ne korigira. **Infekcije mokraćnog sustava** U združenim, placebo kontroliranim, dvostruko slijepim ispitivanjima u trajanju 18 do 24 tjedana, sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sustava prijavljenih kao štetni događaj bila je veća u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom 10 mg uz osnovnu terapiju metforminom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ili liječeni empagliflozinom 25 mg uz osnovnu terapiju metforminom. Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih empagliflozinom zabilježeni su slučajevi kompliciranih infekcija mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis i urosepsu). U bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja. **Amputacije donjih ekstremiteta** U dugoročnim kliničkim ispitivanjima s drugim SGLT2 inhibitorom, koja su u tijeku, opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato spada li taj događaj u učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih bolesnika s dijabetesom važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala. **Povišeni hematokrit** Pri liječenju empagliflozinom uočeno je povećanje hematokrita. **Starije osobe** Učinak empagliflozina na izlučavanje glukoze mokraćom povezan je s osmotskom diurezom, koja može utjecati na hidracijski status. Bolesnici u dobi od 75 i više godina mogu biti pod povećanim rizikom od deplecije volumena. Stoga je potrebno naročito paziti na njihov unos volumena u slučaju istodobne primjene lijekova koji mogu dovesti do deplecije volumena (npr. diuretici, ACE inhibitori). Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi od 85 i više godina je ograničeno. Ne preporučuje se započinjanje terapije u ovoj populaciji. **Zatajenje srca** Iskustvo s I-II stupnjem prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji je ograničeno, te u kliničkim ispitivanjima ne postoje iskustva primjene empagliflozina u bolesnika III-IV stupnja prema NYHA klasifikaciji. U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, 10,1 % bolesnika je bilo prijavljeno sa zatajenjem srca na početku ispitivanja. Smanjenje kardiovaskularne smrti u ovih bolesnika bilo je u skladu sa sveukupnom populacijom u ispitivanju. **Laboratorijska ispitivanja mokraće** Bolesnici koji uzimaju Synjardy zbog njegovog će mehanizma djelovanja imati pozitivan nalaz glukoze u mokraći. **Nuspojave** Najčešće prijavljeni štetni događaji u kliničkim ispitivanjima bili su hipoglikemija u kombinaciji s inzulinom i/ili sulfonilurejom, infekcije mokraćnog sustava, infekcije genitalnog trakta i pojačano mokrenje. Nisu identificirane dodatne nuspojave u kliničkim ispitivanjima empagliflozina kao dodatka metforminu u usporedbi s nuspojavama pojedinačnih komponenta. Vrlo često (> 1/10) hipoglikemija (u kombiniranoj primjeni sa sulfonilurejom ili inzulinom); gastrointestinalni simptomi. Često (> 1/100 i <1/10) vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije; infekcija mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis i urosepsu); žed; poremećaj osjeta okusa; svrbež (generalizirani), osip; pojačano mokrenje; povišene razine lipida u serumu. Manje često (> 1/1000 i < 1/100) deplecija volumena; urtikarija; dizurija; povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije, povišena vrijednost hematokrita. Rijetko (> 1/10 000 i < 1/1000) dijabetička ketoacidoza. Vrlo rijetko (< 1/10 000) laktacidoza, deficijencija vitamina B12; abnormalni nalazi pretrage jetrene funkcije, hepatitis; eritem. Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) angioedem. **Predstavnik nositelja odobrenja:** Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o., Radnička 40-5, Zagreb. **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Brojevi odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/15/1003/001-040. Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku koji su istovjetni cjelokupnom sažetku opisa svojstava lijeka te cjelokupnoj odobrenju uputi sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima [NN 43/2015]. **Za više informacija molimo pročitatelj zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku odobreno od EMA-e 31.05.2018. Datum sastavljanja/datum posljednje izmjene: lipanj, 2018. Šifra: HR/JAR/0818/00021.**

▼ Ovi su lijekovi pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ove lijekove. Upute za prijavljivanje dostupne su na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).

**U slučaju potrebe za medicinskom informacijom molimo nazovite Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o. na tel. 01/2444-600 ili pošaljite e-mail na: [medinfo@boehringer-ingelheim.com](mailto:medinfo@boehringer-ingelheim.com)**

Samo za zdravstvene radnike.

# NEKA SANJAJU BEZ LANCETA<sup>1</sup>



**FreeStyle Libre sustav - manje uboda,  
više vremena u ciljnom rasponu<sup>2</sup>**  
Odobren za upotrebu u djece od 4. godine



**FreeStyle  
Libre**

FLASH SUSTAV ZA PRAĆENJE GLUKOZE

Saznajte više na  
[www.FreeStyleLibre.hr](http://www.FreeStyleLibre.hr)

 **Abbott**

1. Za skeniranje nisu potrebne lancete.

2. Campbell F, Kordonouri O, Murphy N, Stewart C. FreeStyle Libre use for self-management of diabetes in children and adolescents. Diabetes 2017; 66(Suppl 1A):LB28. Mjerenje glukoze iz krvi jagodice prsta potrebno je: u situacijama brze promjene razine glukoze kad razine glukoze u međustaničnoj tekućini možda ne odražavaju točne razine glukoze u krvi ili u slučaju kad sustav ukazuje na hipoglikemiju ili prijetuću hipoglikemiju ili kada se simptomi ne podudaraju s očitanjima sustava. Ovaj materijal je informativne naravi i nije zamjena za stručnu medicinsku preporuku.

FreeStyle, Libre, i povezane trgovačke marke su zaštitni znaci društva Abbott Diabetes Care Inc. u skladu sa zakonodavstvima različitih država.

ADC-HR-P31-FSL-08/18 Rev. 1. Slike služe isključivo u ilustrativne svrhe. Podaci dostupni u Abbott Diabetes Care. Abbott Laboratories d.o.o., Koranska 2, Zagreb.

# SIGURNOST NA PRVOM MJESTU.

**Pradaxa**<sup>®</sup>  
dabigatraneteksilat

**Praxbind**<sup>®</sup>  
idarucizumab

## SKRAĆENI SAŽECI OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

**PRADAXA® (dabigatraneteksilat). Naziv gotovog lijeka: Pradaxa 110 i 150 mg tvrde kapsule.**

**Terapijske indikacije:** Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih osoba s nevalvularnom fibrilacijom atrija (NVAF), s jednim ili više čimbenika rizika kao što su prethodni moždani udar ili tranzitorna ishemična ataka (TIA); dob  $\geq$  75 godina; zatajenje srca (NYHA – stupanj  $\geq$  II); dijabetes melitus; hipertenzija. Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba.

### Doziranje i način primjene:

Tablica 1. Preporučene doze za prevenciju MU i SE kod AF i preporučene doze za DVT i PE

	Preporučena doza
Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih osoba s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora (prevencija MU i SE kod AF)	300 mg Pradaxe uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno
Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba (DVT/PE)	300 mg Pradaxe uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulantom u trajanju od najmanje 5 dana
<b>Preporučeno sniženje doze</b>	
Bolesnici u dobi $\geq$ 80 godina	dnevna doza Pradaxe od 220 mg uzeta u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno
Bolesnici koji istodobno primaju verapamil	
<b>Razmotriti sniženje doze</b>	
Bolesnici između 75-80 godina	
Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl 30-50 mL/min)	dnevna doza Pradaxe od 300 mg ili 220 mg odabire se na osnovi individualne ocjene rizika od tromboembolije i krvarenja
Bolesnici s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom	
Drugi bolesnici pod povećanim rizikom od krvarenja	

**Procjena bubrežne funkcije prije i tijekom liječenja Pradaxom:** u svih bolesnika, a osobito starijih osoba ( $>75$  godina), oštećenje bubrega može biti često u toj dobnoj skupini: - Bubrežna funkcija se ocjenjuje tijekom liječenja Pradaxom najmanje jedanput godišnje ili češće, u određenim kliničkim situacijama kada se sumnja na mogućnost smanjenja ili pogoršanja bubrežne funkcije (npr. hipovolemija, dehidracija, i u slučaju istodobne primjene određenih lijekova). **Trajanje primjene** kod prevencije MU i SE kod AF je dugotrajno, a kod DVT/PE - Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) mora se odrediti prema prolaznim faktorima rizika (npr. nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija), a dulje trajanje se mora odrediti prema trajnim faktorima rizika ili da li se radi o idiopatskom DVT-u ili PE-u.

**Prekid primjene Pradaxe** ne smije se prekinuti bez liječničkog savjeta. Bolesnicima treba savjetovati da se jave nadležnom liječniku ako razviju gastrointestinalne simptome, kao što je dispneja. **Prijelaz na drugi lijek** -na parenteralne antikoagulanse: preporučuje se čekati 12 sati nakon posljednje doze prije prijelaza s Pradaxe na parenteralni antikoagulant. -na Pradaxu: prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulansa i započeti s Pradaxom 0-2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. UFH). -na antagonist vitamina K: početno vrijeme doziranja VKA treba prilagoditi na osnovi CrCl-a kako slijedi: CrCl  $\geq$  50 mL/min, s primjenom VKA treba započeti 3 dana prije prekida Pradaxe; CrCl  $\geq$  30- $<$  50 mL/min, s primjenom VKA treba započeti 2 dana prije prekida Pradaxe. **Prijelaz na Pradaxu:** Primjena VKA-e se prekida. Pradaxa se može dati čim je INR  $<$  2,0. **Kardioverzija** ne mora se prekidati liječenjem Pradaxom. **Kateterska ablacija radi fibrilacije atrija (prevencija MU i SE kod AF)** može se provesti u bolesnika na Pradaxi 150 mg dvaput dnevno. **Perkutana koronarna intervencija (PCI) s ugradnjom stenta (prevencija MU i SE kod AF)** - bolesnici s NVAF koji su podvrgnuti zahvatu PCI s ugradnjom stenta mogu se liječiti Pradaxom u kombinaciji s antitrombotičnim lijekovima nakon što se postigne hemostaza. **Istodobna primjena Pradaxe i blagih do umjerenih inhibitora P-glikoproteina (P-gp), tj. amiodarona, kinidina, ili verapamila:** Nije potrebna prilagodba doze. Preporučuju se sniženja doze za bolesnike koji istodobno primaju verapamil. U ovoj situaciji, Pradaxa i verapamil se uzimaju u isto vrijeme. **Način primjene:** peroralna primjena. **Kontraindikacije:** preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari; bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (CrCl  $<$  30 mL/min); aktivno klinički značajno krvarenje; lezija ili stanje, ako se smatra značajnim faktorom za veliko krvarenje, što može uključivati trenutno ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo maligne neoplazme pod visokim rizikom krvarenja, nedavna ozljeda mozga ili spinalna ozljeda, nedavni moždani udar, spinalni ili oftalmološki kirurški zahvat, nedavno intrakranijalno krvarenje, ezofagealne varikozite, arteriovenske malformacije, vaskularna aneurizma ili značajne intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti; istovremeno liječenje drugim antikoagulantom, npr. UFH, niskomolekularni heparini, fondaparinux, oralni antikoagulanse (varfarin, rivaroksaban, apiksaban), bolest jetre koja bi mogla imati utjecaj na preživljenje; istodobno liječenje sljedećim snažnijim P-gp inhibitorima: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom i dronedaronom, umjetni srčani zalisci koji zahtijevaju liječenje antikoagulantom. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi: Rizik od krvarenja** s oprezom u starijima s povećanim rizikom od krvarenja ili uz istodobnu primjenu lijekova koji utječu na hemostazu putem inhibiranja agregacije trombocita. Krvarenje se može pojaviti na bilo kojem mjestu tijekom terapije Pradaxom. Neobjašnjen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog tlaka zahtijeva nalaženje mjesta krvarenja. U situacijama po život opasnoj ili nekontroliranog krvarenja, kada je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana, dostupan je specifičan antagonist (Praxbind, idarucizumab). Istodobno

liječenje inhibitorima agregacije trombocita poput klopogrela i acetylsalicilatne kiseline (ASK) ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), kao i prisustvo ezofagitisa, gastritisa, ili gastroezofagealnog refluksa.

**Mjere opreza i zbrinjavanje rizika od krvarenja** Prisustvo lezija, stanja, postupaka, i/ili farmakološkog liječenja (kao što su NSAIL-i, antitrombotični lijekovi, SSRI-i i SNRI-i), koji značajno povećavaju rizik od velikog krvarenja zahtijeva pažljivu ocjenu omjera koristi i rizika. Osobit je oprez potreban kad se Pradaxa primjenjuje istodobno s verapamilom, amiodaronom, kinidinom ili klaritromicinom (P-gp inhibitorima), posebice u slučaju krvarenja, osobito u bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenje bubrega. **Prekid primjene Pradaxe** Bolesnici koji razviju akutno zatajenje bubrega moraju prekinuti liječenje Pradaxom. Nastupi li teško krvarenje, liječenje treba prekinuti i istražiti izvor krvarenja te razmotriti primjenu specifičnog antagonista Praxbinda (idarucizumab). **Primjena inhibitora protonske pumpe** Da bi se spriječilo gastrointestinalno krvarenje, može se razmotriti primjena inhibitora protonske pumpe (PPI). **Laboratorijski parametri koagulacije** Iako Pradaxa općenito ne zahtijeva antikoagulacijsko praćenje, mjerenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana može biti korisno u otkrivanju previsoke izloženosti dabigatranu. **Pragovi testa koagulacije pri najnižim vrijednostima koje mogu biti povezane s povećanim rizikom od krvarenja kod indikacije prevencije MU i SE i kod AF i DVT/PE:** dTV [ng/mL]  $>$  200; aPTV [x puta od gornje granice normale]  $>$  2.

**Primjena fibrinolitika u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara** može se razmatrati ako dTV ili aPTV bolesnika ne prelaze gornju granicu normale referentnih vrijednosti. **Kirurški zahvati i intervencije** Kirurške intervencije mogu zahtijevati privremeni prekid primjene Pradaxe. **Hitni kirurški zahvati ili hitni postupci** Primjena Pradaxe potrebno je privremeno prekinuti. Za brzo poništenje antikoagulacijskog učinka, dostupan je specifičan antagonist za Pradaxu (Praxbind, idarucizumab). Liječenje Pradaxom može se ponovo započeti 24 sata nakon primjene Praxbinda, ako je postignuta odgovarajuća hemostaza. **Elekktivni kirurški zahvati** Ukoliko postoji mogućnost, primjenu Pradaxe je potrebno prekinuti najmanje 24 sata prije invazivnih ili kirurških postupaka. Za pravila prekida liječenja dabigatranom prije invazivnih ili kirurških postupaka potrebno je pročitati tablicu 5 koja se nalazi u cjelokupnom sažetaku. **Nuspojave:** Česte nuspojave kod prevencije MU i SE kod AF: anemija, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, bol u abdomenu, proljev, dispneja, mučnina, krvarenje kože, genitourološko krvarenje, hematurija; za DVT/PE su: epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, dispneja, rektalno krvarenje, krvarenje kože, genitourinarno krvarenje, hematurija. **Način izdavanja:** na recept. **Predstavnik nositelja odobrenja:** Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.; Radnička 40-5; 10 000 Zagreb; Republika Hrvatska. **Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/08/442/001-019. **Za više informacija molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku Pradaxa EMA 07.06.2018.**

### Praxbind 2,5 g/50 ml otopina za injekciju/infuziju (idarucizumab)

"▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)."

**Terapijske indikacije** Praxbind je specifičan antagonist dabigatrana te je indiciran u odraslih bolesnika liječenih Pradaxom kada je potrebno brzo poništenje njegovog antikoagulacijskog učinka: - za hitne kirurške zahvate/hitni postupci; - u slučaju po život opasnoj ili nekontroliranog krvarenja. **Doziranje i način primjene** Samo za bolničku primjenu. **Doziranje** Preporučena doza je 5 g (2 x 2,5 g/50 ml). Relevantni parametri koagulacije su aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT), razrijeđeno trombinsko vrijeme (dTT). **Ponovno započinjanje antitrombotičke terapije** Liječenje Pradaxom može se ponovo započeti 24 sata nakon primjene Praxbinda, ako je postignuta odgovarajuća hemostaza. Nakon primjene Praxbinda, u svakom trenutku se može započeti s drugom antitrombotičkom terapijom (npr. heparinom niske molekulske mase), ako je postignuta odgovarajuća hemostaza. Izostanak antitrombotičke terapije izlaže bolesnike riziku od tromboze zbog osnovne bolesti. **Bolesnici s oštećenjem bubrega, jetre i stariji bolesnici:** nije potrebna prilagodba doze. **Način primjene** Intravenska primjena. Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) se primjenjuje intravenski u obliku dvije uzastopne infuzije tijekom 5 do 10 minuta svaka ili u obliku bolus injekcije. **Kontraindikacije** Ne postoje. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi** Idarucizumab se specifično veže za dabigatran i poništava njegov antikoagulacijski učinak. On neće poništiti učinke drugih antikoagulanasa. Liječenje Praxbindom može se primijeniti zajedno sa standardnim suportivnim mjerama, koje se smatraju medicinski odgovarajućima. **Preosjetljivost** ako se pojavi anafilaktička reakcija ili druga ozbiljna alergijska reakcija, potrebno je odmah prekinuti primjenu Praxbinda i započeti odgovarajuću terapiju. **Nasljedna nepodnošljivost fruktoze** Praxbind sadrži 4 g sorbitola. U bolesnika s nasljednom nepodnošljivošću fruktoze mora se odvući rizik od liječenja Praxbindom naspram potencijalne koristi od ovakvog hitnog liječenja. **Tromboembolički događaji** Poništenje terapije dabigatranom izlaže bolesnike riziku od tromboze zbog njihove osnovne bolesti. Radi smanjenja ovog rizika, potrebno je razmotriti nastavljenu terapiju antikoagulantom čim je to medicinski prikladno. **Nuspojave** Nuspojave nisu utvrđene. **Predstavnik nositelja odobrenja:** Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o., Radnička 40-5, Zagreb. **Način izdavanja:** na ograničeni recept. **Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/15/1056/001.

**Ovaj promotivni materijal** sadrži bitne podatke o lijeku koji su istovjetni cjelokupnom sažetku opisa svojstava lijeka te cjelokupnoj odobrenoj uputi sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja lijekovima i homeopatskim proizvodima (NN 43/2015). **Za više informacija molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku Praxbind odobreno od EMA 09.11.2017. Datum sastavljanja/ datum posljednje izmjene:** 21.kolovoz 2018. **Šifra:** HR/PRA/0818/00037. **Samo za zdravstvene radnike.**

**U slučaju potrebe za medicinskom informacijom molimo nazovite** **Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o. na tel. 01/2444-600 ili pošaljite e-mail na:** [medinfo@boehringer-ingelheim.com](mailto:medinfo@boehringer-ingelheim.com)