



2021
Volume 22
Number 1-2

Zvezdara Clinic Proceedings

- *Peritoneumska dijaliza kod starih*
- *Plazmafereza kod hematoloških bolesti*
- *Lek-lek interakcije kod gerijatrijskih bolesnika*
- *Okularna Myasthenia gravis*



DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE (SIDE VIEW)
KLINIKA ZA INTERNE BOLESTI (BOČNI POGLED)

Zvezdara Clinic Proceedings
ISSN 0354 6934
Zvanični časopis KBC Zvezdara



Osnivač, vlasnik i izdavač:

Kliničko bolnički centar Zvezdara
Dimitrija Tucovića 161, Beograd, Srbija
V.D. Direktor: Prof. dr Petar Svorcan
Internet strana: <http://www.kbczvezdara.rs/>

Izdavački savet:

Prof. dr Petar Svorcan
Prof. dr Teodora Beljić Živković

Adresa uredništva:

KBC „Zvezdara”
Dimitrija Tucovića 161, Beograd, Srbija
Telefoni: +381 11 3810686
+381 60 8838055
+381 64 2501899
E-pošta: predrag.erceg@kbczvezdara.rs;
predrag.erceg@med.bg.ac.rs
Internet strana:
www.kbczvezdara.rs/srl/zvezdara-clinic-proceedings/

Štampa: Blenda, Gavrića Principa 2, Beograd

Tehnički urednik: Zlatko Isailović

Fotografije: Mihajlo Kujundzić i Aleksandar Pešić

Tiraž: 500 primeraka

Članci su u celosti dostupni na internet stranici:
<http://www.kbczvezdara.rs/srl/zvezdara-clinic-proceedings/>

Uredništvo:

Editor-in-Chief:

Predrag ERCEG

Associate Editors:

Nebojša DESPOTOVIĆ
Nataša MARKOVIĆ NIKOLIĆ

Secretary:

Jelena BJEDOV

Editorial Board:

Aleksandar JANKOVIĆ
Gordana GLIGORIJEVIĆ
Marina ANĐELIĆ JELIĆ
Milica DEKLEVA MANOJLOVIĆ
Milica MARJANOVIĆ PETKOVIĆ
Miroslav STAMENKOVIĆ
Nataša PETROVIĆ STANOJEVIĆ
Rade KOSANOVIĆ
Srđan MARKOVIĆ
Tatjana DAMJANOVIĆ
Svetlana KOSTIĆ DEDIĆ
Vesna DOPUĐA PANTIĆ
Vesna JAKŠIĆ
Aleksandar KARAMARKOVIĆ

Secretariat:

Ana BULATOVIĆ
Gordana MIHAJLOVIĆ

Past Editors:

Nada DIMKOVIĆ
Obren POPOVIĆ

Founder:

Obren POPOVIĆ



CLINICAL DEPARTMENT OF PEDIATRICS "DR. OLGA POPOVIĆ - DEDIJER"
KLINIČKI INSTITUT ZA PEDIJATRIJU "DR OLGA POPOVIĆ - DEDIJER"



Sadržaj

Originalni članci

- 1 **Primena peritoneumske dijalize kod bolesnika starijeg životnog doba**
Vojin Dragović, Jelena Bjedov, Ana Bulatović, Vesna Radović Maslarević, Radomir Naumović i Tatjana Damjanović
- 6 **Terapijska izmena plazme u hematološkim bolestima - iskustvo našeg Centra**
Miloš Mitrović, Marija Čakarević, Zoran Milojević, Katarina Marković, Dušica Davidović, Aleksandar Janković, Tatjana Damjanović i Nada Dimković
- 11 **Identifikacija klinički značajnih lek-lek interakcija kod gerijatrijskih pacijenata u Kliničko-bolničkom centru "Zvezdara"**
Ivana Baralić, Branka Arsenović i Katarina Stefanović
- 18 **Iskustvo našeg centra sa Covid-19 infekcijom u jedinici za hemodijalizu tokom prvog pandemijskog pika: mnogo pitanja, a malo odgovora**
Aleksandar Janković, Jovana Bogičević, Jovan Popović, Verica Todorov Sakić, Petar Đurić, Tatjana Damjanović, Sanja Bajčetić, Snežana Pešić i Radomir Naumović

Pregledni članci

- 21 **Hemoragijski sindrom kao posledica interakcije varfarina i metronidazola**
Katarina Stefanović, Ivana Baralić, Branka Arsenović i Ivana Eraković
 - 25 **Retka okularna Myasthenia Gravis**
Miljanka Vuksanović
-



DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE (FRONTAL VIEW)
KLINIKA ZA INTERNE BOLESTI (FRONTALNI POGLED)



Contents

Original Articles

- 1 **Evaluation of peritoneal dialysis use in elderly**
Vojin Dragović, Jelena Bjedov, Ana Bulatović, Vesna Radović Maslarević, Radomir Naumović and Tatjana Damjanović
- 6 **Therapeutic Plasma Exchange in Hematologic Diseases - Single Center Experience**
Miloš Mitrović, Marija Čakarević, Zoran Milojević, Katarina Marković, Dušica Davidović, Aleksandar Janković, Tatjana Damjanović and Nada Dimković
- 11 **Identification of clinically significant drug-drug interactions in geriatric patients in University Medical Center "Zvezdara"**
Ivana Baralić, Branka Arsenović and Katarina Stefanović
- 18 **Single centre experience with Covid-19 in hemodialysis unit: many questions a few answers during the first wave of pandemic**
Aleksandar Janković, Jovana Bogičević, Jovan Popović, Verica Todorov Sakić, Petar Đurić, Tatjana Damjanović, Sanja Bajčetić, Snežana Pešić and Radomir Naumović

Case Reports

- 21 **Hemorrhagic syndrome as a consequence of warfarin and metronidazole interaction**
Katarina Stefanović, Ivana Baralić, Branka Arsenović and Ivana Eraković
 - 25 **Rare ocular Myasthenia Gravis**
Miljanka Vuksanović
-



DEPARTMENT OF SURGERY – NIKOLA SPASIĆ FOUNDATION AND POLYCLINIC (BELOW)
HIRURŠKA KLINIKA – ZADUŽBINA NIKOLE SPASIĆA I POLIKLINIKA (DOLE)

Primena peritoneumske dijalize kod bolesnika starijeg životnog doba

Evaluation of peritoneal dialysis use in elderly

Vojin Dragović,¹ Jelena Bjedov,^{1,2} Ana Bulatović,^{1,2} Vesna Radović Maslarević,² Radomir Naumović,^{1,2} Tatjana Damjanović^{1,2}

Tokom poslednjih decenija starosna granica bolesnika koji razvijaju terminalni stadijum bubrežne slabosti pomerila se ka starijem životnom dobu. U Srbiji se trenutno na dijalizi nalazi 4589 bolesnika prosečne starosti 61 godinu. Veliki broj studija ukazuje na sličan ishod lečenja bolesnika na peritoneumskoj dijalizi i hemodijalizi, pa čak i da je ishod bolesnika koji prvo započnu peritoneumsku dijalizu bolji. Peritoneumska dijaliza nudi izvesne prednosti starijoj populaciji bolesnika.

Cilj ove studije je analiza ishoda lečenja bolesnika na peritoneumskoj dijalizi u zavisnosti od starosnog doba.

Materijal i metode: U studiju je uključeno 53 bolesnika koji su započeli peritoneumsku dijalizu u KBC Zvezdara u periodu od 2006. do 2015. godine. Podeljeni su u dve grupe: 16 bolesnika starijih od 65 godina (starija grupa), 37 mlađih od 65 godina (mlađa grupa) na početku lečenja. Analizirane su karakteristike bolesnika i komorbiditeti na početku peritoneumske dijalize, komplikacije u toku lečenja, potreba za asistencijom, preživljavanje bolesnika i preživljavanje metode.

Zabeležene su niže vrednosti albumina, triglicerida i holesterola u starijoj grupi bolesnika na početku lečenja. Nisu pronađene statistički značajne razlike između grupa po pitanju anemije i mineralno-koštanih poremećaja. Davies skor komorbiditeta na početku lečenja bio je veći u starijoj grupi, kao i učestalost kardiovaskularnih komplikacija u toku perioda praćenja. Nije bilo razlike između grupa u učestalosti komplikacija vezanih za metodu i preživljavanju metode, dok je ukupno preživljavanje bilo lošije u starijoj grupi.

Uprkos specifičnostima starije populacije koje utiču na njihovo kraće preživljavanje, peritoneumska dijaliza obezbeđuje adekvatno lečenje bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću u starijem životnom dobu.

Ključne reči: peritoneumska dijaliza, stariji, preživljavanje

During the past decades, the age limit of patients developing end-stage kidney disease has been moving towards the older range. Currently in Serbia there are 4589 patients on dialysis with a mean age of 61. A large number of studies suggest that the outcome of patients on peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD) is comparable, while some even show that the outcome of patients starting peritoneal dialysis initially is better. Peritoneal dialysis offers certain advantages to the elderly, without significantly affect mortality. Aim: To analyze patient outcomes on peritoneal dialysis in different age groups

53 patients starting PD in KBC Zvezdara between 2006. and 2015. were included in the study. They were divided into two groups: 16 patients older than 65 (the elderly group) and 37 younger than 65 (the younger group) at the time of initiating peritoneal dialysis. We analyzed patient characteristics, comorbidities at treatment initiation, complications, patient survival and treatment modality survival.

Cholesterol, albumin and triglyceride levels at the start of treatment were lower in the elderly group. There were no significant differences between groups in terms of anemia and bone and mineral disorders. Davis score was higher in the elderly group, as well as the rate of adverse cardiovascular events during the follow-up period. There were no differences in treatment modality survival and complications, but patient survival was shorter in the elderly group.

Although the specific characteristics of the elderly end-stage renal disease patient population affect morbidity and mortality, during treatment with peritoneal dialysis they do not affect the rate of complications. Therefore, peritoneal dialysis has its place in the treatment of these patients.

Key words: peritoneal dialysis, elderly, survival

UVOD

Napredak u medicini doveo je do produženog životnog veka i povećanja prosečne starosti bolesnika koji započinju aktivno lečenje terminalne bubrežne slabosti dijalizom. Međutim, primećeno je da manje starijih bolesnika bira peritoneumsku dijalizu (PD), iako su oni upravo najveća i najbrže rastuća dijalizna populaciona grupa.¹ U velikoj prospektivnoj multicentričnoj studiji u Holandiji od 64% bolesnika kojima je dat izbor, 48% se odlučilo za PD, dok u grupi starijoj od 70 samo 27% je

izabralo PD, što pokazuje da čak i u slučaju postojanja izbora stariji bolesnici znatno češće biraju hemodijalizu (HD).²

Prema izveštaju ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) iz 2018. godine, u Srbiji se na dijalizi nalazi 4589 bolesnika, od kojih 425 na peritoneumskoj dijalizi, što predstavlja 9,26%. Prosečna starost iznosi 61 godinu, pri čemu stariji od 65 godina čine 42% populacije na dijalizi. Od 1273 bolesnika u starosnoj grupi 65-74, 9% je na PD, dok od 675 u starosnoj grupi preko 75 godina 10% je na PD.³ Tokom proteklih 10 godina u Evropi, primena peritoneumske dijalize je ravnomerno opadala.⁴ Ovaj trend se zapaža i na globalnom nivou, s obzirom da nigde ne prelazi 15% i broj pacijenata na PD je niži u zemljama u

¹ Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu

² Kliničko odeljenje za nefrologiju i metaboličke poremećaje sa dijalizom "Prof.dr Vasilije Jovanović", KBC Zvezdara

razvoju nego u razvijenim zemljama.⁵ Najverovatniji razlog za manji broj bolesnika na PD u starijoj populaciji je veća prevalenca komorbiditeta, kao što su ograničena pokretljivost, depresija, narušene kognitivne i senzorne funkcije, kao i socijalna izolacija u starijoj populaciji.⁶ Kako bolesnici gotovo sve informacije o dijalizi dobijaju od svojih lekara, njihovo mišljenje ima dominantan uticaj na izbor modaliteta lečenja. Ovo se ogleda u velikoj varijabilnosti između pojedinačnih centara za dijalizu unutar jedne iste zemlje.⁷

PD je terapijski modalitet baziran na primeni u kućnim uslovima koji bi mogao pružiti brojne prednosti starijoj populaciji u odnosu na HD. U manjoj meri remeti svakodnevni život bolesnika i njegove porodice; bolesnici ne moraju da se transportuju do centra za dijalizu tri puta nedeljno, što za njih često predstavlja značajan diskomfor. Uz sve to, stariji bolesnici lošije podnose nagle promene hemodinamskog statusa, povezane sa HD. Čak je i mlađim bolesnicima potrebno barem šest sati da se oporave od standardne hemodijalizne sesije.^{8,9}

Većina studija ukazuje da je ishod lečenja bolesnika na PD i HD sličan,¹⁰ pa čak da je i bolji kod onih koji prvo započnu PD.¹¹ Važno je napomenuti da manji broj bolesnika na PD starijeg životnog doba, nije univerzalan u svetu. Na primer, u Francuskoj je prosečna starost bolesnika na PD 67 godina.¹² Takođe u Hong Kongu je PD metoda prvog izbora za sve bolesnike sa terminalnom bubrežnom slabošću.¹³ Stoga se postavlja pitanje: Da li je smanjena učestalost peritoneumske dijalize u starijoj populaciji opravdana?

Cilj ove studije je poređenje ishoda lečenja kod mlađih i starijih bolesnika koji započinju PD kao i utvrđivanje faktora koji mogu uticati na ovaj ishod.

MATERIJAL I METODE

U studiju su uključena 53 bolesnika, koji su započeli lečenje peritoneumskom dijalizom u KBC Zvezdara u periodu od 2006. do 2015. godine. Pre započinjanja PD, bolesnicima su detaljno objašnjeni modaliteti lečenja, nakon čega su se odlučivali o izboru. U slučajevima kada je procenjeno da bolesnik nije u stanju samostalno da izvodi lečenje, obučan je neki od članova porodice. Svaki od bolesnika je praćen u periodu od 48 meseci nakon započinjanja PD. U studiju nisu bili uključeni bolesnici koji su prethodno bili na hroničnom programu HD. Podeljeni su u dve grupe, na osnovu starosti na početku PD: 16 bolesnika je bilo starije od 65 godina (starija grupa), dok je 37 bolesnika bilo mlađe od 65 godina (mlađa grupa). Podaci su prikupljeni iz njihovih istorija bolesti. Analizirani su laboratorijski parametri na početku PD (hemoglobin, albumini, ukupni holesterol, trigliceridi, kalcijum, fosfor, parathormon (PTH)), vrednosti krvnog pritiska, zastupljenost bolesnika sa asistiranim izvođenjem. Komorbiditet pre započinjanja lečenja dijalizom je za svakog bolesnika računat skoriranjem preko *Davies comorbidity indeksa*.¹⁴ Praćene su komplikacije vezane za metodu lečenja, kardiovaskularni događaji u toku perioda

praćenja (infarkt miokarda (IM), cerebrovaskularni insult (CVI)), preživljavanje metode i opšte i kardiovaskularno preživljavanje bolesnika. U obradi i analizi prikupljenih podataka korišćene su sledeće metode: deskriptivna statistika i Hi kvadrat test.

Zbog male veličine jednog uzorka i većeg broja promenljivih za poređenje medijana je korišćen Mudov medijana test. Za analizu preživljavanja upotrebljena je Kaplan-Meier analiza i Cox proporcionalni model.

REZULTATI

U tabeli 1 su prikazane karakteristike bolesnika na početku PD u starijoj i mlađoj grupi. Bolesnici se nisu razlikovali po polu, zastupljenosti dijabetesa i vrednostima krvnog pritiska na početku lečenja (starija grupa n=16; 10 muškaraca, 6 žena; medijana starosti 71; diabetes mellitus 56.25%, vs. mlađa grupa (n=37; 20 muškaraca, 17 žena; medijana starosti 57; diabetes mellitus 40.54%). Nisu pronađene statistički značajne razlike u vrednostima hemoglobina, kalcijuma, fosfora i parathormona. Telesna masa u starijoj grupi na početku PD bila je manja (67.65kg vs. 76.5kg; p=0.045), kao i nivoi albumina (34.5g/L vs. 38g/L; p=0.038). Nivoi triglicerida (1.47mmol/L vs. 2.4mmol/L; p=0.001) i holesterola (4.15mmol/L vs. 5.5mmol/L; p=0.009) bili su viši u mlađoj grupi. *Davies* skor komorbiditeta bio je veći u starijoj grupi (medijana 2; 81.25% >1 vs. medijana 1; 40.54% >1; p=0.006). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti prelaženja na HD između grupa (18.75% u starijoj grupi; 18.91% u mlađoj; p=0.953). Takođe u starijoj grupi nije bila zabeležena veća zastupljenost bolesnika sa asistiranim izvođenjem dijalize (56.25% je samostalno izvodilo u starijoj, dok je 75.67% u mlađoj grupi; p= 0,157)

Tabela 1. Karakteristike pacijenata na početku PD

Parametar	Starija grupa(n=16)	Mlađa grupa(n=37)	p vrednost
Starost, godine	71 ± 5	57 ± 1	< 0.001
Pol, M/Ž	10/6	20/17	0.324
BMIa	25.3 ± 3.8	27.4 ± 3.7	0.068
Telesna masa, kg	67.6 ± 14.6	76.5 ± 12.6	0.045
DMB/%	9/56.25	15/40.54	0.292
Davis score >1, n/%	13/81	15/22	0.006
Albumini, g/l	34 ± 5	38 ± 5	0.038
Holesterol, mmol/l	4.1 ± 1.1	5.5 ± 1.3	0.009
Trigliceridi, mmol/l	1.5 ± 1.8	2.4 ± 1.6	0.001
Hemoglobin, g/dl	9.6 ± 0.7	9.7 ± 1.4	0.977
Kalcijum, mmol/l	2.1 ± 0.1	2.2 ± 0.2	0.654
Fosfati, mmol/l	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.4	0.160
PTH c ng/L	239 ± 188	334 ± 214	0.419
Asistirano izvođenje PD, n/%	7/43.7	9/24.3	0.157
HD transfer, n/%	3/18.7	7/18.9	0.953
MAP d	99 ± 13	103 ± 12	0.419

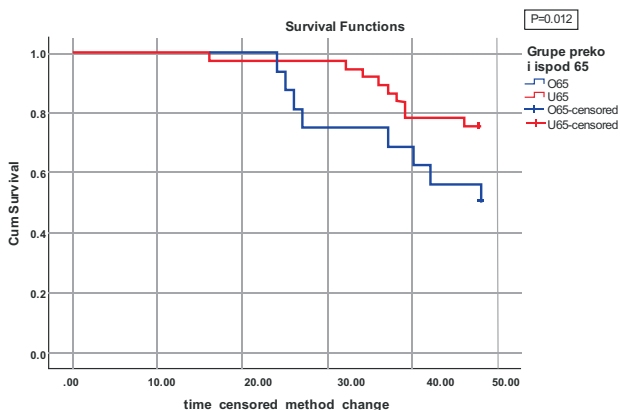
a. Body mass index/indeks telesne mase; b. Diabetes mellitus; c. Parathormon; d. Mean arterial pressure-srednji arterijski pritisak

Tabela 2. Komplikacije peritoneumske dijalize

Komplikacije	Starija grupa (n=16)	Mlađa grupa (n=37)	p vrednost
Malpozicija katetera, n/%	1/6.25	8/21.62	0.171
Curenje dijalizata, n/%	1/6.25	3/8.12	0.743
Hernije, n/%	2/12.5	2/5.4	0.369
Tunel infekcija, n/%	1/6.25	8/21.62	0.171
Infekcija izlaznog mesta, n/%	12/75	26/70	0.726
Peritonitis, n/%	6/37	20/54	0.268
Kardiovaskularni događaji, n/%	10/62	9/24	0.008

a. nefatalni cerebrovaskularni insult, nefatalni infarkt miokarda i kardiovaskularna smrt

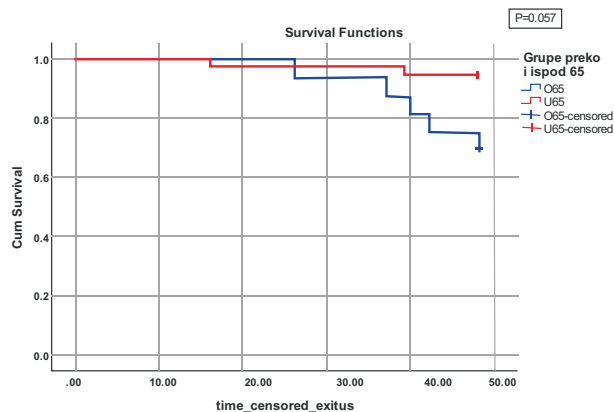
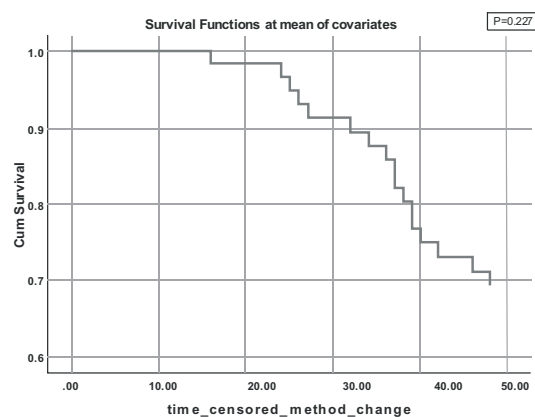
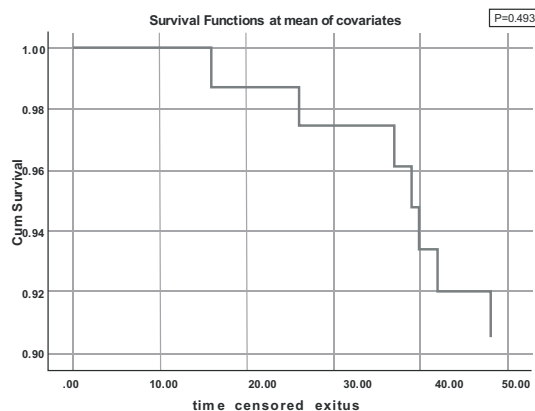
Kada su u pitanju komplikacije vezane za metodu, nije zapažena statistički značajna razlika između grupa (tabela 2). Međutim, zabeležena je veća učestalost kardiovaskularnih događaja u starijoj grupi (62.5% bolesnika u starijoj grupi je imalo neki kardiovaskularni događaj, naspram 34.32% u mlađoj grupi; $p=0,008$). Ukupno preživljavanje bilo je lošije u starijoj grupi (prosečno 45.063 meseci) u poređenju sa mlađom grupom (46.892 meseci; $p=0,012$). Jednogodišnje preživljavanje bilo je 100% u obe grupe, dok je dvogodišnje bilo 90% u starijoj grupi, a 95% u mlađoj (slika 1). Preživljavanje metode

**Slika 1.** Kaplan-Meier analiza preživljavanja bolesnika

nije se statistički značajno razlikovalo ($p=0,057$) između starije grupe (prosečno 40.813 meseci) i mlade (44.892 meseca) (slika 2). Cox model proporcionalnih hazarda sa Wald eliminacijom je pokazao da nijedna kombinacija promenljivih nije statistički značajno povezana sa smanjenim ukupnim preživljavanjem ili preživljavanjem metode u starijoj grupi (slike 3 i 4).

DISKUSIJA

Iako većina bolesnika ima komorbidna stanja koja ometaju samostalno izvođenje dijalize, poput oštećenja vida i smanjene fizičke i mentalne aktivnosti, osobe starijeg životnog doba mogu uspešno sprovoditi PD ako imaju visok nivo porodične podrške. U prikazanoj studiji nije bilo razlike između grupa u broju bolesnika koji

**Slika 2.** Kaplan-Meier analiza preživljavanja metode**Slika 3.** Cox proporcionalni model preživljavanja bolesnika**Slika 4.** Cox proporcionalni model preživljavanja metode

samostalno izvode dijalizu, ali je značajan podatak da iako više od polovine starijih bolesnika samostalno izvode dijalizu to nema uticaja na pojavu komplikacija same metode. Međutim, u starijoj grupi je zabeležena statistički značajno veća učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja. Ovo možemo objasniti činjenicom da sama hronična bubrežna bolest predstavlja bitan faktor rizika za kardiovaskularnu bolest, a kao posledica udruženosti sa starijim životnim dobom dovodi do veće učestalosti neželjenih kardiovaskularnih događaja. Sa druge strane,

Tabela 3. Prethodni radovi koji su analizirali preživljavanje bolesnika.

Prvi autor, godina, zemlja	Starost, godine	n	Trajanje PD i promena modaliteta	Preživljavanje
Oliver, ¹⁵ 2007, Kanada	Mediana 76	30	40% godišnje promenilo modalitet	Smrt: 12% godišnje
Franco, ¹⁶ 2012, Brazil	Mediana 72	30	-	Jednogodišnje: 60% Dvogodišnje: 23.3%
Xu, ¹⁷ 2012, Kina	Prosek 67	122	Prosek 75.2 meseca	Jednogodišnje: 93% Dvogodišnje: 70%
Castrale, ¹⁸ 2010, Francuska	Prosek 81	1319	18.8% promenilo modalitet	Jednogodišnje: 80% Dvogodišnje: 55%
Lobbedez, ¹⁹ 2012, Francuska	Prosek 78	5286	Jednogodišnje: 90.5% Dvogodišnje: 85%	Jednogodišnje: 75.7% Dvogodišnje: 60.2%
Nakamoto, ²⁰ 2018, Japan	Prosek 78	19	5.5% promenilo modalitet	Jednogodišnje: 89% Petogodišnje: 39,1%

svaki stariji bolesnik nije idealan kandidat za PD i treba imati na umu individualni pristup svakom bolesniku.

Očekivano je da će određeni broj starijih bolesnika preći na HD, prema literaturi i do 35%.²¹ U našoj studiji su tri bolesnika (18,75%) u starijoj grupi prešla na HD i to dva zbog hipervolemije, a kod jednog bolesnika razlog je bio psihički status. Međutim, u prikazanoj studiji nije bilo razlike u učestalosti prelaska na HD u odnosu na mlađe bolesnike.

Sa aspekta preživljavanja starijih bolesnika na PD, mnoge studije (tabela 3) su pokazale dobre ishode u toku prve i druge godine. Međutim, sa vremenom, pogotovo nakon druge godine, preživljavanje opada i očekivani životni vek je manji u starijoj grupi. Iako je u prikazanoj studiji preživljavanje koje je praćeno 4 godine, takođe bilo kraće u starijoj grupi za približno dva meseca, ova razlika nije dosegla statističku značajnost. Preživljavanje metode nije se statistički značajno razlikovalo u odnosu na mlađu grupu. Odlično preživljavanje u prikazanoj studiji, u poređenju sa studijama koje su takođe imale mali broj bolesnika, može se potencijalno objasniti razlikama u komorbiditetima bolesnika između studija. Na primer, u studiji iz Brazila,¹⁸ *Davies score* bio je veći od dva kod 73% bolesnika dok je u prikazanoj studiji bio veći od dva kod samo 25% bolesnika. Sa druge strane, lošije preživljavanje u starijoj grupi možemo potencijalno pripisati faktorima koji nisu sam izbor modaliteta lečenja, npr. komorbiditetima prisutnim na početku PD, malnutriciji i većoj učestalosti kardiovaskularnih događaja. Pacijenti mlađe grupe na početku PD imali su značajno više nivoe triglicerida i holesterola, najverovatnije zbog veće telesne mase na početku lečenja. U studiji nije pronađena potpora za lošije preživljavanje na PD usled lošijeg lipidnog statusa. Prikazana studija ima ograničenja. Pre svega uzorak je mali i neizbalansiran.

Međutim, verujemo da bi opravdala izradu veće studije koja bi poredila ishode starijih bolesnika na PD sa mlađim, kao i poređenje starijih bolesnika na PD sa onima na HD.

U zaključku, uprkos specifičnostima starije populacije koje utiču na njihovo kraće preživljavanje, peritoneumska dijaliza obezbeđuje adekvatno lečenje bolesnika sa

terminalnom bubrežnom slabošću u starijem životnom dobu.

LITERATURA

1. Brown EA. *Peritoneal dialysis for older people: overcoming the barriers*. *Kidney Int.* 2008; 73 (108): 68–71.
2. Jager KJ, Korevaar JC, Dekker FW, Krediet RT, Boeschoten EW. *The effect of contraindications and patient preference on dialysis modality selection in ESRD patients in the Netherlands*. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43 (5): 891–899.
3. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2018. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands; 2020.
4. Van Biesen W, Veys N, Lameire N, Vanholder R. *Why less success of the peritoneal dialysis programmes in Europe*. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23 (5): 1478–1481.
5. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. *Global trends in rates of peritoneal dialysis*. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (3): 533–544.
6. Abdel-Kader K, Unhur ML, Weisbord SD. *Symptom burden, depression, and quality of life in chronic and end-stage kidney disease*. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 4 (6): 1057–1064.
7. UK Renal Registry. *UK Renal Registry 21st Annual Report – data to 31/12/2017*. Bristol, UK; 2019.
8. Brown EA, Johansson L, Farrington K, Gallagher H, Sensky T, Gordon F et al. *Broadening Options for Long-term Dialysis in the Elderly (BOLDE): differences in quality of life on peritoneal dialysis compared to haemodialysis for older patients*. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (11): 3755–63.
9. Lindsay RM, Heidenheim PA, Nesrallah G, Garg AX, Suri R. *Daily Hemodialysis Study Group London Health Sciences Centre. Minutes to recovery after a hemodialysis session: a simple health-related quality of life question that is reliable, valid, and sensitive to change*. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1 (5): 952–959.
10. Gokal R, Figueras M, Ollé A, Rovira J, Badia X. *Outcomes in peritoneal dialysis and haemodialysis—a comparative assessment of survival and quality of life*. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14 (6): 24–30.
11. Heaf JG, Lokkegaard H, Madsen M. *Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis*. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 112–117.
12. Verger C, Fabre E, Veniez G, Padernoz MC. *Synthetic 2018 data report of the French Language Peritoneal Dialysis and Home Hemodialysis Registry (RDPLF)*. 2019; 2 (1): 1–10.
13. Li PKT, Szeto CC. *Success of the peritoneal dialysis programme in Hong Kong*. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23 (5): 1475–1478.
14. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. *Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival*. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 (6): 1085–92.

15. Oliver MJ, Quinn RR, Richardson EP, Kiss AJ, Lamping DL, Manns BJ. *Home care assistance and the utilization of peritoneal dialysis*. *Kidney Int*. 2007; 71 (7): 673–678.

16. Franco MR, Fernandes N, Ribeiro CA, Qureshi AR, Divino-Filho JC, da Glória Lima M. *Brazilian experience in assisted automated peritoneal dialysis: a reliable and effective home care approach*. *Perit Dial Int*. 2013; 33 (3): 252–258.

17. Xu R, Zhuo M, Yang Z, Dong J. *Experiences with assisted peritoneal dialysis in China*. *Perit Dial Int*. 2012; 32 (1): 94–101.

18. Castrale C, Evans D, Verger C, Fabre E, Aguilera D, Ryckelynck JP, et al. *Peritoneal dialysis in elderly patients: report from the French Peritoneal Dialysis Registry*. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25 (1): 255–262.

19. Lobbedez T, Verger C, Ryckelynck JP, Fabre E, Evans D. *Is assisted peritoneal dialysis associated with technique survival when competing events are considered?* *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7 (4): 612–618.

20. Nakamoto H, Nitta K, Tsuchiya K, Okada H, Hasegawa H. *Recent Advances in Dialysis Therapy in Japan*. *Contrib Nephrol*. 2018; 196: 141–147.

21. Chaudhary K. *Peritoneal dialysis drop-out: causes and prevention strategies*. *Int J Nephrol*. 2011; 2011: 434-608

Autor za korespondenciju:

Tatjana Damjanović, damjanovictatjana1@gmail.com



Therapeutic Plasma Exchange in Hematologic Diseases - Single Center Experience

Terapijska izmena plazme u hematološkim bolestima - iskustvo našeg Centra

Miloš Mitrović,¹ Marija Čakarević,² Zoran Milojević,² Katarina Marković,² Dušica Davidović,² Aleksandar Janković,³ Tatjana Damjanović,³ Nada Dimković⁴

Therapeutic plasma exchange (TPE) or plasmapheresis, is often used as complementary therapeutic modality in treatment of several hematologic diseases. The aim of this article is to present our 3-year-experience with TPE as supporting method in treatment of hematologic disorders.

A total of 11 patients with evidence of different hematologic disease, underwent 42 TPE procedures. The TPE was performed to remove an estimated volume of approximately 1-1.5 times the patient's plasma. We mostly used 5% albumin solution and fresh frozen plasma half-and-half combination as a replacement fluid. In order to provide vascular access, all patients underwent left femoral vein catheterization. TPE procedures were performed bedside, using multiFiltrate Ci-Ca® Therapy System with plasmaFlux® (Fresenius Medical Care, Germany) membranes. Procedures were performed with blood flow rate of 45±12 ml/min. Mean duration of procedures was 126±32 min.

Eleven patients (mean age 46.3±11.2, 7 (63%) women) were treated. All patients had multiple procedures, two (19%) of them received 2 TPE procedures, 4 (36%) had 3, 4 (36%) underwent 4, and one patient (9%) had 10 TPE procedures. Indications for TPE were: thrombotic thrombocytopenic purpura in 4 patients (36%), Multiple myeloma cast nephropathy in 4 (36%), acute liver failure with cholestasis in Non-Hodgkin Lymphoma in 2 (19%), and HELLP syndrome in one patient (9%). Adverse events were recorded in 3 of 11 (27.3%) treated patients and were mostly mild.

TPE proved itself as safe and effective procedure in broad spectrum of hematologic indications. It can be therapeutic choice and improve survival in patients with Multiple myeloma, TTP, HELLP syndrome and cholestasis in hematologic malignancies.

Key words: therapeutic plasma exchange, thrombotic thrombocytopenic purpura, Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, HELLP

Terapijska izmena plazme ili plazmafereza, ima značajno mesto u lečenju različitih hematoloških stanja. Cilj ovog rada je da prikaže naše trogodišnje iskustvo sa primenom plazmafereze u ovim indikacijama.

U periodu od tri godine obavljeno je ukupno 42 terapijske izmene plazme kod 11 bolesnika sa različitim hematološkim stanjima. Tokom procedura učinjena je terapijska izmena oko 100-150% ukupnog volumena plazme bolesnika, u zavisnosti od indikacija. Uglavnom je zamena polovine ukupnog volumena činjena 5%-nim rastvorom humanih albumina, a druga polovina sveže zamrznutom plazmom. Kateterizacijom leve femoralne vene obezbeđivan je vaskularni pristup za obavljanje plazmafereze. Procedure su obavljane uz postelju bolesnika uz korišćenje multiFiltrate Ci-Ca® Therapy System-a u kombinaciji sa plasmaFlux® membranama (Fresenius Medical Care, Nemačka).

Jedanaest bolesnika (prosečne starosti 46.3±11.2 godina, od čega 7 (63%) žena) podvrgnuto je tretmanu. Svi bolesnici imali su ponovljene tretmane, od čega je dvoje (19%) imalo dva, četiri (36%) tri, četiri (36%) četiri, a jedan bolesnik (9%) deset terapijskih izmena plazme. Indikacije za procedure bile su trombotička trombocitopenična purpura (TTP) kod četiri bolesnika (36%), mijelomska nefropatija kod još četvoro (36%), akutno zatajenje jetrene funkcije kod dvoje bolesnika sa Non-Hodgkin limfomom (19%) i HELLP sindrom kod jedne bolesnice (9%). Neželjeni događaji zabeleženi su kod troje bolesnika (27%) i bili su po karakteru blagi.

Terapijska izmena plazme se pokazala bezbednom i efikasnom metodom u širokom spektru hematoloških indikacija, a na nju kao metodu podrške se naročito ozbiljno može računati kod bolesnika sa TTP-om, mijelomskom nefropatijom, HELLP sindromom i holestatskom lezijom jetre kod bolesnika sa hematološkim malignitetima.

Ključne reči: terapijska izmena plazme, trombotička trombocitopenična purpura, Multipli Mijelom, Non-Hodgkin limfom, HELLP sindrom

BACKGROUND

Therapeutic plasma exchange (TPE) or plasmapheresis, is often used as complementary therapeutic modality in treatment of several hematologic diseases.¹ During this form of therapeutic apheresis, the blood of a patient is

passed through a medical device, which separates out plasma from blood cells.² The filtering of plasma can be accomplished by centrifugation or the use of semipermeable membranes. The plasma is removed and exchanged with a replacement solution - 5% albumin solution and/or fresh frozen plasma.³ By doing so, we selectively remove the undesired macromolecules, such as antibodies, lipoproteins and toxins from organism.² At present, there is broad spectrum of indications for TPE. The American Society for Apheresis (ASFA) periodically summarizes and grades indications for therapeutic apheresis methods, including TPE.⁴ There are many hema-

¹ Kliničko odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju, KBC Zvezdara

² Kliničko odeljenje za hematologiju i onkologiju

³ Kliničko odeljenje za nefrologiju i poremećaje metabolizma sa dijalizom "Prof. dr Vasilije Jovanović", KBC Zvezdara

⁴ Srpsko lekarsko društvo, Akademija medicinskih nauka

tologic disorders in which TPE is highly recommended and successfully used, such as multiple myeloma, thrombotic thrombocytopenic purpura, HELLP, pure red cell aplasia, snake bite and many more.

The aim of this article is to present our 3-year-experience with therapeutic plasma exchange as supporting method in treatment of hematologic disorders.

METHOD

Patients

From January 2017th to December 2019th, a total of 11 patients with evidence of hematologic disease, underwent 42 TPE procedures. From 11 treated patients of mean age 46.3±11.2, 7 (63%) were women, and 4 (37%) were men. All patients had multiple procedures, two (19%) of them received 2 TPE procedures, 4 (36%) had 3, 4 (36%) underwent 4, and one patient (9%) had 10 TPE procedures. TPE procedures were performed for four different indications: 4 (36%) patients underwent TPE for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), 4 (36%) patients for cast nephropathy in Multiple Myeloma, 2 (19%) for acute liver failure with cholestasis in Non-Hodgkin Lymphoma, and one (9%) for HELLP syndrome. Following ASFA criteria, 4 (36%) of our patients, had category I indication and 6 (55%) of them category III indication for TPE.⁴ By ASFA, HELLP isn't categorized as indication for TPE, but modern literature shows positive results with this treatment option.^{4,5}

Plasma exchange procedure

All procedures were performed after informed consent was obtained, following ASFA guidelines.⁴ The TPE was performed to remove an estimated volume of approximately 1-1.5 times the patient's plasma. Patient's total plasma volume was calculated by formula – plasma volume (in liters) = 0.065 x weight (in kg) x (1-hematocrit).³ We mostly used 5% albumin solution and fresh frozen plasma half-and-half combination as a replacement fluid. In cases of thrombotic thrombocytopenic purpura, whole plasma volume was replaced with fresh frozen plasma to reconstitute the level of ADAMTS13. Mean volume of substituted blood plasma was 3257±542 ml. Central venous access was necessary for all TPE procedures. Therefore, all patients underwent left femoral vein catheterization, with 12 French double lumen central venous catheter (CVC), at least 12 hours before planned TPE. Procedures were performed bedside, using multiFiltrate Ci-Ca® Therapy System (Fresenius Medical Care, Germany) with plasma-Flux® membranes (Fresenius Medical Care, Germany). Heparin was the main form of anticoagulation during procedure. Procedures were performed with blood flow rate of 45±12 ml/min. Mean duration of procedures was 126±32 min. Laboratory studies, including complete blood cell count, electrolytes, levels of blood immuno-

globulins, albumin, and hemostasis, were closely monitored before and after every procedure. All adverse events were staged as follows (grade I-mild, grade II-moderate, grade III- severe, grade IV- life-threatening, grade V-death), and recorded.

RESULTS

Results of TPA in patients with TTP

The TTP diagnosis was made by combination of thrombocytopenia (<150.000/μL) and microangiopathic hemolytic anemia (peripheral blood smear schizocytes ratio >2%, reticulocytes ratio >1%, high indirect bilirubin >2 mg/L and lactate dehydrogenase serum- LDH levels >250 IU/L), with or without fever (38^o C), signs of renal failure (creatinine >1.2 mg/dl) or neurologic deficit. All four patients with previous diagnosis of TTP that underwent TPE, accomplished complete remission, with disappearance of all symptoms and normalization of LDH levels and platelet count. In order to achieve rapid immunosuppression, all TTP patients were additionally treated with methylprednisolone 1-2mg/kg/day, that was administered after first TPE procedure and afterwards slowly tapered. Four TPE was median number of procedures, that patients with TTP underwent, but one patient with TTP needed 10 procedures in order to normalize number of platelets. Median time to complete remission was 7 days. One patient with TTP, relapsed 6 months after initial TPE, after an upper respiratory infection. After a treatment with oral prednisolone (1mg/kg/day), normalization of platelet count was observed.

Results of TPA in patients with multiple myeloma cast nephropathy

Four patients diagnosed with Multiple myeloma (bone marrow plasmocytes over 15% of the cells and presence of monoclonal paraprotein in serum or urine) were treated for hyperviscosity symptoms (headache, vertigo or epistaxis) with acute renal failure (creatinine >1.2 mg/dl). We initiated TPE treatment after decrease of glomerular filtration rate under 30 ml/min, or when the immunoglobulin level had reached 50g/L for IgG, or 40g/L for IgM Multiple myeloma, as determined by serum protein electrophoresis with immunofixation. TPE procedures were started before there was a need for renal replacement therapy. Concomitantly, patients were treated with high doses of dexamethasone. After the discontinuation of TPE treatment, VD chemotherapeutic protocol, including Bortezomib and Dexamethasone, was initiated according to protocol.⁶ We performed TPE procedures, until we reached the 50% decrease of monoclonal immunoglobulins. Three months after procedure, two out of four patients remained dialysis independent with glomerular filtration rate over 15ml/min, while two patients experienced further deterioration of renal function, became oliguric and dialysis de-

pendent. Failure to preserve renal function proved as negative predictive factor, as two patients that became dialysis dependent, deceased of cardiovascular reasons during the two-year follow-up. The other two patients are still regularly followed-up and renal replacement therapy independent at present.

Results of TPA in patients with non-Hodgkin lymphoma

Two patients were treated for acute liver failure with cholestasis in Non-Hodgkin lymphoma. Both patients had jaundice as initial presentation of the disease, but did not have the signs of cholangitis. Imaging techniques revealed presence of enlarged peripancreatic lymph nodes with biliary obstruction. In both patients laboratory exams showed not only hyperbilirubinemia, but also signs of liver failure, elevated liver enzymes, decreased serum al-

(Methyldopa 250 mg on 8 hours), and the treatment with antenatal corticosteroids for fetal maturity (Dexamethason 10mg/12 hours) was started. Decrease in platelet number ($43 \times 10^9/L$) was observed. Echo-sonography showed signs of placental abruption, so the pregnancy was immediately terminated with Cesarean Section. The pregnancy resulted in single fetal death, while the other twin was healthy. Mother developed fever ($38^\circ C$) and further decrease in platelet count ($23 \times 10^9/L$). Elevation of liver enzymes (Aspartate aminotransferase 84 IU/L, Alanine aminotransferase 76 IU/L, Lactate dehydrogenase 1434 IU/L), and presence of schizocytes in peripheral blood smear were recorded in standard laboratory examination. TPE procedures alongside corticosteroid (Dexamethason 10 mg/12h) and antibiotic (Ceftriaxone and Gentamicin) treatment were initiated, and after three TPE, the laboratory examinations normalized, and patient was discharged (table 1).

Table 1. Data about patients who underwent total plasma exchange

Indication	No of patients	No of TPA procedures	Relevant analyses	Before TPE	After TPE	Outcome
TTP	4	2,3,4,10	Hemoglobin, mg/dl Platelet, μl LDH, U/l	8.9 38.3 1895	11.0 155.3 645	All recovered
MM	4	2,4,4,4	Creatinine, $\mu mol/L$ Protein, g/dl	212 10.1	115 7.2	Two patients remained dialysis dependent
Cholestasis in NHL	2	3,3	T.bilirubin, mg/dl Creatinine, mg/dl	38.5 1.5	12.5 1.1	Complete remission in one, partial remission in other patient
HELLP	1	3	T.bilirubin, mg/dl Creatinine, $\mu mol/L$ Hemoglobin, mg/dl Platelet μl LDH, U/l	12 97 10.3 23 1434	3 79 9.9 114 460	Recovered

bumin and prolonged prothrombin time (total bilirubin $>20 mg/dL$, albumin $<2.8 g/dL$, INR >1.7). The diagnosis of the Non-Hodgkin lymphoma was confirmed by biopsy of enlarged peripheral lymph nodes that were discovered during physical examination. Significant decrease in total and direct bilirubin and transaminase level were recorded after three TPE procedures in both patients, which allowed starting CHOP chemotherapeutic protocol with tapered doses of Vincristine and Doxorubicin.⁷ This led to biliary decompression and resolution of jaundice within 10 and 13 days after treatment induction. In both patients treatment was continued with R-CHOP protocol, which induced complete remission of the disease in one, and partial remission in other patient.

Results of TPA in patient with HELLP syndrome

Three TPE procedures were performed in a single patient with HELLP syndrome. A 32-year-old woman with 30 week twin pregnancy, initially presented as preeclampsia. Her blood pressure was strictly controlled

Adverse events were recorded in 3 of 11 (27.3%) treated patients. One patient had more than one adverse event. Adverse events were mild, and included nausea (2 patients) and post-procedural hypotension (1 patient). One patient experienced a potential life-threatening adverse event, CVC exit-site bleeding, but it was minor and resolved after prolonged compression on CVC exit-site.

DISCUSSION

There is more than thirty years of experience with TPE procedures as treatment option for many hematological diseases in the world, but there are no published reports in our country concerning this subject.^{1,2} Locally, TPE is still considered as important treatment, but not in a field of hematology.⁶⁻⁸ This single center experience is showing promising results.

Following the similar trends in the world, TTP was the most common indication for TPE.⁹⁻¹³ In all our cases, the diagnosis of TTP was confirmed by thrombocytopenia with microangiopathic hemolytic anemia accompanied by

at least one of the following symptoms- fever, neurologic disorder, hepatic or renal failure. We did not have the possibility to follow-up levels of ADAMTS13 before and after TPE. As soon as diagnosis was made, all our patients underwent TPE. Although there is no consensus concerning additional treatment in patients with TTP, hematologists decided to treat patients with Prednisolone in dosage of 1mg/kg, that was slowly tapered after reaching remission. We believe that this regimen have a good result. Similar experience with the same therapeutic regimen was presented in studies of De la Rubia (11 patients) and Yang (13 patients). On the other hand, Gurkan in his study that included 29 TTP patients, compared group of patients treated with TPE and corticosteroids and TPE treatment option versus TPE alone.¹¹⁻¹³ As we mentioned, all four of our patients achieved complete remission, and only one patient relapsed, 6 months after initial presentation, and that results are comparable to other widely published results.⁹⁻¹³

Cast nephropathy was the main indication for TPE treatment in our Multiple myeloma (MM) patients. According to current reports it occurs in about 41 % of MM patients.^{14,15} In modern literature there is no consensus about the importance of TPE in MM with cast nephropathy. Although the difference in 1-year and 5-year survival between TPE treated and TPE-free group of patients is not significant, lower percentage of TPE treated patients were dialysis dependent and had better quality of life.¹⁶⁻¹⁸ Our finding is in agreement with the most of the studies showed two most important negative predictors for MM patient survival, the incapability of TPE procedures to decrease the level of serum free light chains or immunoglobulins for at least 50%, and the failure to achieve renal recovery (glomerular filtration rate over 30 ml/min).^{17,18} As mentioned, two of our patients that remained on renal replacement therapy died during follow-up.

Two of our patients received TPE treatment for cholestatic liver injury, and detailed analysis confirmed non-Hodgkin lymphoma as the underlying cause. Development of jaundice in lymphoma patients isn't uncommon as current reports show it's incidence of 3-10%.¹⁹ Some autopsy studies even report frequency of intrahepatic cholestasis in up to 70% lymphoma patients.¹⁹ Hepatitis is important feature of cholestasis.²⁰ Liver Kupfer cells mediate inflammation through increased proinflammatory cytokine production as a response to intrahepatic cholestasis. Inflammation recruits neutrophils that have the major role in hepatocyte destruction, by phagocytosis and increased production of reactive oxygen species.²⁰ Prolonged cholestasis and hepatocyte necrosis can lead to liver failure. Decreased hepatic capacity to synthesise coagulations factors, complement, lipoproteins, and clear intestinal bacterial pathogens and inflammatory cytokines can lead to multiorgan failure.²¹ In the state of cholestasis, bile-acid nephropathy is not rare.²¹⁻²³ On the other hand, combined liver and renal failure increase the chance of chemotherapeutic toxicity, and limit our treatment options.^{22,23} Therefore, the main strategy in such condition is

to preserve functional capacity of liver and ameliorate liver injury. TPE allows this by enabling elimination of bile acids, attenuation of inflammatory response and replacement of liver derived proteins by plasma and albumin infusion. Positive effects of TPE in all-cause acute liver failure was shown by numerous published studies. While the studies of Ye and Mao showed significant decrease of uremia and inflammatory cytokines, the study of Lou showed significant increase of CD4+ T lymphocyte subsets in TPE treated acute-on-chronic liver failure patients, finding which correlates with better survival.²⁴⁻²⁶ The large randomized study of Larsen et al showed significantly lower Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score and better survival in TPE treated patients with acute liver failure compared to control group.²³ The main advantage of TPE that we observed in our example, is that plasma exchange provided us time-window and opportunity to start chemotherapeutic protocol, which induced remission of the disease.

HELLP syndrome, first described in 1982 by Weinstein, is a multiorgan disorder with high maternal and fetal mortality.^{27,28} Thrombocytopenia is the main finding of HELLP syndrome and is used for classification of disease severity and prognosis. It is often accompanied by hemolysis, liver and renal failure.²⁹ Question of definitive HELLP treatment remains controversial. There are no prospective studies regarding role of TPE in HELLP syndrome. Most of the published studies concerning the matter are case reports. The largest case series of Eser, presented positive experience with this treatment method in 29 patients, especially in postpartum HELLP syndrome in patients with multiorgan failure, possibly due to decrease of platelet activation, restitution of coagulation cascade and support of liver and renal function.⁵ Positive experience with TPA in HELLP syndrome that was observed in our study gives promising attitude toward TPA in, at least, selected group of patients.

In our study 27% of patients experienced adverse events, that were mostly mild. This result is comparable to up-to-date published reports (3-30%).^{1,30-33}

CONCLUSION

This single-center experience gives us promising result about the use of TPA in patients with different hematological diseases. The role of the TPA procedure is difficult to analyze by itself, but only in conjunction with other therapeutic protocols and supportive therapy. We believe that TPA allowed a time interval for the application of a specific therapy which led to a positive outcome of the patients.

LITERATURE

1. Ward DM. *Conventional apheresis therapies: a review.* J ClinApher 2011; 26:230-8.
2. Erkurt MA, Kuku I, Kaya E, Ozgen U, Berber I, Koroglu M et al. *Therapeutic plasma-exchange in hematologic disease: Results from a single center in Eastern Anatolia.* TransfusApherSci 2013; 48:335-9.

3. Kaplan AA. *A simple and accurate method for prescribing plasma exchange*. ASAIO Trans 1990; 36:M597-9.
4. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, Balogun R, Connelly-Smith L, Delaney M et al. *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue*. J ClinApher 2016; 31:149-62.
5. Eser B, Guven M, Unal A, Coskun R, Altuntas F, Sungur M et al. *The Role of Plasma Exchange in HELLP Syndrome*. ClinAppl Thrombosis/Hemostasis 2005; 11:211-7.
6. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. *Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents*. N Engl J Med 1984; 310:1353-58.
7. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M et al. *Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: A European perspective*. Oncologist 2010; 15:6-25.
8. Ostojic P, Jeremic IR. *Managing refractory cryoglobulinemic vasculitis: challenges and solutions*. J Inflamm Res 2017; 10:49-54.
9. Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, Đurić V, Zaletel I, Stevanović D et al. *Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options*. NeurolTher 2016; 5:131-143.
10. Bogdanović R, Nikolić V, Pasić S, Dimitrijević J, Lipkowska-Marković J, Erić-Marinković J et al. *Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center*. PediatrNephrol 2004; 19:36-44.
11. Korkmaz S, Keklik M, Sivgin S, Yildirim R, Tombak A, Kaya ME et al. *Therapeutic plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: A retrospective multicenter study*. TransfusApherSci 2013; 48:353-8.
12. Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, Kocyigit I, Cikim K, Sari I et al. *Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective multicenter study*. TransfusApherSci 2007; 36:57-67.
13. De la Rubia J, Lopez A, Arriaga F, Cid A, Vicente A, Marty M et al. *Response to plasma exchange and steroids as combined therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura*. ActaHaematol 1999; 102:12-6.
14. Yang CW, Chen YC, Dunn P, Chang MY, Fang JT, Huang CC. *Thrombotic thrombocytopenic purpura: initial treatment with plasma exchange plus steroids and immunosuppressive agents for relapsing cases*. Renal Fail 2003; 25:21-30.
15. Gurkan E, Baslamisli F, Guven B, Kilic NB, Unsal C, Karakoc E. *Thrombotic thrombocytopenic purpura in southern Turkey: a single center experience of 29 cases*. Clin Lab Haematol 2005; 27:121-5.
16. Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M. *Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: A systematic review*. HemodialInt 2010; 14:355-63.
17. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton D, Barrett B et al. *Canadian Apheresis Group: Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial*. Ann Intern Med 2005; 143:777-84.
18. Pozzi C, Pasquali S, Donini U, Casanova S, Banfi G, Tiraboschi G et al. *Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: A review of 50 cases. Report of the Italian Renal Immunopathology Group*. ClinNephrol 1987; 28:1-9.
19. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. *Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma*. Kidney Int 1988; 33:1175-80.
20. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkuvar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC et al. *Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains*. Kidney Int 2008; 73:1282-88.
21. Birrer MJ, Young RC. *Differential diagnosis of jaundice in lymphoma patients*. Semin Liver Dis 1987; 7:269-77.
22. Panqueva RP. *Approaches to Pathological Diagnosis of Cholestatic Diseases*. Rev Col Gastroenterol 2014; 29:183-92.
23. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. *Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure*. Am J Gastroenterol 2001; 96:1217-23.
24. Maiwall R, Moreau R. *Plasma exchange for acute on chronic liver failure: is there a light at the end of the tunnel?* HepatolInt 2016; 10:387-9.
25. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C. *High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial*. J Hepatol 2016; 64:69-78.
26. Ye JL, Ye B, Lv JX, Mao W, Gu B. *Changes of ammonia levels in patients with acute on chronic liver failure treated by plasma exchange*. Hepatogastroenterology 2014; 61:141-5.
27. Mao WL, Chen Y, Chen YM, Li LJ. *Changes of serum cytokine levels in patients with acute on chronic liver failure treated by plasma exchange*. J ClinGastroenterol 2011; 45:551-5.
28. Lou YF, Dong W, Ye B. *Changes in peripheral T-lymphocyte subsets in acute-on-chronic liver failure patients with artificial liver support system*. Hepatogastroenterology 2012; 59: 814-7.
29. L. Weinstein. *Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy*. Am J ObstetGynecol 1982; 142: 159.
30. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. *The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review*. BMC Pregnancy Childbirth 2009; 26:8.
31. Baxter JK, Weinstein L. *HELLP syndrome: the state of the art*. ObstetGynecolSurv 2004; 59: 838-45.
32. Rock GA, Herbert CA. *Canadian apheresis group. Therapeutic apheresis in Canada*. J ClinApher 1992; 7:47-8.
33. Malchesky PS, Skibinski CI. *Summary of results of 1991 ASFA apheresis survey*. J ClinApher 1993; 8:96-101.
34. Shimizu M, Tsuda H, Sanaka T, Ide K. *Present status of therapeutic apheresis in Japan: survey report*. TherApher 1998; 2:172-81.
35. Sharma RR, Saluja K, Jain A, Dhawan HK, Thakral B, Marwaha N. *Scope and application of therapeutic apheresis: experience from tertiary care hospital in North India*. TransfusApherSci 2011; 45:239-45.

Autor za korespondenciju:
Miloš Mirović, dr.milosh.mitrovic@gmail.com

Identifikacija klinički značajnih lek-lek interakcija kod gerijatrijskih pacijenata u kliničko-bolničkom centru "Zvezdara"

Identification of clinically significant drug-drug interactions in geriatric patients in University Medical Center "Zvezdara"

Ivana Baralić,¹ Branka Arsenović,² Katarina Stefanović²

Neadekvatne kombinacije lekova mogu povećati mortalitet kod starije populacije, smanjiti njihov kvalitet života, povećati učestalost hospitalizacija, kao i finansijske troškove lečenja. Cilj rada je da se odredi prevalenca i vrste potencijalno opasnih interakcija između lekova primenjenih kod gerijatrijskih pacijenata tokom hospitalizacije.

Opservaciona studija slučaja/kontrole je sprovedena pregledom medicinske dokumentacije 100 pacijenata koji su hospitalizovani na Kliničkom odeljenju (KO) za gerijatriju. Identifikacija potencijalnih lek-lek interakcija (LLI) izvršena je primenom *on-line* dostupne *Lexi-Interact* baze podataka. Identifikovane LLI su klasifikovane prema stepenu rizika, odnosno stepenu kliničke značajnosti.

Identifikovano je ukupno 794 LLI u terapiji 100 pacijenata. Najčešće su bile prisutne interakcije nivoa rizika C (84.9%) i interakcije umerene ozbiljnosti (90.1%). Identifikovano je 93% pacijenata sa bar jednom potencijalnom LLI nivoa rizika C, 31.0% pacijenata je imalo LLI klase D, dok su kontraindikovane LLI uočene u samo 5 slučajeva. Polifarmacija i atrijalna fibrilacija su se pokazale kao značajan prediktor ozbiljnih LLI.

Rezultati ove studije su pokazali visoku prevalencu LLI na KO za gerijatriju. Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom i većim brojem lekova su u većem riziku od potencijalno opasnih interakcija. Edukacije, kompjuterizovni sistemi propisivanja lekova i usluge kliničkog farmaceuta mogu biti važne mere koje bi dobranele smanjenje učestalosti i neželjene efekte LLI.

ključne reči: Prevalenca, Lek-lek interakcije, Gerijatrija, Farmacija

Inadequate drug combinations can increase mortality in the elderly population, reduce their quality of life, increase the frequency of hospitalizations, as well as the financial costs of treatment. The aim of this study was to determine the prevalence and types of potentially dangerous interactions between drugs used during the hospitalization of geriatric patients.

A cross-sectional study was conducted by reviewing charts of 100 hospitalized patients in geriatric ward. "Lexicomp drug interaction software" was used for screening the potential drug-drug interactions (DDIs). The identified DDIs were categorized by level of severity.

In total, 794 DDIs were found in patients. The most common types of interactions were type C (84.9%) and moderate severity (90.1%). Overall, 93% patients had at least one DDIs of type C, 31% patients of type D, while contraindicated DDIs were recorded only in 5 patients. Exposing patients to a greater number of drugs and atrial fibrillation proved to be a significant predictor of DDIs.

The present study has recorded a high prevalence of potential DDIs in geriatric ward. Patients with atrial fibrillation and polypharmacy were at high risk for DDIs. Education, computerized prescribing systems and clinical pharmacist service could be important measures to decrease prevalence and minimize harm associated with DDIs.

Key words: Prevalence, Drug-drug interaction, Geriatric, Pharmacy

UVOD

Lek-lek interakcije (LLI) se definišu kao interakcije dva ili više lekova koje mogu dovesti do kvantitativnih i/ili kvalitativnih promena u delovanju jednog od njih.¹ Klinički značajne LLI, gde dolazi do povećanja intenziteta neželjenih reakcija na lekove ili izostanka efekta uz štetne posledice po zdravstveno stanje pacijenta, zahtevaju pažnju i praćenje od strane zdravstvenih radnika.² Interakcije između lekova se mogu podeliti u dve osnovne grupe, farmakokinetičke i farmakodinamske interakcije.³ U farmakokinetičkim interakcijama dolazi do promene

koncentracije leka na mestu delovanja, zbog promena koje su se mogle desiti na nivou bilo kog farmakokinetičkog procesa – resorpcije, raspodele, metabolizma ili ekskrecije leka, usled prisustva drugog leka. Farmakodinamske interakcije karakterišu se promenom delovanja leka u prisustvu drugog, bez uticaja na koncentraciju leka na mestu delovanja. Interakcije ovog tipa mogu biti direktne, kao posledica kompeticije na receptorskom mestu, ili mogu biti indirektno – pojačavajući ili smanjujući efekat jednog leka putem promena u fiziološkim mehanizmima.⁴

Skraćenice:

LLI - Lek-lek interakcije

KO - Kliničko odeljenje

NSAIL - Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi

DOAK - Direktni oralni antikoagulansi

INR - Internacionalni normalizovani odnos (International Normalized Ratio)

¹ Odssek za kliničku farmaciju, Služba za farmaceutsku zdravstvenu delatnost, KBC Zvezdara, Beograd, Srbija

² Kliničko odeljenje gerijatrije „Prof. dr Petar Korolija“ KBC Zvezdara, Beograd, Srbija

Uprkos opsežnim istraživanjima, podaci iz velikog broja zemalja širom sveta i dalje ukazuju na alarmantno visok procenat neodgovarajućih kombinacija lekova kod starijih pacijenata. Predisponirajući faktori koji povećavaju rizik od neželjenih efekata neadekvatnih kombinacija lekova su prvenstveno godine, prisustvo multimorbiditeta i polifarmacije. Terapija kod starijih pacijenata se dodatno komplikuje i zbog promena farmakokinetičkih i farmakodinamičkih procesa uslovljenih starenjem koje povećavaju osetljivost na hemijske supstance.⁵ Neadekvatne kombinacije lekova mogu povećati mortalitet kod starije populacije, smanjiti njihov kvalitet života, povećati učestalost hospitalizacije, kao i finansijske troškove lečenja.

Postoje različiti načini koji omogućavaju prevenciju LLI i njihovih neželjenih posledica. Automatizovani sistemi za analizu interakcija su rešenje koje ima potencijal da poveća prepoznatljivost interakcija lekova. Dostupni su različiti oblici namenskih programa za identifikaciju interakcija između lekova, kao što su *on-line* alati, aplikacije za mobilne uređaje, softverski moduli, kao i programi koji su deo medicinskog informacionog sistema ustanova.⁶ Takođe je istaknuta uloga kliničkih farmaceuta, koji mogu da identifikuju i minimiziraju probleme koji nastaju kao posledica neadekvatnih kombinacija lekova.⁷

Razumevanje osnova interakcija lekova kod starijih osoba i posledica njihovih pojave, kao i saznanja o stvarnim razmerama ovog fenomena u populaciji i dostupnim metodama prevencije neželjenih efekata kao posledica LLI, mogu pomoći u optimizaciji farmakoterapije, a samim tim povećati bezbednost terapije i sigurnost starijih pacijenata.

Cilj rada je da se odredi prevalenca i vrste potencijalno opasnih interakcija između lekova primenjenih tokom hospitalizacije gerijatrijskih pacijenata, kao i povezanost demografskih i kliničkih faktora sa prisustvom potencijalno opasnih LLI.

MATERIJAL I METODE

Opservaciona studija slučaja/kontrole je sprovedena na Kliničkom odeljenju (KO) za gerijatriju Kliničko bolničkog centra "Zvezdara" u Beogradu, Srbija. Studija je obavljena u skladu sa svim primenljivim smernicama, čiji je cilj da osiguraju pravilno sprovođenje i sigurnost osoba koje učestvuju u istraživanju, uključujući osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Srbije. Protokol ispitivanja je odobren od strane Etičkog komiteta Kliničko-bolničkog centra "Zvezdara".

Pacijenti

U studiju su uključeni pacijenti sukcesivno hospitalizovani na KO za gerijatriju, tokom perioda od 5 meseci, od novembra 2019. godine do marta 2020. godine. Podaci o pacijentima su prikupljeni iz medicinske dokumentacije: demografske karakteristike (pol, starost), ka-

rakteristike bolesti (dijagnoza i istorija bolesti, razlog hospitalizacije, komorbiditeti), rezultati laboratorijskih i mikrobioloških analiza, karakteristike terapije tokom hospitalizacije. Medicinska dokumentacija je bila dostupna u elektronskoj formi, dok su terapijske liste i dalje u obliku papirnog dokumenta dostupne na odeljenju.

Analiza podataka

Identifikacija potencijalnih LLI izvršena je primenom *on-line* dostupne *Lexi-Interact*[®] baze podataka (*Lexicomp Online*[®], *Lexi-Comp, Inc.*, Hudson, Ohio). (*Lexi-Interact*[®] [Internet]). Prema prikazanim rezultatima studija koje su poredile karakteristike i performanse različitih softvera i baza podataka za skrining LLI, *Lexi-Interact* je pokazao visoku senzitivnost (87-100%) i specifičnost (80-97%).^{8,9}

Svaka monografija LLI u *Lexi-Interact* bazi daje sledeće informacije: naziv lekova ili grupa lekova koji stupaju u interakciju, opis posledica interakcije, podatke o težini interakcije, vreme potrebno za ispoljavanje interakcije, pouzdanost informacija, predstavnike navedene grupe lekova koji stupaju u interakciju, kao i preporuke o merama opreza ili intervencijama koje je potrebno sprovesti u cilju ublažavanja mogućih posledica interakcija.

Takođe, prema stepenu rizika, odnosno stepenu kliničke značajnosti interakcije se označavaju velikim slovima abecede (A, B, C, D, X) i prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Značaj lek-lek interakcije

Stepen rizika	Neophodne mere	Opis
A		Nema interakcije
B	Nije potrebna intervencija	Interakcija nije od kliničkog značaja.
C	Pratiti pacijenta	Lekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju, mada korist od istovremene primene najčešće prevazilazi rizik.
D	Izmena terapije	Interakcije sa većim stepenom rizika, tako da je neophodno proceniti da li korist od istovremene primene lekova prevazilazi rizik, na osnovu individualnih karakteristika pacijenta. Specifične aktivnosti moraju se preduzeti kako bi se ostvarila korist od primene i/ili minimizirala toksičnost lekova. Intervencije mogu uključiti intenzivni monitoring pacijenta, korekciju režima doziranja ili izbor alternativnih lekova.
X	Izbeći primenu	Rizik od istovremene primene prevazilazi korist, a postoje povoljnije terapijske alternative. Ove kombinacije se generalno smatraju kontraindikovanim.

Statistička analiza

Deskriptivna i statistička obrada podataka izvršena je upotrebom softvera *PASW Statistics*, verzija 20 (*IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows*,

Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Distribucija vrednosti kvantitativnih kontinuiranih varijabli prikazana je preko srednje vrednosti i standardne devijacije (SD). Kvalitativni podaci izraženi su brojem pacijenata uz procenat. Kvantitativne ordinalne varijable prikazane su vrednošću medijane uz 25%-75% interkvartilni opseg [interquartile range, IQR]. Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk testovi su korišćeni za procenu normalne distribucije varijabli. Ukoliko rezidualne vrednosti nisu pokazale normalnu distribuciju u odnosu na regresionu liniju, korišćeni su neparametarski testovi za analizu podataka. Za ispitivanje postojanja razlike u karakteristikama pacijenata između grupa sa i bez identifikovanih LLI, korišćeni su *Chi-square* test nezavisnosti za binarne varijable, neparametarski *Mann-Whitney U* test za ordinalne i parametarski *Student's t*-test za kontinuirane varijable. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

REZULTATI

Analiza terapijskih lista i medicinske dokumentacije sprovedena je na uzorku od 100 pacijenata koji su bili sukcesivno hospitalizovani na KO za gerijatriju KBC Zvezdara.

Od ukupno 100 pacijenata, 52 pacijenta je bilo muškog, 48 ženskog pola. Prosečna starost pacijenata je bila 79.7 ± 7.88 godina. Ovih 100 pacijenata je uzimalo ukupno 849 lekova tokom boravka u bolnici. Prosečan broj lekova koji je propisan i koji su pacijenti primali je 8.5 leka (opseg 2–15). Pet ili više lekova u terapiji imala su 93 pacijenta (93%), dok je 10 ili više različitih lekova u toku hospitalizacije primalo 37 pacijenata (37%). Ispitanici su imali dijagnostifikovana od 2 do 12 oboljenja, u proseku 5.2, pri čemu su pacijenti najčešće imali 4 i 5 komorbidityta. Karakteristike pacijenata su predstavljene u tabeli 2.

Identifikovano je ukupno 794 LLI u terapiji 100 pacijenata. Broj potencijalnih LLI kretao se od 0–27. Najčešće su prisutne potencijalne LLI umerene ozbiljnosti (90.1%), dok su manje bile zastupljene ozbiljne interakcije (7.8%). Identifikovano je 93% pacijenata sa bar jednom potencijalnom LLI nivoa rizika C, 31% pacijenata je imalo LLI klase D, dok su kontraindikovane LLI uočene u samo 5 slučajeva. Karakteristike identifikovanih LLI prikazan je u tabeli 3.

Detaljnije su analizirane interakcije nivoa X, kojih je bilo 5 i interakcije nivoa D kojih je uočeno 41. Interakcije nivoa X i D nastaju kao posledica kombinacija lekova, koje u najvećem broju slučajeva predstavljaju veći rizik za pacijente u odnosu na korist od njihove primene. Prema navodima *Lexi-Interact* baze podataka, za interakcije klase X i D potrebna je korekcija terapije za najveći broj pacijenata. Iako i među interakcijama nivoa C, ima klinički značajnih interakcija cilj je bio identifikovati interakcije klase X i D.

Tabela 2. Karakteristike ispitivanih pacijenata

Karakteristika	Broj pacijenata (%) ili Srednja vrednost \pm SD ili Medijana [IQR]	
Pol	Muški	52 (52)
	Ženski	48 (48)
Starost (godine)		79.7 \pm 7.88
Starost	60-74 godina	23 (23)
	75-89 godina	64 (64)
	90 godina	13 (13)
Postavljene dijagnoze		5 [4-6.75]
Broj dijagnoza	0-5 dijagnoza	65 (65)
	6-12 dijagnoza	35 (35)
Broj lekova		8.5 [6-10]
Broj lekova	0-4	7 (7)
	5-9	56 (56)
	10	37 (37)
Bubrežna funkcija	eGFR > 60 mL/min/1.73 m ²	66 (66)
	eGFR 60 mL/min/1.73 m ²	34 (34)

Procenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR – engl. estimated glomerular filtration rate)

Tabela 3. Prevalenca, ozbiljnost i pouzdanost potencijalnih lek-lek interakcija (LLI)

Karakteristika	Broj LLI (%)
Nivo rizika	
X - Izbeći primenu	5 (0.6)
D - Razmotriti izmenu terapije	41 (5.2)
C - Pratiti pacijenta	674 (84.9)
B - Nije potrebna intervencija	74 (9.3)
Ozbiljnost	
Ozbiljne	62 (7.8)
Umerene/ozbiljne	12 (1.5)
Umerene	715 (90.1)
Minorne	5 (0.6)
Pouzdanost/dokumentovanost	
Dobra	430 (54.2)
Slaba	26 (3.3)
Odlična	52 (6.5)
Zadovoljavajuća	286 (36.0)

A - nema interakcije; B - nije potrebna intervencija; C – pratiti pacijenta; D – razmotriti izmenu terapije; X – izbeći primenu

U tabeli 4 prikazane su identifikovane LLI klase X, njihov broj, posledice i mehanizam nastanka ovih interakcija.

U tabeli 5 prikazane su identifikovane LLI klase D, njihov broj, posledice i mehanizam nastanka.

Tabela 4. Prikaz uočenih lek-lek interakcija (LLI) nivoa rizika X, njihova učestalost, potencijalni neželjeni efekti i mehanizam nastanka

Interagujući parovi	Broj uočenih interakcija	Posledica	Mehanizam
sulfametoksazol/ trimetoprim + metronidazole	1	metronidazol povećava toksičnost proizvoda koji sadrže propilen glikol.	FK
varfarin + tamoksifen	1	povećan rizik od krvarenja	FK, CYP2C9
amjodaron + levofloksacin	1	produženje QT intervala	FD
trimetazidin + metoklopramid	2	razvoj ekstrapiramidalnog sindroma/neuroleptični maligni sindrom	FD

FK – farmakokinetika; FD – farmakodinamika

Tabela 5. Prikaz uočenih lek-lek interakcija (LLI) nivoa rizika D, njihova učestalost, potencijalni neželjeni efekti i mehanizam nastanka

Interagujući parovi	Broj uočenih interakcija	Posledica	Mehanizam
aminofilin + ciprofloksacin	7	povećanje koncentracije aminofilina; povećan rizik od nastanka konvulzija	FK/FD, CYP1A2, CYP3A4
amjodaron + antagonista vitamina K	4	povećana koncentracija varfarina; povećan rizik od krvarenja	FK, CYP2C9; predložen i FD
furosemid + NSAIL	4	smanjen diuretički efekat; pojačana nefrotoksičnost	FD
DOAK + ASK	3	povećan rizik od krvarenja	FD
alopurinol + antagonista vitamina K	2	povećan rizik od krvarenja	FK, metabolizam
antagonista vitamin K + ASK	2	povećan rizik od krvarenja	FD
amjodaron + klozapin	2	produženje QT intervala	FD
metildopa + bisoprolol	1	rizik od AV bloka	FD
dabigatran + amiodaron	1	povećan rizik od krvarenja kod AF i ClCr 30 ml/min	FK, P-gp
apiksaban + diklofenak	1	povećan rizik od krvarenja	FD
verapamil + digoksin	1	povećanje koncentracije digoksina	FK-smanjena eliminacija
amjodaron + azitromicin	1	produženje QT intervala	FD
haloperidol + klozapin	1	GIT hipomotilitet	FD
amjodaron + haloperidol	1	produženje QT intervala	FD
amantadin + hlorpomazin	1	smanjeni terapijski odgovor	FD
Fentanil + bromazepam	1	depresija CNS	FD
haloperidol + hlorpromazin	1	produženje QT intervala	FD
apiksaban + klopidogrel	1	povećan rizik od krvarenja	FD
digoksin + amiodaron	1	povećanje koncentracije digoksina	FK, P-gp, CYP3A4
propafenon + digoksin	1	povećanje koncentracije digoksina	FK, P-gp
klozapin + ciprofloksacin	1	produženje QT intervala, povećanje koncentracije klozapina	FK/FD, CYP1A2
amjodaron + haloperidol	1	produženje QT intervala	FD
NSAIL + citalopram	1	povećan rizik od krvarenja, smanjenje antidepresivnog efekta	FD
antagonista vitamina K + NSAIL	1	povećan rizik od krvarenja	FD

ASK-acetilsalicilna kiselina; AF – atrijalna fibrilacija; ClCr – klirens kreatinina; CNS-centralni nervni sistem; FK – farmakokinetika; FD – farmakodinamika; GIT – gastrointestinalni trakt; NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lekovi; DOAK-direktni oralni antikoagulansi; P-gp – P glikoprotein.

Najčešći očekivani ishod interakcija je bilo povećanje rizika od krvarenja, povećanje koncentracije aminofilina i povećan rizik od konvulzija, produženje QT intervala i smanjenje diuretičkog efekta furosemida i pojačanje nefrotoksičnog delovanja. Tridesetčetiri LLI su prema stepenu ozbiljnosti bile ozbiljne, dok je nivo ozbiljnosti kod 12 LLI bio umeren. Pouzdanost/dokumentovanost je u 16 slučajeva odlična, u 8 dobra i u 22 slučajeva zadovoljavajuća. Dvadesetšest od 41 LLI su bile farmakodinamske interakcije. Ostale su bile farmakokinetičke interakcije koje su bile posledica interakcija na nivou metabolizma i u samo dva slučaja interakcije na nivou izlučivanja.

Pacijenti sa identifikovanim X i D interakcijama su imali veći broj lekova u svojoj terapiji. Starost i pol nisu se razlikovali između bolesnika koji su imali i onih koji nisu imali LLI nivoa rizika X i D. Takođe, nije bilo razlike u broju komorbiditeta između pacijenata sa uočenim interakcijama klase X i D i pacijenata bez ovih interakcija. Od prisutnih komorbiditeta jedino je atrijalna fibrilacija statistički značajno bila češća kod bolesnika sa prisustvom LLI interakcija klase X i D (tabela 6). Lekovi koji su najčešće učestvovali u interakcijama su amjodaron, antagonisti vitamin K, fluorohinoloni, antipsihotici, nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (NSAIL), aminofilin.

Tabela 6. Razlika demografskih i kliničkih karakteristika između pacijenata sa i bez prisustva LLI nivoa rizika X i D

Karakteristike	Srednja vrednost±SD ili Broj pacijenata (%) ili Medijana [IQR]		p vrednost
	sa X i D	bez X i D	
Starost (godine)	78.6±8.33	80.2±7.65	0.352
Starost (godine)	60-80	17 (35.4)	0.621 ^a
	80	16 (30.8)	
Pol	Muški	15 (28.8)	0.358 ^a
	Ženski	18 (37.5)	
Postavljene dijagnoze	5 [4-7]	5 [4-6]	0.745 ^b
Broj dijagnoza	0-5	20 (30.8)	0.518 ^a
	6-12	13 (37.1)	
Broj lekova	10 [8.5-12]	7 [6-10]	0.000 ^b
Broj lekova	0-8	8 (16)	0.000 ^a
	9-15	25 (50)	
Atrijalna fibrilacija	Da	19 (46.3)	0.018 ^a
	Ne	14 (23.7)	

Studentov T test; ^a – χ^2 – Pearson's Chi-square; ^b - Mann-Whitney U test

DISKUSIJA

U okviru ovog istraživanja izvršena je detaljna procena vrste, učestalosti, mehanizama, prevalencije i prediktora potencijalno opasnih LLI u toku bolničkog lečenja gerijatrijskih pacijenata, kako bi se opisali vodeći izvori njihovog nastanka, i procenila mogućnost prevencije primenom elektronskih baza podataka o LLI. Prema našim rezultatima, izloženost potencijalnim LLI hospitalizovanih gerijatrijskih pacijenata je visoka, sa prevalencom od 93.0%. Rezultati studija iz drugih zemalja, otkrivaju nešto nižu zastupljenost, sa opsegom od 8.8-87.2%.^{10,11,12} Pored toga, prosečan broj potencijalnih LLI po pacijentu bio je značajno viši u našoj studiji, u odnosu na druga istraživanja (7.94 prema 1-3), dok je prosečan broj lekova po pacijentu približno isti.^{10,11} Ova istraživanja su koristila različite baze podataka za identifikaciju LLI, pa je to glavni razlog uočenih razlika. Pored toga, populacije pacijenata koje su obuhvaćene istraživanjima se razlikuju po demografskim i kliničkim karakteristikama, što takođe može da bude značajan uzrok različitih rezultata između zemalja. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima istraživanja sprovedenog na Univerzitetnoj klinici u Ljubljani, Slovenija.¹³ U istraživanju je korišćena ista baza podataka za identifikaciju potencijalnih LLI, a pacijenti obuhvaćeni ovom studijom su bili pacijenti sa srčanom insuficijencijom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP). Identifikovano je 94.5% pacijenata sa bar jednom potencijalnom LLI nivoa rizika C, 30.2% pacijenata je imalo LLI klase D i 5% najmanje jednu LLI klase X, odnosno, kontraindикованu kombinaciju lekova. Prevalenca prema klasama u našoj studiji iznosila je: C (93%), D (31%) i X (5%), što je u značajnoj saglasnosti sa prikazanim rezultatima iz Slovenije.¹³

Bez obzira na razlike u korišćenim alatima (softverima, bazama podataka) za identifikaciju LLI, prema analizi revijalnog rada koji je obuhvatio 47 istraživanja, najveća prevalenca potencijalnih LLI na sekundarnom/tercijarnom nivou zdravstvene zaštite prijavljena je upravo kod populacije starijih pacijenata i pacijenata sa bolestima srca.¹⁴ S obzirom da su našom studijom obuhvaćeni gerijatrijski pacijenti ne iznenađuje visok broj LLI po pacijentu.

Veliki broj studija potvrdio je uticaj broja lekova u terapiji kao najznačajniju karakteristiku povezanu sa pojavom potencijalnih LLI.^{13,15} U saglasnosti sa tim, i naše istraživanje pokazuje da su pacijenti koji su imali interakcije klase X i D imali značajno veći broj lekova u svojoj terapiji. Godine i pol nisu pokazali značajan uticaj u ovom istraživanju na pojavu potencijalnih LLI, kao što je to slučaj i u predhodno izvedenim studijama.¹⁶

Takođe je uočeno da su interakcije klase X i D značajno češće prisutne među pacijentima sa atrijalnom fibrilacijom, nego među pacijentima koji nisu imali ovu dijagnozu. Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima studije Kovačević i sar. gde je pokazano da su potencijalno relevantne LLI bile značajno češće kod pacijenata sa aritmijama, srčanom insuficijencijom i oboljenjem respiratornog trakta, nezavisno od broja lekova.¹⁶

Lekovi koji su najčešće stupali u interakcije klase X i D u našoj ispitivanoj populaciji bili su amjodaron, zatim antagonisti vitamina K i direktni oralni antikoagulansi (DOAK), fluorohinoloni, aminofilin. Broj i vrsta lekova u terapiji koji pripadaju grupama sa dejstvom na kardiovaskularni sistem, antitrombotičkim ili antiinfektivnim lekovima, konzistentno se navode u literaturi kao prediktori pojave neželjenih reakcija na lekove i neželjenih događaja.^{17,18,19}

U značajnom broju slučajeva povećan rizik od krvarenja kao posledica interakcije između antagonista vitamina K ili DOAK sa drugim lekovima, kao što su alopurinol, acetil salicilna kiselina, NSAIL moglo je da se izbegne, jer ovi lekovi nisu imali jasno definisanu indikaciju ili su mogli da budu zamenjeni drugim alternativnim lekovima. Koterapija antagonista vitamina K i amjodarona, označena je kao ozbiljna, odloženog početka dejstva, što može imati značajne posledice po ishod terapije pacijenta nakon otpusta iz bolnice, kada se očekuje redi kontakt sa zdravstvenim radnicima. Kombinacija amjodarona sa varfarinom svakako se ne može izbeći. Međutim, uticaj amjodarona na koncentraciju antagonista vitamina K i njihov efekat ne sme se prevideti. Preporuka je da se stanje pacijenta i INR vrednost učestalo prate prilikom uvođenja/povećanja doze amjodarona ili isključivanja iz terapije, odnosno smanjenja doze amjodarona. Imajući u vidu da se prilikom uvođenja amjodarona u terapiju inicijalne stabilizacije primenjuje de-escalacioni režim doziranja. Tokom tog perioda, ali i duže, može se očekivati smanjenje potreba i dnevne doze vitamin K antagonista za održavanje INR vrednosti u željenom opsegu. S obzirom da amjodaron ima dugo poluvreme eliminacije (oko 50 dana), ispoljavanje LLI može se očekivati nekoliko dana ili nedelja nakon bilo koje promene u režimu doziranja amjodarona.²⁰

Određen broj pacijenata je u toku hospitalizacije primao aminofilin i ciprofoksacin. Ova dva leka stupaju u farmakokinetičku interakciju, gde ciprofoksacin inhibira izoenzim CYP1A2, inhibira metabolizam aminofilina, povećava koncentraciju u krvi i tako povećava rizik od neželjenih reakcija kao što su aritmije i konvulzije. Ova interakcija se svrstava u ozbiljne interakcije sa odličnom pouzdanošću/dokumentovanošću, zbog čega svakako zahteva pažnju i intervenciju zdravstvenog radnika.

Potrebno je skrenuti pažnju i na istovremenu primenu lekova koji mogu dovesti do produženja QT intervala. To su kombinacije amjodarona sa antibioticima (azitromicin, levofloksacin) i sa antipsihoticima. Vrednost QT intervala >500 ms povezuje se sa povećanim rizikom od nastanka *torsade de pointes* (TdP), retkog ali fatalnog poremećaja srčanog ritma.²¹ Najčešći uzrok stečenog produženja QT intervala je upravo jatrogene prirode, odnosno izazvan lekovima.²² Istraživanja koja su uključivala pacijente sa produženjem QT intervala, kao uzročnike su navodila upravo antiaritmike, antipsihotike, antiemetike i antibiotike, što je vrlo slično našim nalazima.²³ *Lexi-Interact*, kao dodatne faktore rizika navode starost pacijenta, ženski pol, bradikardiju, hipokalijemiju, hipomagnezijemiju, oboljenja srca i više plazma koncentracije lekova koji produžavaju QT interval, koji su prisutni kod većine gerijatrijskih pacijenata.

Rezultati ove studije su pokazali visoku prevalencu LLI na KO za gerijatriju Kliničko bolničkog centra "Zvezdara". Iako je najveći broj uočenih interakcija bila umerene težine i zahtevala praćenje pacijenata, zabeležene su i ozbiljne, klinički značajne LLI. Polifarmacija i

atrijalna fibrilacija su se pokazale kao značajan prediktor ozbiljnih LLI.

Edukacije i kompjuterizovni sistemi propisivanja lekova mogu biti važne mere koje bi dobrinele smanjenju učestalosti i neželjene efekte LLI. Takođe je važna uloga kliničkih farmaceuta, koji mogu da identifikuju potencijalno opasne interakcije lekova, daju predlog terapije sa manjim rizikom za interakcije i minimiziraju probleme koji nastaju kao posledica neadekvatnih kombinacija lekova. Na ovaj način, klinički farmaceuti mogu doprineti povećanju bezbednosti primene lekova kod gerijatrijskih pacijenata, sprečiti neželjene efekte i doprineti poboljšanju ishoda lečenja.

LITERATURA

- Mallet L, Spinewine A, Huang A. *The challenge of managing drug interactions in elderly people*. Lancet. 2007; 370: 185–191.
- Scheife RT, Hines LE, Boyce RD, Chung SP, Momper JD, Sommer CD et al. *Consensus recommendations for systematic evaluation of drug-drug interaction evidence for clinical decision support*. Drug Saf. 2015;38(2):197-206.
- Preston C, Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*. 10th ed. London: Pharmaceutical Press; 2013.
- Cascorbi I. *Drug interactions-principles, examples and clinical consequences*. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(33-34):546-555; quiz 556.
- Kim J, Parish AL. *Polypharmacy and Medication Management in Older Adults*. Nurs Clin N Am. 2017; 52: 457–468.
- Skelton T. *Surescripts CEO sees "a much more interconnected and digitized healthcare system" ahead*. Mod Heal. 2016; 46: 30–31.
- Somers A, Robays H, De Paepe P, Van Maele G, Pehudoff K, Petrovic M. *Evaluation of clinical pharmacist recommendations in the geriatric ward of a Belgian university hospital*. Clin Interv Aging. 2013; 8:703–709.
- Reis AM, Cassiani SH. *Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units*. Pharm World Sci. 2010;32(6):822-828.
- Vonbach P, Dubied A, Krahenbuhl S, Beer JH. *Evaluation of frequently used drug interaction screening programs*. Pharm World Sci. 2008;30(4):367-374.
- Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL et al. *Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients*. Pharmacotherapy. 2014;34(3):213-219.
- Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. *Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria*. Wien Klin Wochenschr. 2008;120(23-24):733-741.
- Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, Dayer P, Desmeules J, Samer CF. *Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist*. Eur J Intern Med. 2015;26(6):399-406.
- Roblek T, Trobec K, Mrhar A, Lainscak M. *Potential drug-drug interactions in hospitalized patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease*. Arch Med Sci. 2014;10(5):920-932.
- Espinosa-Bosch M, Santos-Ramos B, Gil-Navarro MV, Santos-Rubio MD, Marin-Gil R, Villacorta-Linaza P. *Prevalence of drug interactions in hospital healthcare*. Int J Clin Pharm. 2012;34(6):807-817.
- Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. *The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010*. BMC Med. 2015;13:74.
- Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Radovanović S, Stevanović P. *The prevalence and preventability of potentially*

relevant drug-drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract.* 2017;71(10).

17. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM, Group HS. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1890-1896.

18. Van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, van der Pol WS *et al.* Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci.* 2000;22(2):62-66.

19. Raimbault-Chupin M, Spiesser-Robelet L, Guir V, Annweiler C, Beauchet O, Clerc MA *et al.* Drug related problems and pharmacist interventions in a geriatric unit employing electronic prescribing. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(5):847-853.

20. Electronic Medicines Compendium (EMC). Accord Healthcare Limited. Amiodarone [Summary of Products Characteristics].

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6019/smpc>. Accessed 17. 10. 2020.

21. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(1):48-57.

22. Ambhore A, Teo SG, Bin Omar AR, Poh KK. Importance of QT interval in clinical practice. *Singapore Med J.* 2014;55(12):607-611.

23. Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, Pappas LK, Gavrielatos G, Alexanian IP *et al.* Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(4):208-212.

Autor za korespondenciju:

Ivana Baralić, e-mail:ivanabaralic111@gmail.com



Single centre experience with Covid-19 in hemodialysis unit: many questions a few answers during the first wave of pandemic

Iskustvo jednog centra sa Covid-19 infekcijom u jedinici za hemodijalizu tokom prvog pandemijskog pika: mnogo pitanja, a malo odgovora

Aleksandar Janković,¹ Jovana Bogičević,¹ Jovan Popović,¹ Verica Todorov Sakić,¹ Petar Đurić,¹ Tatjana Damjanović,¹ Sanja Bajčetić,¹ Snežana Pešić,¹ Radomir Naumović^{1,2}

Outbreak of COVID-19 disease started in December 2019 in China and spread all around the world. Hemodialysis (HD) patients visit HD centers three times per week and therefore represent possible vector for both virus transmission and spread. Our Hospital was transformed into COVID-Hospital and therefore 225 patients requiring HD were dislocated. The first patient with COVID-19 was diagnosed after epidemiologic suspicion: an asymptomatic female whose husband was admitted to COVID-Hospital as SARS-CoV-2 positive. We tested two patients who shared the same transport to dialysis and one of them was also positive. Although other patients were asymptomatic, we tested serum of all patients and complete medical staff, looking for IgM and IgG antibodies for SARS-CoV-2 and in 4 patients IgM anti-SARS-CoV2 antibodies were detected (2.7%). At the same time RT-PCR was performed and came negative. All medical staff was tested and both serology and RT-PCR were negative. IgM positive patients were closely followed and isolated from the other HD population. Nowadays, it is very difficult to keep away COVID-19 out of hemodialysis (HD) centers since this infection is asymptomatic in almost 80% of patients. Having in mind the high risk for the fatality of COVID19, especially in populations burdened with comorbidities, HD Centers have to develop optimal algorithm for identification of SARS-CoV2 positive patients.

Key words: COVID 19, asymptomatic, hemodialysis

Epidemija oboljenja COVID-19 počela je u decembru 2019.godine u Kini i potom se raširila u celom svetu. Pacijenti na hemodijalizi (HD) posećuju hemodijalizne centre tri puta nedeljno i na taj način predstavljaju potencijalni izvor širenja infekcije u bolnicama. Naša tercijarna ustanova je određena kao COVID19 bolnica već tokom prve faze epidemije u Srbiji i stoga je 225 pacijenata na HD moralo biti premešteno u drugu ustanovu. Prvu sumnju na COVID19 nakon premeštanja u drugu bolnicu postavili smo na osnovu epidemioloških podataka: asimptomatična žena čiji suprug hospitalizovan zbog pozitivnog nalaza na SARS-CoV-2. Odmah nakon potvrde dijagnoze kod navedene pacijentkinje testirana su dva pacijenta koji su koristili isti sanitetski transport do HD centra i za jednog je dobijen pozitivan nalaz. Iako su svi bolesnici na HD u tom trenutku bili asimptomatični, obavili smo serološko ispitivanje svih pacijenata i medicinskog osoblja, u pokušaju da identifikujemo pozitivnost IgM i/ili IgG antitela za SARS-CoV-2. Kod četiri bolesnika registrovana su pozitivna IgM anti-SARS-CoV2 antitela (2.7% uzorka). Kod svih je potom sprovedeno RT-PCR testiranje na ovaj virus i dobijeni su negativni nalazi. Kompletno medicinsko osoblje HD centra je bilo negativno, kako serološki tako i u nalazu RT-PCR testa. Identifikovani IgM pozitivni pacijenti su bili pod zdravstvenim nadzorom i izolovani tokom HD od drugih bolesnika. U eri COVID19 pandemije izuzetno je teško sačuvati HD centre od širenja ove infekcije koja može ostati asimptomatska kod čak 80% bolesnika. S obzirom na visok rizik za fatalni ishod obolelih, pogotovo ukoliko imaju pridružene komorbiditete, prioritet HD centara mora biti pronalaženje optimalnog algoritma u slučaju identifikovanja slučaja COVID-19.

Ključne reči: COVID-19, hemodialysis

INTRODUCTION

It is well-known fact that outbreak of COVID-19 disease, caused by the novel Coronavirus (SARS-CoV-2) started in China in December 2019th and World Health Organization declared a worldwide pandemic in March 2020th.¹ The first case in Serbia was discovered in March the 6th and since then we have been faced with numerous medical and organizational dilemmas as the rest of the world.

Keeping COVID-19 away from hemodialysis (HD) centers is almost impossible during waves of infection. Namely, hemodialysis patients visit the HD center three

times a week for a total of 15 hours and close contact between patients themselves and with medical staff at the center is unavoidable. Thus, HD patients can serve as a vector in the transmission of the virus and the spread of COVID-19 disease (National Health Commission of the People's Republic of China, 2019). The spread of the virus is also compounded by the more difficult recognition of the disease, since the clinical presentation may be different in HD patients compared to the general population due to altered immune response.²

Main diagnostic tool for COVID-19 disease is virus nucleic acid real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) from nasopharyngeal swab. Also, blood tests for detection of IgM (indicate recent exposure to SARS-CoV-2) and IgG antibodies (indicates virus exposure some time ago) were developed.³

¹ Kliničko odeljenje za nefrologiju i poremećaje metabolizma sa dijalizom "Prof. dr Vasilije Jovanović", Kliničko bolnički centar "Zvezdara", Beograd, Srbija

² Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Aim of our work is to analyze significance of serological testing (quick determination of IgM and IgG anti-SARS-CoV2 antibodies) for timely identifying asymptomatic hemodialysis patients with COVID-19 and consequently their isolation.

METHODS

Patients

From April 1st, Zvezdara University Medical Center was transformed to COVID-Hospital. Therefore, about 225 HD patients started their dialysis sessions dislocated from parent Center started from April 2nd. About 150 patients were in newly formed Dialysis Center in Polyclinic, Clinical Center Serbia (CCS) and 75 in Military Medical Academy. Patients in CCS were divided in six consecutive shifts of 25 patients. From the early begging all precautions for preventing possible COVID-19 infection in center were adopted (wearing gloves, facemasks and medical visors, frequent hand washing, proper distancing).

Patients and staff in newly formed Dialysis Center in CCS have been struggled with many challenges considering pandemic situation including ambulance which was never used for this purposes. General characteristics of study population are presented in table 1.

Table 1. Patients' characteristics

	No (%) or X±SD
Gender (male)	89 (59)
Age, years	65±12
Dialysis vintage, months	72±66
Main diagnosis	
HTN	70 (46.7)
DM	30 (20)
ADPKD	20 (13.3)
UA	12 (8)
CGN	14 (9.3)
UK	4 (2.7)
ACE usage, yes	90 (60)
Erythropoietin usage, yes	142 (94.6)

Methodology

Diagnosis of COVID-19 was based on epidemiological data, clinical, laboratory and radiological findings, serology and vRT-PCR. Test for IgM and IgG antibodies for SARS-CoV-2 was performed by using *Lungene COVID-19 rapid test* which is a lateral flow chromatographic immunoassay for the qualitative detection of antibodies. RT-PCR was performed using *GeneFinder COVID-19 Plus* (PCR ELITEInGenius™ (ELITechGroup Molecular Diagnostics)).

RESULTS

During daily visits, we found that all patients were asymptomatic. The first patient with COVID-19 was identified as suspicious according to epidemiological data. Namely, although completely symptomless, the female HD patient provided us with information that her husband was admitted to COVID-hospital as SARS-CoV-2 positive. Prior to husbands' condition worsening leading to hospitalization, he experienced mild respiratory symptoms for seven days, while she had regular HD sessions. She was tested immediately, and found positive.

Two patients who shared the same transport to dialysis Center with HD center "zero" patient were also tested within 24 hours and one of them was RT-PCR positive for SARS-CoV2. Although asymptomatic, he was also admitted to COVID-Hospital. Clinical data about these two patients are presented in table 2.

Table 2. Laboratory and radiological findings for our asymptomatic patients

	Patient 1 (M.K.)	Patient 2 (R.S.)
Gender	Female	Male
tAge (years)	59	80
Leukocyte Count (109/L)	3.5	8.5
Lymphocyte Conut (109/L)	1.29	
CRP level (mg/L)	0.4	
Chest X-Ray	Diffuse accentuated interstitium, without consolidations	Signs of bilateral pneumonia

After discovery of the first two patients, we had concerns about asymptomatic SARS-CoV-2 spreading in Dialysis Center. Following the advice of epidemiologist, in April 22nd and 23rd, (9 and 10 days after the first case), we have tested serum of all patients.

Out of all, four patients (2.7%) were positive or poorly positive for IgM anti-SARS-CoV-2 antibodies, but not for IgG antibodies. For IgM positive patients, RT-PCR was performed and all four was negative. Patients were of older age and their diagnostics are presented in table 3.

Table 3. Patients with positive serology

Patient	Anti-SARS-CoV2 IgM	Anti-SARS-CoV2 IgG	RT-PCR
M.S.	Positive (+)	Negative (-)	Negative (-)
G.Dj.	Poorly Positive (±)	Negative (-)	Negative (-)
B.M.	Poorly Positive (±)	Negative (-)	Negative (-)
M.Z.	Poorly Positive (±)	Negative (-)	Negative (-)

These patients did not have HD on the same shift, either with each other or with respect to the first two diagnosed patients. After questioning patients if they know that were in contact with SARS-CoV2 patient, we did not find possible source of the infection.

One of these IgM positive patients was admitted to COVID Hospital and for other three, we continued HD

sessions separately (isolation) with more careful follow up. After 10 days, they remained symptomless.

All medical staff was tested (both serology and RT-PCR) and went negative.

DISCUSSION

In our newly formed Dialysis Center, that was dislocated and without any contact with potentially COVID-19 patients, two patients (1.3%) were confirmed for SARS-CoV2, and both were asymptomatic. According to epidemiological data, we assumed that infection was gained out of hospital since patients were ambulatory. This is very small number regarding previous report from Dialysis center in Renmin Hospital, Wuhan, China who had 37 COVID-19 patients out of 230 (16%) and four cases (4 out of 33, 12%) among medical staff.⁴ Different experiences are difficult to compare since many factors have to be taken into consideration including epidemiological situation, patients' characteristic, regular testing, symptom control. China was the first country with such experience and in meantime we had enough time to accommodate our dialysis center to novel circumstances. Also, we have time to implement Recommendations for preventing COVID-19 Infection spread in Hemodialysis Center, proposed by EUDIAL Working Group of ERA-EDTA.⁵

At the time of writing of this article (April 30th, 2020) only case reports and case series with 5 patients were reported regarding severity of clinical setting of COVID-19 in hemodialysis patients.^{6,7} It seemed that everything looks like in general population.⁶ Our experience shows that some patients positive for COVID-19 disease remain symptomless and this obliges for regular screening irrespective of the clinical manifestations of the disease.

Another issue that deserve our attention is reliability and applicability of the particular diagnostic procedures. By using quick serological test, in four out of 150 patients (2.7%) anti-SARS-CoV-2 IgM antibodies were detected. In addition, they were RT-PCR tested and all of them were negative. Regardless, by the infectologist' decision, one of them was admitted to COVID Hospital and other three patients were put in isolation during the following dialysis sessions with closely monitoring of their clinical condition.

After serological test were developed, overall testing sensitivity was 88.66% and specificity was 90.63%.³ Report from Italy concluded that IgM/IgG Rapid Test in patient with acuterespiratory symptoms is not adequate for COVID-19 diagnosis.⁸ In contrast, all our patients were asymptomatic, so maybe this test could be used to isolate individuals for further, more specific diagnostics and follow-up.

Finding of specific antibodies in HD population could be taken with particular concern. We learnt that those patients do not develop antibodies after infection and after immunization as healthy individuals.⁹ Also, the duration of the protective titer is usually shorter and therefore immunization protocols are different from that in the general

population. These are reasons why dialysis population was prioritized for SARS-CoV-2 vaccination as it was the case with hepatitis B virus.

Also, RT-PCR testing for SARS-CoV2 should be the main diagnostic tool for HD patients, given the need for rapid detection of the disease in order to prevent spreading of the infection to other patients and dialysis staff. Namely, at the moment of positive serology, RT PCR was negative and this may indicate that virus already passed and that we missed very early phase of infection. Also, negative serology may not indicate that patient did not have contact with the virus since antibody formation may be impaired. Altogether, our concern is about patients' safety and proper epidemiological strategy. At the moment, there are a lot of questions to be answered in the close future and with great interest we expect answers to at least some of them.

CONCLUSION

"COVID-19era" is very difficult for both chronic patients and medical staff since this infection is asymptomatic in almost 80% of patients. Although asymptomatic or with mild clinical presentation of disease, those patients may spread infection that could be fatal for some of them including medical staff. Methodology of screening, isolation policy and vaccination protocol require further research and verification/consensus between medical experts in the field.

REFERENCES:

1. Mahase E. *Covid-19: WHO declares pandemic because of "alarming levels" of spread, severity, and inaction.* BMJ 2020; 368:m1036.
2. Syed-Ahmed M, Narayanan M. *Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease.* Adv Chronic Kidney Dis 2019; 26: 8–15.
3. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. *Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis.* J Med Virol 2020; 92(9):1518-1524.
4. Ma Y, Diao B, Lv X. 2019 Novel Coronavirus Disease in Hemodialysis (HD) Patients: Report from One HD Center in Wuhan, China. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027201v2> (14 March 2020, date last accessed).
5. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanbay M, et al. *Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres.* Nephrol Dial Transplant 2020; 35(5):737-741.
6. Tang B, Li S, Xiong Y, Tian M, Yu J, Xu L, et al. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in a Hemodialysis Patient.* Kidney Med 2020; 2(3):354-358.
7. Wang R, Liao C, He H, Hu C, Wei Z, Hong Z, et al. *COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases.* Am J Kidney Dis 2020; 30612-0.
8. Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, Salinaro F, Sachs M, Perlini S, et al. *Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department.* J Med Virol 2020; 92(10):1724-1727.
9. Kausz A, Pahari D. *The value of vaccination in chronic kidney disease.* Semin Dial 2004; 17(1):9-11.

Autor za korespondenciju:
Aleksandar Janković, email: sashajan223@gmail.com

Hemoragijski sindrom kao posledica interakcije varfarina i metronidazola

Hemorrhagic syndrome as a consequence of warfarin and metronidazole interaction

Katarina Stefanović,¹ Ivana Baralić,² Branka Arsenović,¹ Ivana Eraković³

Predoziranje oralnom antikoagulantnom terapijom (OAK), pre svega vitamin K antagonistima, je veoma čest razlog hospitalizacije i može se manifestovati klinički značajnim hemoragijskim sindromom - hematurijom, gastrointestinalnim krvarenjem, intracerebralnim i intraspinalnim krvarenjem, velikim potkožnim ili intramuskularnim krvarenjima. Interakcija lekova je često previđena u diferencijalnoj dijagnozi predoziranja OAK terapijom. U ovom radu su prikazani slučajevi bolesnica sa klinički značajnim krvarenjima usled predoziranja OAK terapijom, a koji su bili posledica interakcije lekova- varfarina i metronidazola.

Ključne reči: interakcije lekova, varfarin, antibiotici, krvarenje

Overdosage with oral anticoagulant therapy (OAC), primarily vitamin K antagonists, is a very common reason for hospitalization and can be manifested by clinically significant hemorrhagic syndrome - hematuria, gastrointestinal bleeding, intracerebral and intraspinal bleeding, large subcutaneous or intramuscular bleeding. Drug interaction is often overlooked in the differential diagnosis of overdose with OAK therapy. This paper presents the cases of patients with clinically significant bleeding due to overdose with OAK therapy, which were the result of drug interaction - warfarin and metronidazole.

Keywords: drug interactions, warfarin, antibiotics, bleeding

UVOD

Varfarin je jedan od najčešće korišćenih oralnih antikoagulanasa za lečenje i prevenciju tromboembolijskih događaja kod pacijenata sa dubokom venskom trombozom, plućnom embolijom, arijalnom fibrilacijom, mehaničkim srčanim zaliscima.¹ Varfarin svoje dejstvo ispoljava tako što sprečava sintezu vitamin K zavisnih koagulacionih faktora (II, VII, IX), ali i antikoagulacionih proteina C i S, a njegov terapijski efekat se prati merenjem nivoa protrombinskog vremena tj. INR-a (International Normalized Ratio) u krvi. Započinjanje primene varfarina preporučuje se uz preklapanje sa heparinskim preparatima oko 5 dana. Inicijacija antikoagulantne terapije varfarinom može izazvati prolazno paradoksnu hiperkoagulabilno stanje i povećati mogućnost nastanka tromboza ili retromboza jer smanjuje nivo dva endogena antikoagulanasa, proteina C i proteina S i tako povećava trombogeni potencijal, pa se zato zahteva preklapanje terapije u navedenom periodu. Varfarin ima usku terapijsku širinu, široku interindividualnu varijabilnost u odnosu doza-odgovor i značajan broj interakcija sa lekovima i ishranom i zahteva pažljivo laboratorijsko praćenje INR-a sa čestim prilagođavanjem doze.²

Na antikoagulantni efekat varfarina utiče mnogo različitih faktora uključujući lekove, ishranu, starost pacijenta, komorbiditete i polimorfizam gena za citohrom P 450 (CYP450). Poznato je da disfunkcija štitaste žlezde (hipo/hipertiroidizam), povišena telesna temperatura, anemija, bolesti jetre i kongestivna srčana slabost mogu uticati na efikasnost i bezbednost varfarina. Mnogi lekovi stupaju u interakciju sa varfarinom različitim mehanizmima, a najčešći je inhibicija ili indukcija niza izoenzima CYP P450, koji su odgovorni za metabolizam varfarina.^{2,4} U naročito su riziku stariji pacijenti koji zbog brojnih komorbiditeta uzimaju veliki broj lekova, a koji zbog godina života imaju snižen klirens i poremećen metabolizam lekova.⁵

U ovom radu su dati prikazi slučaja dve pacijentkinje, na dugogodišnjoj stabilnoj terapiji varfarinom, kojima je propisana antibiotska terapija i koje su nakon 5 dana primljene na bolničko lečenje zbog klinički značajnog krvarenja usled predoziranja varfarinom.

Prikaz slučaja 1.

Pacijentkinja stara 67 godina, primljena je na Kliničko odeljenje gerijatrije zbog melene sa izraženim anemijskim sindromom. Anamnestički, sedam dana pre prijema pacijentkinja je operisana zbog perianalnog apscesa, nakon čega je propisana antibiotska terapija ciprofloksacinom i metronidazolom. U razgovoru sa pacijentkinjom saznajemo da je par dana nakon operacije uzimala diklofenak

¹ Kliničko odeljenje gerijatrije „Prof. dr Petar Korolija“, KBC Zvezdara, Beograd, Srbija

² Odsek za kliničku farmaciju, Služba za farmaceutske zdravstvene delatnosti, KBC Zvezdara, Beograd, Srbija

³ Bolnička apoteka, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić“, Beograd Srbija

zbog bolova, pored antibiotske i redovne kardiološke terapije (Losartan® 25 mg, Bisoprolol® 1.25 mg, Monizol® 20mg, Varfarin tbl).

Inače, radi se o pacijentkinji koja je 2008. godine operisana zbog mikrocelularnog karcinoma pluća, operacija recidiva je bila 2019. god, nakon čega su sprovedene hemioterapija i radioterapija, redovno se kontrolisala kod onkologa. Godine 2011. učinjena joj je operacija želuca zbog GIST tumora, a potom novembra 2011.god. imala plućnu tromboemboliju (PTE), i od tada je na terapiji varfarinom, sve vreme ovo drugo od tada sa urednim vrednostima INR-a. Razmatrana je obustava varfarina, ali zbog visokog rizika od plućne tromboembolije (PTE) je ipak nastavljena. Boluje od arterijske hipertenzije, angine pectoris. Alergiju na lekove negira.

U laboratorijskim analizama na prijemu registrovana je izražena normocitna anemija (Hgb 5.3 g/dl, HCT 17.4%, MCV 95.7 fL), uz značajno povišenu vrednost INR-a 13.7. U ostalim analizama beleži se hipoproteinemija i hipoalbuminemija (albumini 19 g/L, ukupni proteini 45 g/l), povišena vrednost uree uz normalnu vrednost kreatinina (kreatinin 57 umol/l, urea 12.6 mmol/l), bez elektrolitnog disbalansa, miran zapaljenski sindrom, hepatogram uredan, bez porasta vrednosti kardiospecifičnih enzima. Ehosonografski nalaz abdomena, nativni radiografski snimak abdomena kao i radiografija pluća su bili bez patoloških promena.

Na prijemu svesna, orijentisana, afebrilna, eupnoična, SpO₂ 90%, acijanotična, subikterična, gojazna, pokretna. Koža i vidljive sluzokože blede prebojene, uz znakove hemoragijskog sindroma na koži potkolenica i podlakticama u vidu hematoma. Na plućima nalaz uredan, srčana radnja ritmična, tahikardična, tonovi jasni, TA 80/50 mmHg. Trbuh iznad ravni grudnog koša, mek, palpatorno bolno neosteljiv na površnu i duboku palpaciju, jetra i slezina se ne palpaju kao uvećane. Prisutni pretibijalni edemi obostrano. EKG: s.r fr 100/min, normogram, PQ 0.14 s, ST i T b.o.

Po prijemu započeta je konzervativna terapija- sveže zamrznutom plazmom, nadoknadom krvi transfuzijama deplazmatiziranih eritrocita, inhibitorima protonske pumpe uz nadoknadu tečnosti, elektrolita, albumina. I pored primenjene terapije dolazi do pogoršanja opšteg stanja uz ponovnu pojavu melene, daljeg pada vrednosti Hgb (Hgb 4.5, HCT 13.4, Er 1.4, INR 4.9), te je zbog hemodinamske nestabilnosti i potrebe za intenzivnim monitoringom prevedena u Jedinicu intenzivne nege (JIN) Klinike za hirurgiju. Konsultovan je dežurni endoksoipista, a hitna ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) nije urađena zbog veoma visoke vrednosti INR-a i hemodinamske nestabilnosti.

U JIN je nastavljeno lečenje konzervativnom terapijom na koju dolazi do poboljšanja stanja i povlačenja tegoba. Urađena je tada EGDS- bez znakova sveže krvi i akutnog krvarenja. Nakon dva dana je prevedena na Odeljenje gerijatrije radi nastavka lečenja. Na dan prevoda Hgb 7.1 g/dl, Er 2.49 x10¹²/L, INR 1.5, TA 130/80mmhg. Iako je planirano, pacijentkinja nije bila

motivisana za kolonoskopiju. Nastavljeno lečenje konzervativnom terapijom, korekcijom anemijskog sindroma parenteralnom nadoknadom gvožđa, postepenim uvođenjem Farina, antianginoznom i antihipertenzivnom terapijom, Otpuštena je desetog dana hospitalizacije oporavljena, bez subjektivnih tegoba, na otpustu Hgb 11.4 g/dl.

Prikaz slučaja 2

Pacijentkinja stara 67 godina primljena je na Kliničko odeljenje gerijatrije zbog obilne hematurije i pojave modrica po telu. Anamnestički, 5 dana pre prijema uzimala eradikacionu terapiju za *Helicobacter pylori* (Klaritromicin, Amoksicilin, Metronidazol). U ličnoj anamnezi se saznaje da oralnu antikoagulantnu terapiju varfarinom uzima deset godina, nakon preležanog ishemijskog moždanog udara i akutnog infarkta miokarda koji je bio komplikovan razvojem tromba u levoj komori, te je zbog visokog tromboembolijskog rizika savetovana doživotna oralna antikoagulantna terapija. Redovno je kontrolisala INR, koji je uvek bio u terapijskom opsegu. Dugogodišnji je dijabetičar, hipertoničar. Alergična na penicilin.

U laboratorijskim analizama na prijemu registruje se normocitna anemija (Hgb 8.3g/dl, HCT 26.4%, MCV 84fL), uz značajno povišenu vrednost INR 9.5. U ostalim analizama osim blago povišene vrednosti CRP-a 32.8 mg/L, LDH 504 U/L, i glukoze 8.9 mmol/l, bez drugih značajnijih odstupanja. Na ultrazvučnom pregledu abdomena viđena uvećana steatozna jetra, znaci početne staze u desnom bubregu, bez drugih patoloških promena.

Na prijemu objektivno svesna, orijentisana, afebrilna, lako dispnoična (SpO₂ 96%), acijanotična, subikterična, gojazna, teže pokretna. Koža i vidljive sluzokože blede prebojene, sa krvnim podlivima na prednjem trbušnom zidu i desnoj potkolenici. Nad plućima oslabljen disajni šum, bez propratnog nalaza. Srčana radnja ritmična, tahikardična, fr 110/min, tonovi jasni, izrazito povišene vrednosti arterijskog krvnog pritiska TA 200/105 mmHg. Trbuh iznad ravni grudnog koša, mek, palpatorno bolno neosteljiv na površnu i duboku palpaciju, jetra i slezina se ne palpaju kao uvećane. Prisutni diskretni pretibijalni edemi obostrano. EKG: s.r fr 110/min, leva srčana osovina, ST i T b.o.

Odmah po prijemu započeta terapija sveže zamrznutom plazmom, uz postepenu korekciju krvnog pritiska antihipertenzivnom terapijom, anemija korigovana parenteralnom nadoknadom gvožđa. Na primenjenu konzervativnu terapiju dolazi do poboljšanja stanja, prestanka hematurije uz normalizaciju vrednosti INR-a. Pacijentkinja je otpuštena petog dana hospitalizacije oporavljena, bez subjektivnih tegoba, na otpustu Hgb 14.9 g/dl.

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Varfarin, različitim mehanizmima, može stupiti u interakcije sa velikim brojem lekova. On je mešavina enantiomera koji se metabolišu pomoću različitih izoen-

zima CYP450. R-varfarin se metaboliše prvenstveno pomoću CYP1A2 i CYP3A4 izoenzima. S-varfarin se metaboliše prvenstveno preko CYP2C9 izoenzima. Na efikasnost varfarina najviše utiče izmenjen metabolizam S-varfarina.⁶ Ove interakcije mogu dovesti do povećanog rizika od krvarenja ili do povećanog rizika od tromboza.

U tabeli 1. su nabrojane neke od najčešćih interakcija varfarina sa drugim lekovima koje se sreću u kliničkoj praksi.⁷

Tabela 1. Najznačajnije interakcije varfarina/acenokumarola sa drugim lekovima⁸

Lekovi koji pojačavaju antikoagulantno dejstvo	
Acetilsalicilna kiselina	Omeprazol
Alopurinol	Rosuvastatin
Amjodaron	Simvastatin
Azolni antimikotici	SSRI (inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina)
Entakapon	Trimetoprim/sulfometoksazol
Fibrati	Tamoksifen
Flukonazol	Testosteron i drugi androgeni hormoni
Hinoloni	Tetraciklini
Makrolidi (eritromicin, klaritromicin)	Tiroksin
Metronidazol (sistemska terapija)	Tramadol
NSAIL (ne-steroidni antiinflamatorni lekovi)	
Lekovi koji umanjuju antikoagulantno dejstvo	
Estrogeni	
Fenitoin	
Karbamazepin	
Fenobarbiton	
Progestageni	
Rifampicin	
vitamin K u totalnoj parenteralnoj ishrani	

Interakcije koje povećavaju rizik od krvarenja

Antibiotici mogu putem inhibicije izoenzima CYP450 (CYP2C9, CYP3A4) smanjiti metabolizam varfarina i time dovesti do povećanja njegove koncentracije u krvi i posledičnog povećanja INR-a. Najveći klinički značaj imaju interakcije sa trimetoprim-sulfametoksazolom, metronidazolom i flukonazolom, dok lekovi kao što su levofloksacin, ciprofloksacin, azitromicin i klaritromicin takođe stupaju u interakciju, ali u manjem stepenu i to u zavisnosti od individualnih karakteristika pacijenta. Zbog toga je u slučaju istovremene primene ovih lekova preporuka da se doza varfarina smanji za 25-40%, uz obaveznu kontrolu INR-a za 3-5 dana od započinjanja antibiotske terapije, kao i 3-5 dana po završetku terapije.⁸⁻¹⁰

Interakcija varfarina i amiodarona je posredovana inhibicijom CYP2C9 i CYP1A2 izoenzima dovodeći do povećanja koncentracije varfarina u krvi. Ova interakcija vidljiva je već u prvih nekoliko dana i zahteva redukciju doze varfarina za 30-50% u trenutku inicijacije amiodarona u terapiju uz preporuku za češću kontrolu INR-a do postizanja stabilnih terapijskih vrednosti.¹¹

Rosuvastatin i simvastatin, kao i fibrati, putem inhibicije izoenzima CYP2C9 povećavaju nivo varfarina u krvi i njihova primena zahteva češće kontrole INR-a. Atorvastatin i pravastatin su bezbedniji u tom pogledu.^{12,13}

Lekovi koji uzrokuju gastro-intestinalna i druga krvarenja poput ne-steroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), alendronske kiseline i antiagregacijskih lekova (acetilsalicilna kiselina, klopidogrel) stupaju u farmakodinamske interakcije sa antikoagulansom i povećavaju rizik od krvarenja uz nepromenenu vrednost INR.^{7,14}

Studije su pokazale da primena varfarina sa COX-2 inhibitorima takođe povećava rizik od GIT krvarenja, dok je rizik od drugih krvarenja bio isti kao kod pacijenata koji su uzimali samo varfarin. Primena COX-2 inhibitora je nešto bezbednija, s obzirom da nemaju značajan antiagregacioni efekat kao neselektivni NSAIL.¹⁵⁻¹⁷ Često se u kliničkoj praksi koristi acetaminophen (paracetamol) kao zamena za NSAIL, ali ipak treba biti oprezan, jer istovremena upotreba acetaminofena i varfarina može dovesti do povećanja INR-a, zbog čega upotrebu acetaminofena treba ograničiti na dozu od 2gr/dan i to ne duže od 7 dana uz obavezno češće kontrole INR-a.¹⁸

Neke studije su pokazale da kortikosteroidna terapija (Prednisonom ili Metilprednisolonom) može dovesti do povećanja vrednosti INR-a.¹⁹

Dijetetski suplementi i biljni lekovi poput đumbira, belog luka, brusnice, hondroitina, žen-šena, gingka i glukozamina pojačavaju rizik od krvarenja kod istovremene primene sa antagonistima vitamina K.^{7,14}

Interakcije koje povećavaju rizik od tromboza

Lekovi koji ubrzavaju metabolizam varfarina i tako povećavaju rizik od tromboza uključuju antiepileptike kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbiton, a od antimikrobnih lekova rimfampicin, te je kod primene ovih lekova neophodan oprez uz redovnije kontrole INR-a. Ovi lekovi su potentni induktori izoenzima (CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2), a njihova primena sa varfarinom smanjuje koncentraciju leka u krvi i umanjuje antikoagulantni efekat.^{20,21} Pored toga, dijetetski suplementi, kao što su kantaron i zeleni čaj mogu imati isti efekat.^{7,14}

Analizom terapije koju su bolesnice uzimale neposredno pre pojave krvarenja, uočeno je nekoliko potencijalno opasnih interakcija između lekova. Do sada objavljeni podaci ukazuju da je interakcija varfarina sa metronidazolom mnogo ozbiljnija u odnosu na interakciju varfarina sa ciprofloksacinom, odnosno klaritromicinom. Metronidazol može povećati serumske koncentracije varfarina. Tačnije, on dovodi do stereoselektivne interakcije koja povećava koncentraciju S-varfarina, izomera koji je 6 puta jači antikoagulans od R-varfarina. Metronidazolom posredovana inhibicija CYP2C9 izoenzima, odgovornog za metabolizam S-varfarina, verovatno doprinosi smanjenju metabolizma i povećanom efektu varfarina.²² Nivo rizika ove interakcije je D, što zahteva razmatranje alternative, a ako se istovremena terapija ne

može izbeći, treba razmotriti smanjenje doze varfarina i češće pratiti INR i simptome/znake krvarenja prilikom uvođenja ili povećanja doze metronidazola. Dostupni dokazi podržavaju pretpostavku da je metronidazol verovatniji glavni faktor povećanog INR-a kod prikazanih pacijentkinja. Takođe, identifikovano je nekoliko faktora koji su dodatno uticali na težinu hemoragijskog sindroma, a to su istovremena primena NSAID, starija životna dob, hipoalbuminemija i komorbiditeti.^{23,24} Obe pacijentkinje su imale stabilan INR sa konstantnom terapijom varfarinom u poslednjih 6 meseci, što dodatno podržava interakciju lekova kao uzročni faktor krvarenja.

Iako zdravstveni radnici mogu biti svesni ovih interakcija, dešava se da one prođu nezapaženo, naročito ako bolesnik ne pruža kompletne podatke o terapiji koju uzima.⁸ U najvećem riziku su stariji pacijenti koji uzimaju veći broj lekova uz brojne komorbiditete (bubrežna insuficijencija, anemija, lezija jetre, hipo/hipertiroidizam), te je uz smanjen klirens mogućnost interakcije i ozbiljnih neželjenih događaja mnogo veći. Zdravstveni radnici bi svakako trebali da poznaju neke od najčešćih interakcija lekova kako bi se neželjeni događaji smanjili na minimum. Strategija bi podrazumevala targetiranje pacijenata koji su u najvećem riziku od neželjenih događaja, tačnu evaluaciju terapije koju pacijent uzima, izbegavanje polifarmacije, korišćenje elektronskih softvera o interakcijama lekova i stalnu komunikaciju na relaciji lekar - farmaceut.^{25,26} Farmaceuti su zdravstveni profesionalci koji mogu da analiziraju terapiju pacijenata i da identifikuju potencijalno klinički značajne interakcije između lekova i da o tome obaveste lekara, ali i da učestvuju u konsultaciji u vezi sa potrebnim izmenama u terapiji i njenom usaglašavanju. Pacijente bi takođe trebalo edukovati da na vreme prepoznaju neke od neželjenih događaja uz savet za češće kontrole laboratorijskih analiza.

LITERATURA

- Pirmohamed M, Kamali F, Daly AK, Wadelius M. *Oral anticoagulation: a critique of recent advances and controversies*. Trends Pharmacol Sci. 2015;36:153–63.
- Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. *Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans*. Am J Med. 2014;127(7):657–663.e2.
- Vezmar-Kovačević S, Čulafić M, Miljković B. *Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji duboke venske tromboze*. Arhiv za farmaciju. 2013;63(2):196–215.
- Johnson JA, Cavallari LH. *Warfarin pharmacogenetics*. Trends Cardiovasc Med. 2015;25:33–41.
- Jacobs LG. *Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly*. Clin Geriatr Med. 2005;22:17–32.
- Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). GALENIKA AD BEOGRAD. Farin®, 5 mg, tablete [sažetak karakteristika leka]. [cited November 22nd 2022]. Available from: https://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/smpc/515-01-04487-16-001.pdf
- British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*, 63rd ed. London: BMJ Publishing Group; 2012.
- Juurlink DN. *Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know*. CMAJ. 2007;177:369–71.
- Glasheen JJ, Fugit RV, Prochazka AV. *The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens*. J Gen Intern Med. 2005;20:653–6.
- Holt RK, Anderson EA, Cantrell MA, Shaw RF, Egge JA. *Pre-emptive dose reduction of warfarin in patients initiating metronidazole*. Drug Metabol Drug Interact. 2010;25(1-4):35–39.
- Sanoski CA, Bauman JL. *Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationships with long-term therapy*. Chest. 2002;121(1):19–23.
- Simonson SG, Martin PD, Lasseter K, Gibson G, Schneck DW. *Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics*. J Clin Pharmacol. 2005; 45(8):927–934.
- Shaik AN, Bohnert T, Williams DA, Gan LL, LeDuc BW. *Mechanism of Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Statins*. J Pharm Sci. 2016;105:1976–1986.
- Tadros R, Shakib S. *Warfarin--indications, risks and drug interactions*. Aust Fam Physician. 2010;39(7):476–9.
- Brouwers JR, de Smet PA. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Clin Pharmacokinet. 1994;27(6):462–485.
- Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. *Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors*. Arch Intern Med. 2005;165(2):189–192.
- Villa Zapata L, Hansten PD, Panic J, Horn JR, Boyce RD, Gephart S, et al. *Risk of Bleeding with Exposure to Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Thromb Haemost. 2020 Jul;120(7):1066–1074.
- Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, Simoneau G, Alvarez JC, Pruvot S, et al. *Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial*. Eur J Clin Pharmacol. 2011; 67:309–314.
- Kaufman M. *Treatment of multiple sclerosis with high-dose corticosteroids may prolong the prothrombin time to dangerous levels in patients taking warfarin*. Mult Scler. 1997;3:248–9.
- Mannheimer B, Andersson ML, Järmbert-Pettersson H, Lindh JD. *The effect of carbamazepine on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population*. J Thromb Haemost. 2016; 14:765–771.
- Panegyres PK, Rischbieth RH. *Fatal phenytoin warfarin interaction*. Postgrad Med J. 1991; 67:98.
- Powers A, Loesch EB, Weiland A, Fioravanti N, Lucius D. *Pre-emptive warfarin dose reduction after initiation of sulfamethoxazole-trimethoprim or metronidazole*. J Thromb Thrombolysis. 2017; 44:88–93.
- Hauta-Aho M, Teperi S, Korhonen MJ, Bell JS, Farinola N, Johns S, et al. *Frailty and co-prescribing of potentially interacting drugs in new users of warfarin*. Drugs Aging. 2020; 37:373–382.
- Hauta-Aho M, Tirkkonen T, Vahlberg T, Laine K. *The effect of drug interactions on bleeding risk associated with warfarin therapy in hospitalized patients*. Ann Med. 2009; 41:619–628.
- Hansten PD, Horn JR. *Top 100 Drug Interactions 2018: A Guide to Patient Management*. 2018 ed. Freeland, Wash.: H&H Publications; 2017:vii-177.
- Bungard TJ, Yakiwchuk E, Foisy M, Brocklebank C. *Drug interactions involving warfarin: practice tool and practical management tips*. Can Pharm J. 2011;144(1):21–25.e9.

Autor za korespondenciju:
Katarina Stefanović, e-mail: katarina.stefanovic83@gmail.com

Retka okularna Myasthenia Gravis

Rare ocular Myasthenia Gravis

Miljanka Vuksanović^{1,2}

Pacijent, star 41 godinu, javio se oftalmologu na pregled januara 2019.god zbog padanja desnog kapka, koje je izraženije pri umoru, u popodnevnom satima, a koje se javlja nekoliko meseci pre toga. Oftalmološkim pregledom utvrđeno da je vid uredan, motilitet oka očuvan, uz blagu ptozu desnog kapka. Urađen je test sa ledom koji je bio pozitivan, tj kapak se retrahuje (ptoza se povlači). Pregledan i od strane neurologa sa zaključkom da nema jasnih znakova miastenije. Analize tireoidnog statusa su ukazale na postojanje hiperfunkcije štitaste žlezde. Traženo je dopunsko ispitivanje na Gravesovu orbitopatiju (GO) od strane endokrinologa zbog prisutnih pozitivnih antitela prema receptoru za tireostimulišući hormon (TSHR-At). Svi promeri ekstaokularnih pravih mišića bili su u referentnom opsegu, čime je isključena GO. Nakon uvida u sve pretrage i analize insistirano je na proveru antitela na Acetilholon receptor (AChR-At) zbog sumnje na postojanje miastenije, čija je vrednost AChR-At bila povišena- 0.63 (ref. < 0,50). Test repetitivne stimulacije (TRS) bio je uredan, na oba ispitana mišića sa maksimalnim dekrementom do 5% na mišiću trapeziusu i maks. dekrementom od 1% na mišiću nasalisu, čime je potvrđena okularna forma miastenije gravis (OMG).

Ključne reči: okularna mijastenija gravis, autoimuna tireoidna bolest, bolest oka štitne žlezde

The patient, 41 years old, initially came to the ophthalmologist for an examination in January 2019th due to dropping of the right eyelid, which is more pronounced when tired in the afternoon, and which started to appear a few months before examination. Ophthalmologist confirmed normal vision, preserved motility and mild ptosis of the right eyelid. An ice test was performed, which was positive, the eyelid retracts (ptosis recedes). At the time of the examination, the neurologist concluded that there were no clear signs of myasthenia gravis. Analyses of the thyroid status indicated the existence of hyperfunction of the thyroid gland. An additional examination for Graves' orbitopathy (GO) was requested by the endocrinologist due to the presence of positive antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR-At). All extraocular rectus muscle diameters were within the reference range, thus ruling out GO. After reviewing all tests and analyses, it was insisted on checking the antibodies to the Acetylcholine receptor (AChR-At) due to the suspicion of the existence of myasthenia, the value of which is 0.63 (ref. < 0.50). The repetitive stimulation test (TRS) was normal, on both tested muscles with a maximum decrement of up to 5% on the trapezius muscle and maximum with a decrement of 1% on the nasalis muscle, which confirmed the ocular form of myasthenia gravis (OMG).

Key words: ocular myasthenia gravis, autoimmune thyroid disease thyroid eye disease

UVOD

Miastenija gravis (MG) je autoimuna bolest koju karakteriše slabost mišića koja je nastala usled gubitka ili disfunkcije acetilholinskih receptora. Bolest se javlja između 20. i 39. godine kod žena, a između 50. i 70. godine kod muškaraca. Incidencija ove bolesti je 4.1 do 30 slučajeva na milion ljudi godišnje, sa stopom prevalencije koja se kreće od 150 do 200 slučajeva na milion.¹

Uzrok aktivacije proizvodnje autoantitela na acetilholinski receptor je nepoznat, ali se bolest povezuje sa poremećajima timusa, tireotoksikozom i drugim autoimunim bolestima. Poznato je da kliničkom slikom dominira mišićna slabost. Na početku bolesti očni mišići su zahvaćeni u više od polovine bolesnika.

Okularna miastenija gravis (OMG) spada u retke oblike miastenije koja pogađa samo spoljašnje mišiće oka (mišić podizač gornjeg kapka (m. levator palpebrae superioris), kružni mišić oka (m. orbicularis oculi) i ekstra-

okularne mišiće koji utiču na kretanje oka), dok je ostala muskulatura pošteđena.

PREZENTACIJA SLUČAJA

Pacijent star 41 godinu, javio se oftalmologu na pregled januara 2019. godine zbog uočenog padanja desnog kapka, koje je izraženije pri umoru u popodnevnom satima, a koje je počelo da se javlja unazad par meseci. Do tada zdrav. Oftalmološkim pregledom konstatovano da je fundus bez osobenosti, vid je uredan, motilitet očnih jabučica očuvan, a prisutna je bila blaga ptoza desnog kapka. Urađen je test ledom koji je bio pozitivan, tj. kapak se retrahuje (ptoza se povlači). Zbog sumnje na MG, savetovan je pregled neurologa. Neurološkim pregledom potvrđen je uredan nalaz uključujući i test na ptozu, uz utisak ptoze desnog kapka, bez pojave duplih slika. U

Skraćenice:

TSHR-At – Antitelona receptor za tireostimulišući hormon
AChR-At – Antitelo na Acetilholonski receptor
OMG – Okularna forma mijastenije gravis
MG – Mijastenija gravis
AITB – Autoimuna tireoidna bolest

¹ Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu

² Kliničko odeljenje za endokrinologiju, dijabetesi bolesti metabolizma, Klinički bolnički Centar "Zvezdara", Beograd

Tabela 1. Hormonske i biohemijske analize

analize	start	3 meseca	6 meseci	9 meseci	12 meseci	jedinice	Ref. vrednosti
TSH	<0.005	0.715	1.35	3.7	2.6	mIU/L	0.27 - 4.2
freeT4	63.53	16.56	14.35	12.01	12.5	pmol/L	12.0 - 22.0
Anti TG At	87.22	217.2				IU/ml	0.0 - 115.0
Anti TPO At	360.4	251.3				IU/ml	0.0 - 35.0
TSHR-At	2.5	0.5			2.4		<1.8
PTH	42.53					Ng/l	15.0-65.0
kalcijum	2.4					mmol/L	2.2-2.7
koritzol	35.8					nmol/L	171.0-536.0
ACTH	24.08					pg/ml	7.0-63.0
CEA	4.8					ng/ml	0.0-5.0
CA19.9	10.5					IU/ml	0.0-27.0
AFP	2.31					IU/ml	0.0-12.0
glikoza	5.7				5.3	mmol/L	3.6 - 6.1
holesterol	4.8				6.99	mmol/L	do 5.2
trigliceridi	2.4				4.38	mmol/L	do 1.7
HDL-Hol	1.14					mmol/L	0.67 - 1.6
LDL-Hol	2.6					mmol/L	do 3.4
AchR-At	0.63				0.53	nmol/L	<0.50

TSH – tireostimulišući hormon; free T4 – slobodni tiroksin; Anti Tg At – antitelanatioglobulin; Anti TPO At – antitelanatiroidnoperoksidazu; TSHR-At – Antitelana TSH reseptor; PTH – paratiroidni hormon; ACTH – adrenokortikotropni hormon; CEA – karcinoembrionalni antigen; CA 19.9 – karbohidratni antigen 19.9; AFP – alfa-fetoprotein; HDL-Hol – lipoprotein velike gustine; LDL-Hol – lipoprotein male gustine; AchR-At – antilonaacetilholinski receptor

trenutku pregleda neurolog je zaključio da nema jasnih znakova MG.

Predloženo je ispitivanje funkcije štitaste žlezde, te su urađene kompletne hormonske i biohemijske analize (tabela 1). Analize tireoidnog statusa su ukazale na postojanje hiperfunkcije štitaste žlezde. Na ultrazvučnom pregledu vrata: štitasta žlezda medioponirana, voluminozna, nodozna izmenjena. Desni režanj dijametra 20 x 20 x 41mm, difuzno sa hipoehogenim nodusima do 2mm. Levi režanj dijametra 17x18x38mm, difuzno sa hipoehogenim nodusima do 2mm. Isthmus 4mm. Na ehosonografiji abdomena nisu viđene patološke tumorske promene na parenhimskim organima. Radiografska slika pluća i srca bila je bez patoloških promena. Traženo je dopunsko ispitivanje na Gravesovu orbitopatiju (GO) od strane endokrinologa zbog prisutnih pozitivnih antitela prema receptoru za tireostimulišući hormon (TSHR-At). Stoga učinjen i dopunski oftalmološki pregled: očni pritisak desnog oka (NĀD): 12mmHg, a levog oka (NĀS): 14mmHg (norm.<20mmHg); egzoftalmometrija po Hertelu desnog i levog oka: OD:17mm OS:16mm (norm. 18-20mm). Ehosonografskim pregledom orbite izmereni su promeri ekstraokularnih mišića desnog i levog oka (EOM o.d. /o.s.): m.rectus medialis (MRM) 2.4mm/2.2mm; m.rectus lateralis (MRL) 2.9mm/2.1mm; m.rectus inferior (MRI) 3.0mm/2.9mm; m.rectus superior (MRS +LP) 4.6mm/4.6mm. Svi promeri ekstaokularnih pravih mišića bili su u referentnom opsegu, čime je isključena GO. Na multislajsnom skeneru (MSCT) orbita isključene su tumorske promene orbite i endokranijuma, lateralni mišići su bili asimetrični u korist leve strane (levi lateralni pravi mišić apoks. 6mm, desni 4mm). U predelu hipofize opisana je suspektna Empty sella, nakon čega je urađena ciljano magnetna rezonanca hipofizne regije koja je

isključila navedenu promenu. Nakon uvida u sve pretrage i analize insistirano je na proveri antitela na Acetilholin receptor (AchR-At) zbog sumnje na postojanje miastenije, čija je vrednost bila 0.63 (ref.<0,50). Potom je urađena elektroneuromiografija (ENMG) čiji je nalaz bio uredan. A elektromiografija (EMG) je pokazala izraženiji stepen polifazije u mišiću biceps brahii obostrano, bez jasnih znakova miopatske lezije, uz ostali uredan nalaz. Test repetitivne stimulacije (TRS) bio je uredan, na oba ispitana mišića sa maksimalnim dekrementom do 5% na mišiću trapeziusu i maksimalnim dekrementom od 1% na mišiću nasalis, čime je potvrđena okularna forma miastenije gravis (OMG). Pacijentu je uvedena terapija tiamazolom i selenom, na koju pacijent postaje eumetaboličan uz povlačenje OMG.

DISKUSIJA

Miastenija gravis (MG), kao i mnoge druge autoimune bolesti je češće zastupljena kod žena nego kod muškaraca, gde je kod MG odnos žena:muškarac 3:1. Prezentovani pacijent je bio muškarac životne dobi 41 godinu, što bi prema navedenim epidemiološkim podacima spadalo u redak slučaj u kliničkoj praksi.²

U početku bolesti, više od polovine svih pacijenata sa MG ima izolovanu ptozu, diplopiju ili oba simptoma, i nema znakova ili simptoma slabosti na drugim mestima. Ipak, samo 15% svih pacijenata sa MG ima izolovanu OMG kao jedinu manifestaciju svoje bolesti u daljem kliničkom toku. Oko 4-5% pacijenata sa MG može imati istovremenu autoimunu bolest štitaste žlezde (autoimuni tiroiditis i Grejvsovu bolest), dok se MG javlja u svega 0.2% pacijenata sa autoimunim bolestima tireoidee.^{3,4}

Prezentovani pacijent je imao Gravesovu bolest, autoimunu bolest štitaste žlezde koja je potvrđena prisustvom TSHR-At.

Kada je MG povezana sa AITB, onda je ona često ograničena na očne mišiće, što je imao referisani pacijent, jer su testovi repetitivne stimulacije na odgovarajućim perifernim nervima (n. radialis, n. accessoriusi, n. facialis) koji uslovljavaju sinhorno stvaranje evociranog potencijala na mišićima (m. anconeus, m. trapezius, m. nasalis) bili negativni. Tačnije, kod bolesnika sa MG, usled otežanog oslobađanja acetilholinskog receptora, dolazi do pada amplitude zbirnog mišićnog potencijala već posle drugog ili trećeg stimulusa. Pad amplitude četvrtog potencijala u odnosu na prvi potencijal od 10 % (dekrement) primenom pojedinačne stimulacije od 3 Hz, ukazuje na poremećaj na nivou neuromišićne spojnice. Nasuprot tome, porast vrednosti dobijenih potencijala nakon testa zamorljivosti za oko 100% u odnosu na početne vrednosti (inkrement), ukazuje na presinaptičko oštećenje transmisije ili mijastenični sindrom.⁵ Testom repetitivne stimulacije (TRS) kod našeg pacijenta dobijen je maksimalni dekrement od 5% na mišiću trapeziju i maksimalni dekrement od 1% na mišiću nasalisu, čime je isključena generalizovana MG.

Utvrđeno je da se generalizovana MG češće javlja kod pacijenata bez bolesti štitne žlezde, obzirom da je naš pacijent imao oboljenje štitaste žl. onda bi ovaj podatak išao u prilog da se kod našeg pacijenta radilo samo o OMG.⁶

Dijagnoza MG se postavlja na osnovu kliničke slike (naš pacijent je imao ptozu desnog kapka) i nizom testova koji se sprovode: EMG (elektromiografija) koja je kod našeg pacijenta bila negativna; nalaz antitela na acetilholinske receptore koji su kod našeg pacijenta potvrđeni; elektrofiziološkim ispitivanjima koja su kod našeg pacijenta isključila generalizovanu MG; testom neostigmina koji kod našeg pacijenta nije bio urađen; i test ledom, koji je kod našeg pacijenta bio pozitivan.⁷

Postoji nekoliko hipoteza o povezanosti AITB i MG. Prva, očna MG i generalizovana MG mogu predstavljati dve potpuno odvojene bolesti sa različitim spektrom povezanih stanja. Druga, imunološka hipoteza o unakrsnoj reaktivnosti protiv epitopa ili auto-antigena koje dele štitasta žlezda i očni mišići. Treća hipoteza pretpostavlja da zajednička genetska pozadina ove dve bolesti može objasniti veću učestalost OMG kod AITB. Kod tri četvrtine pacijenata sa oba stanja (OMG i AITB), tireotoksični simptomi se javljaju pre ili istovremeno sa simptomima miastenije.⁸ Dve trećine pacijenata sa oba poremećaja

pokazuju poboljšanje simptoma miastenije gravis nakon lečenja bolesti štitaste žlezde, što se desilo i kod našeg pacijenta, povlačenjem ptoze kapka nakon lečenja tiamazolom i postizanjem eumetaboličnog stanja.⁹

Očne promene kod Gravesove bolesti (Gravesova orbitopatija – GO) uključuju egzoftalmus, periorbitalni edem, zaostajanje kapaka, hemozuoftalmoplegiju, što se ne sreće kod OMG. Kod GO najčešće su zahvaćeni ekstraokularni mišići, gornji i lateralni pravi mišić, dok su kod OMG zahvaćeni mišić podizač gornjeg kapka i kružni mišić oka.¹⁰

U zaključku, prikazan je pacijent sa AITB (Gravesova bolest) koja je pokazivala simptome poput miastenije, ali je nakon ispitivanja ustanovljen redak oblik okularne mijastenijske gravis (OMG), gde je dijagnostičko testiranje na MG bilo negativno, a lečenje Gravesove bolesti je dovelo do potpunog povlačenja simptoma. Ptoza nije očekivani simptom kod oftalmopatije štitaste žlezde. U slučaju da se ptoza kapka i pareza mišića orbicularis oculi razvije kod pacijenta sa tiroidnom oftalmopatijom, treba razmotriti prisustvo miastenije gravis i utvrditi o kompodtipu se radi.

LITERATURA

1. Dresser L, Wlodarski R, Reznia K, Soliven B. *Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations*. J Clin Med. 2021;10(11):2235.
2. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. *The epidemiology of myasthenia gravis*. J Med Life. 2021;14(1):7-16.
3. Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, Gandhi RA. *Ocular myasthenia gravis: a review*. Indian J Ophthalmol. 2014; 62(10):985-91.
4. Masood I, Yasir M, Aiman A, Kudiyar RP. *Autoimmune thyroid disease with myasthenia gravis in a 28-year-old male: a case report*. Cases J. 2009;2:8766.
5. <http://www.ukns.org/elektromioneurografija>
6. Yaman A, Yaman H. *Ocular myasthenia gravis coincident with thyroid ophthalmopathy*. NeurolIndia. 2003;51(1):100-1.
7. Lin CW, Chen TC, Jou JR, Woung LC. *Update on ocular myasthenia gravis in Taiwan*. Taiwan J Ophthalmol. 2018;8:67.
8. Marino M, Ricciardi R, Pinchera A, Barbesino G, Manetti L, Chiovato L, et al. *Mild Clinical Expression of Myasthenia Gravis Associated With Auto-immune Thyroid Diseases*. J ClinEndocrinol-Metab. 1997;82:438-43.
9. Ali AS, Akavaram NR. *Neuromuscular disorders in thyrotoxicosis*. Am Fam Physician. 1980;22:97-102.
10. Wang Y, Mettu P, Broadbent T, Radke P, Firl K, Shepherd JB 3rd, et al. *Thyroid eye disease presenting with superior rectus/levator complex enlargement*. Orbit. 2020;39(1):5-12.

Autor za korespondenciju:
Miljanka Vuksanović, e-mail: miljankav@gmail.com



NIKOLA SPASIĆ FOUNDATION
ZADUŽBINA NIKOLE SPASIĆA

Zvezdara Clinic Proceedings

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The *Zvezdara Clinic Proceedings*, a peer-reviewed journal, publishes original papers, review articles, case reports, and other special category articles of general interest in medicine, surgery, research, and basic science, written in English or Serbian language.

A cover letter must include a statement that the article has not been published previously or has not been concurrently submitted for publication elsewhere. It should, also, indicate the category of the article the manuscript represents, include the name, complete mailing address, telephone number, and FAX number of the author responsible for correspondence about the manuscript, and all authors must sign the letter. Authors may suggest the names of one to three potential reviewers (include address, phone, and FAX number); *Zvezdara Clinic Proceedings* reserves the right of final selection. Decision on acceptance or rejection will be communicated only by letter to the corresponding author.

Manuscripts must be prepared in accordance with the „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” developed by the International Committee of Medical Journal Editors (*N Engl J Med* 1991; 324: 424-428). Special requirements for *Zvezdara Clinic Proceedings* follow.

Manuscripts improperly prepared will be returned to the author without review.

MANUSCRIPT PREPARATION

Submit three copies of the manuscript (including two glossy prints of each figure, and one copy) to Editor – *Zvezdara Clinic Proceedings*, *Zvezdara University Medical Center*, D. Tucovića 161, YU-11000 Beograd. The manuscript, which must be typed double-spaced throughout, should be arranged as follows, with each segment beginning on a new page: (1) title page, (2) abstract, (3) text, (4) references, (5) legends for figures, and (6) tables. The manuscript pages should be numbered consecutively and labeled with the last name of the first author for identification.

TITLE PAGE

The title page should include following:

Title – Both in English and Serbian language. Include animal species, if appropriate. Limit: 120 characters

Short title – Limit: 45 characters

Zvezdara Clinic Proceedings

UPUTSTVA ZA AUTORE

Zvezdara Clinic Proceedings, časopis sa recenziranjem rukopisa, objavljuje originalne i pregledne članke, prikaze bolesnika i članke drugih vrsta od opšteg interesa za medicinu, hirurgiju, istraživanja i osnovne nauke, napisane na engleskom ili srpskom jeziku.

Prpratno pismo mora da sadrži tvrdnju da članak nije ranije štampan ili nije drugde ponuđen za objavljivanje. U njemu, takođe, treba da se odredi vrsta članka i navedu ime, kompletna adresa, broj telefona i FAX-a autora odgovornog za prepisku u vezi sa rukopisom. Svi autori moraju da potpišu pismo. Autori mogu da predlože imena jednog do tri moguća recenzenta (uključujući adrese, brojeve telefona i FAX-a); *Zvezdara Clinic Proceedings* zadržava pravo konačnog odabira. Odluke o prihvatanju ili odbijanju rukopisa biće saopštene pismom autoru odgovornom za prepisku.

Rukopis mora da bude pripremljen u saglasnosti sa „*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*” izrađenim od strane Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa (*N Engl J Med* 1991; 324: 424-428). Posebni zahtevi *Zvezdara Clinic Proceedings* slede.

Rukopisi neodgovarajuće pripremljeni biće vraćeni autoru bez recenzije.

PRIPREMA RUKOPISA

Tri kopije rukopisa (uključujući po dve fotografije svake slike na sjajnom papiru i po jednu kopiju) poslati na adresu Urednik – *Zvezdara Clinic Proceedings*, KBC „*Zvezdara*”, Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd. Rukopis, koji u celini mora da bude kucan sa dvostrukim proredom, treba da se sastoji od sledećih delova, od kojih svaki počinje na novoj stranici: (1) naslovna strana, (2) sažetak, (3) tekst, (4) literatura, (5) legende za slike i (6) tabele. Strane rukopisa se označavaju sledstvenim brojevima i, radi identifikacije, prezimenom prvog autora.

NASLOVNA STRANA

Naslovna strana treba da sadrži sledeće:

Naslov – na engleskom i srpskom jeziku. Označiti životinjsku vrstu ako je potrebno. Ograničenje: 120 slovnih mesta

Kratak naslov – Ograničenje: 45 slovnih mesta

Authors – Include names of all authors, department affiliations, institution, and location (Note: Authorship must be limited to those who have contributed substantially to the design of the study, analysis of data, and writing of the article)

Grant support – List grant support and other assistance

Abbreviations – List alphabetically abbreviations, if any

Correspondence – Provide name and address of author to whom correspondence should be addressed

ABSTRACT

Both in English and Serbian language, limit to 150-200 words, and do not use abbreviations

Provide 3-5 key words or phrases for indexing

TEXT

No more than three levels of headings should be used

Describe ethical guidelines followed, and cite approval of institutional Ethical Committee

Outline statistical methods used

Express measurements, except blood pressure, in SI units and, if necessary, in conventional units (in parenthesis)

Avoid abbreviations; for any abbreviation used define at first mention

Generic names are used for drugs; brand names may be included in parenthesis

Cite references, figures, and tables consecutively

REFERENCES

Type reference list completely double-spaced

Number references consecutively as they are cited in the text; use superscript numerals for text citation. Cite personal communications and other unpublished data parenthetically in the text (do not include in reference list)

In reference list, include names and initial of all authors (if the number exceeds six, list three followed by et al., if the source is in Serbian – i sar.), the title, source (journal abbreviations conform to those in Index Medicus), year, volume, and inclusive paging

Periodical

1. Pietrangelo A, Casalgrandi G, Quaglino D, Gualdi R, Conte D, Milani S, et al. *Duodenal ferritin synthesis in genetic hemochromatosis*. *Gastroenterology* 1995; 108: 208-217.

Chapter in book

2. Adams RD, Victor M. *Syndromes due to focal cerebral lesions*. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1994: 153-156.

Book

3. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 1991: 255-262.

Autori – Navesti imena svih autora, pripadnost odeljenju, instituciji i njenu lokaciju (Primedba: Autorstvo mora da bude ograničeno na one koji su značajno doprineli planiranju i sprovođenju istraživanja, analizi podataka i pisanju rukopisa)

Podrška – Navesti podršku određenog granta i druge vrste pomoći

Skraćenice – Navesti skraćenice, ako ih ima, abecednim redom

Prepiska – Navesti ime i adresu autora preko koga će se odvijati prepiska

SAŽETAK

Na engleskom i srpskom jeziku, ograničiti na 150–200 reči i ne upotrebljavati skraćenice

Dati 3–5 reči odrednica radi indeksiranja

TEKST

Ne treba upotrebiti više od tri stepena naslova

Opisati etičke principe i navesti saglasnost Etičkog komiteta institucije, ukoliko priroda rada to zahteva

Navesti upotrebljene statističke metode

Merenja izražavati, sem krvnog pritiska, u SI jedinicama a, ako je potrebno, i u konvencionalnim jedinicama (u zagradi)

Izbegavati skraćenice; neophodne treba definisati kada se prvi put pomenu

Za lekove upotrebljavati generička imena, komercijalna se mogu dodati u zagradi

Literaturu, slike i tabele navoditi sledstveno

LITERATURA

Listu navoda literature kucati sa dvostrukim proredom

Navode literature označavati brojevima sledstveno njihovom citiranju u tekstu; za citiranje u tekstu koristiti izdignute brojeve

Lična saopštenja i druge nepublikovane podatke citirati u zagradama, u tekstu (ne uključivati u listu literature)

U listu literature navoditi imena i inicijale svih autora (ako broj nadmašuje šest, posle tri dodaje se et al., a za izvore na srpskom i sar.), naslov, izvor (skraćenice za časopise su kao što ih navodi *Index Medicus*), godina, volumen i strane (početna-završna)

Časopis

1. Pietrangelo A, Casalgrandi G, Quaglino D, Gualdi R, Conte D, Milani S, et al. *Duodenal ferritin synthesis in genetic hemochromatosis*. *Gastroenterology* 1995; 108: 208–217.

Glava u knjizi

2. Adams RD, Victor M. *Syndromes due to focal cerebral lesions*. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1994: 153–156.

Knjiga

3. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders 1991: 255–262.

FIGURES AND LEGENDS

All illustrations (photographs, graphs, diagrams) are to be considered figures, and are numbered consecutively in the text and figure legend in Arabic numerals

Submit two black and white glossy prints of each figure, and one copy, each on a separate sheet, clearly marked by a pencil on the back with the figure number, first author's last name, and orientation

For any illustration with recognizable patient, a release form signed by the patient must be submitted

Figures do not have titles; instead, legend for each figure, including enough information to permit interpretation of figure without reference to text, and definitions of any abbreviations that appear on the figure, is typed on a separate sheet

TABLES

Tables are typed on a separate sheet, with table numbers (Arabic) and title above, and explanatory notes (including definitions of abbreviations, if any) below the table

PERMISSIONS

Although the use of previously published material is discouraged, the authors are responsible for obtaining permission for reuse of material (illustrations, tables, or lengthy quotes) from other sources. Permission letters from the copyright holder and the author of the original source (along with complete bibliographic information) must be submitted with the manuscript.

LETTERS TO THE EDITOR

Both letters concerning and those not concerning articles that have been published in *Zvezdara Clinic Proceedings* will be considered for publication. They may contain one table, or figure, and up to five references.

CHECKLIST FOR AUTHORS

- Three copies of manuscript
 - Abstract in English and Serbian language of 150-200 words; 3-5 key words
 - References, figures, and tables cited consecutively in text
 - Two glossy prints and one copy of each figure, appropriately labeled
 - Documentation of permission to reuse any previously published material
 - Cover letter (consult the text)
-

SLIKE I LEGENDE

Sve ilustracije (fotografije, grafici, dijagrami) su slike; u tekstu i legendama ih treba označavati sledstvenim arapskim brojevima

Podneti dve crno-bele fotografije svake slike na sjajnom papiru i po jednu kopiju, svaku na posebnoj strani, jasno označene na zadnjoj strani olovkom (broj slike, prezime prvog autora, orijentacija)

Za svaku sliku bolesnika, na kojoj se ovaj može prepoznati, neophodna je dozvola potpisana od strane bolesnika

Slike nemaju naslove. Umesto toga, na posebnom listu se, sa dvojnim proredom, kuca legenda koja sadrži dovoljno podataka za razumevanje slike i bez čitanja teksta i definicije skraćenica koje se na njoj pojavljuju

TABELE

Tabele se kucaju na posebnim listovima i označavaju arapskim brojevima i naslovom iznad, a ispod nje se mogu davati napomene sa objašnjenjima (uključujući značenja skraćenica)

DOZVOLE

Upotreba prethodno objavljenih materijala se ne savetuje. Autori su odgovorni za dobijanje dozvole za ponovljenu upotrebu materijala (slike, tabele, duži navodi) iz drugih izvora. Pisma od imaoa izdavačkog prava i autora originalnog izvora (zajedno sa kompletnim bibliografskim podacima) moraju se podneti uz rukopis.

PISMA UREDNIKU

Objavljivanje pisama koja se odnose na članke objavljene u *Zvezdara Clinic Proceedings*, kao i drugih, biće razmatrano. Mogu da sadrže jednu tabelu ili sliku i do pet navoda iz literature.

PODSETNIK ZA AUTORE

- Tri kopije rukopisa
 - Sažetak na engleskom i srpskom od 150-200 reči; 3-5 ključnih reči
 - Literatura, slike i tabele sledstveno citirani u tekstu
 - Dve fotografije na sjajnom papiru i jedna kopija svake slike, odgovarajuće obeležene
 - Dokumentacija sa dozvolama da se upotrebi ranije publikovan materijal
 - Prorpatno pismo (vidi uvodni tekst)
-

Pozivamo Vas da sekretaru časopisa pošaljete prikaze knjiga koje ste u međuvremenu publikovali

AUTHOR INDEX VOLUME 2021

- Arsenović B. See Baralić I. 21: 11 oa.
Arsenović B. See Stefanović K. 21: 21 cr.
Bajčetić S. See Janković A. 21: 18 oa.
Baralić I. Identifikacija klinički značajnih lek-lek interakcija kod gerijatrijskih pacijenata u Kliničko-bolničkom centru "Zvezdara". 21: 11 oa.
Baralić I. See Stefanović K. 21: 21 cr.
Bjedov J. See Dragović V. 21: 1 oa.
Bogićević J. See Janković A. 21: 18 oa.
Bulatović A. See Dragović V. 21: 1 oa.
Vuksanović M. Retka okularna Myasthenia gravis. 21: 25 cr.
Davidović D. See Mitrović M. 21: 6 oa.
Damjanović T. See Dragović V. 21: 1 oa.
Damjanović T. See Mitrović M. 21: 6 oa.
Damjanović T. See Janković A. 21: 18 oa.
Dimković N. See Mitrović M. 21: 6 oa.
Dragović V. Primena peritoneumske dijalize kod bolesnika starijeg životnog doba. 21: 1 oa.
Đurić P. See Janković A. 21: 18 oa.
Eraković I. See Stefanović K. 21: 21 cr.
Janković A. See Mitrović M. 21: 6 oa.
Janković A. Iskustvo jednog centra sa Covid-19 infekcijom u jedinici za hemodijalizu tokom prvog pandemijskog pika: mnogo pitanja, a malo odgovora. 21: 18 oa.
Marković K. See Mitrović M. 21: 6 oa.
Milojević Z. See Mitrović M. 21: 6 oa.
Mitrović M. Terapijska izmena plazme u hematološkim bolestima – iskustvo našeg Centra. 21: 6 oa.
Naumović R. See Dragović V. 21: 1 oa.
Naumović R. See Janković A. 21: 18 oa.
Pešić S. See Janković A. 21: 18 oa.
Popović J. See Janković A. 21: 18 oa.
Radović Maslarević V. See Dragović V. 21: 1 oa.
Stefanović K. See Baralić I. 21: 11 oa.
Stefanović K. Hemoragijski sindrom kao posledica interakcije varfarina i metronidazola. 21: 21 cr.
Todorov Sakić J. See Janković A. 21: 18 oa.
Čakarević M. See Mitrović M. 21: 6 oa.

SUBJECT INDEX VOLUME 2021.

- Peritoneal dialysis-and elderly, 21: 1 oa.
Therapeutic Plasma Exchange-and Hematologic Diseases, 21: 6 oa.
Clinically significant drug-drug interactions-and geriatric patients, 21: 11 oa.
Experience with COVID-19-and hemodialysis unit, 21: 18 oa.
-and first pandemic wave, 21: 18 oa.
Hemorrhagic syndrome-and warfarin plus metronidazole, 21: 21 cr.
Ocular Myasthenia Gravis, 21: 21 cr.



OUTPATIENT CLINIC
POLIKLINIKA



BUILDING IN R. BURDŽEVIĆA STREET
ZGRADA U ULICI R. BURDŽEVIĆA



NIKOLA SPASIĆ FOUNDATION
ZADUŽBINA NIKOLE SPASIĆA