

dopuna

REPUBLIKA HRVATSKA SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET	
Primljeno:	08.03.2019.
Klasifikacijska oznaka	Ustr. jedinica
643-02/19-23/1	10104
Urudžbeni broj	Prilozi Vrijednos
380-59-10104-19-1205	

UNIV.SPEC.-01 PRIJAVA TEME ZAVRŠNOG SPECIJALISTI

Podaci se u obrazac mogu upisivati u samo za to predviđena mjesta. Molimo Vas da se za kretanje kroz upitnik koristite tipkom „tab“.

OPĆI PODACI I KONTAKT SVEUČILIŠNOG SPECIJALISTA/SPECIJALISTICE

Ime i prezime sveučilišnog specijalista/specijalistice	ALMA STARČEVIĆ
Nositelj studija	MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U ZAGREBU
Naziv studija	POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI STUDIJ TRANSFUZIJSKA MEDICINA
Matični broj sveučilišnog specijalista/specijalistice	85Z18001
Ime i prezime majke i/ili oca	MARA GAZETIĆ
Datum i mjesto rođenja	10. 12. 1976.
Adresa	ANTUNA BARCA 16
Telefon/mobitel	051300068 / 0912333085
E-mail	starcevicalma76@gmail.com

ŽIVOTOPIS SVEUČILIŠNOG SPECIJALISTA/SPECIJALISTICE

Obrazovanje <i>(kronološki od novijeg k starijem datumu)</i>	19. 4. 2018. Klinički bolnički centar Rijeka, specijalistica transfuzijske medicine 2017. – 2018. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Zagreb, Poslijediplomski specijalistički studij Transfuzijska medicina 2015. – 2016. Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet Rijeka, upisan Poslijediplomski specijalistički studij Opća interna medicina 20. 10. 2011. – 18. 4. 2018. Klinički bolnički centar Rijeka, specijalizantica transfuzijske medicine 1996. – 2003. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, doktor medicine 1995. – 1996. Završena prva godina diplomskoga sveučilišnog studija Sanitarno inženjerstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci 1991. – 1995. Srednja medicinska škola u Rijeci 1983. – 1991. Osnovna škola Vežica u Rijeci
Radno iskustvo <i>(kronološki od novijeg k starijem datumu)</i>	17. 10. 2011. Klinički bolnički centar, Rijeka 27. 5. – 16. 10. 2011. Dom zdravlja PGŽ, ord. obiteljske medicine, Ravna Gora 18. 4. – 26. 5. 2011. Privatna ordinacija obiteljske medicine dr. Vika Pleše, Delnice 1. 3. – 17. 4. 2011. Privatna ordinacija obiteljske medicine dr. Vika Pleše, Delnice 20. 9. 2010. – 28. 2. 2011. AstraZeneca d.o.o., Zagreb 20. 10. 2004. – 17. 9. 2010. Solvay Pharmaceuticals, Zagreb 20. 10. 2003. – 19.10. 2004. Klinika za ortopediju Lovran (odrađen staž)

¹ Molimo datoteku nazvati: UNIV SPEC.-01 – Prezime Ime studenta poslijediplomskog specijalističkog studija.doc
 Molimo Vas da ispunjeni obrazac UNIV.SPEC.-01 pošaljete u elektroničkom i tiskanom obliku, potpisano, u nadležnu referadu.

**Popis radova i aktivnih
sudjelovanja na stručnim i
znanstvenim aktivnostima
(ako ih je bilo)**

Radovi objavljeni u časopisima indeksiranim u CC/WoS bazama podataka

1. Katalinić, Nataša; Fućak, Marina; Crnić, Tajana; Ćurković, Milena; Starčević, Alma; Balen, Sanja.

Pretransplantation monitoring of HLA antibodies by complement dependent cytotoxicity and Luminex-based assays. // *Wiener klinische Wochenschrift*. 129 (2017),1/2; 33-37

2. Katalinić, Nataša; Starčević, Alma; Mavrinac Martina; Balen, Sanja.

Complement-dependent cytotoxicity and Luminex technology for human leucocyte antigen antibody detection in kidney transplant candidates exposed to different sensitizing events. // *Clinical kidney journal*. 10 (2017),6;852-858

3. Starčević, Alma; Vukelić-Damijani, Nada; Balen, Sanja; Vlahović-Palčevski, Vera. Nuspojave oralnih antikoagulantnih lijekova. // *Medicina : glasilo Hrvatskoga liječničkoga zbora, Podružnica Rijeka*. 51 (2015), 2; 267-274

Kongresno priopćenje (sažetci) u CC časopisu

1. Lukežić, Nataša; Katalinić, Nataša; Vukelić-Damijani, Nada; Starčević, Alma; Balen, Sanja.

Clinical Relevance of pre-transplant blood transfusions in kidney transplant recipients // *Vox Sanguinis*. 2017. 294-294 (poster, međunarodna recenzija, sažetak)

2. Vukelić-Damijani, Nada; Katalinić, Nataša; Starčević, Alma; Sokolić, Jadranko; Željko, Župan; Balen, Sanja.

Coagulation Parameters and Need for Transfusion in Patients with Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Clinical Hospital Center Rijeka // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (RPTH)*/ Cushman, Mary (ur.) John Wiley & Sons, Inc., 2017. 1382-1382 (poster, međunarodna recenzija, sažetak)

3. Katalinić, Nataša; Crnić Marčetić, Tajana; Starčević, Alma; Vukelić-Damijani, Nada; Fućak, Marina; Kurtović, Helena; Duhović, Marijana; Šušnjar Šever, Sanda; Kovačević Cuculić, Tjaša; Balen, Sanja.

Influence of blood transfusions on HLA sensitization in the kidney transplant candidate // *Knjiga sažetaka*. 2016. (poster, sažetak).

4. Katalinić, Nataša; Živčić-Čosić, Stela; Fućak, Marina; Starčević, Alma; Crnić, Tajana; Kurtović, Helena; Mujić, Aida; Ćurković, Milena; Balen, Sanja.

Donor specific antibody monitoring and clinical outcome in kidney transplantation // (poster, međunarodna recenzija, neobjavljeni rad, znanstveni)

Oralne prezentacije

STARČEVIĆ, A.

KOJI SU BOLESNICI U RIZIKU ZA NASTANAK DVT-a?

Duboka venska tromboza u abdominalnoj onkološkoj kirurgiji, Poreč, 25. 11. 2016.

STARČEVIĆ, A.

ELEKTIVNI OPERATIVNI ZAHVAT – PRIPREMA PACIJENATA NA ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI

Duboka venska tromboza u abdominalnoj onkološkoj kirurgiji, Poreč, 26. 11. 2016.

STARČEVIĆ, A.

NESUKLADNOSTI U LABORATORIJU ZA ISPITIVANJE POREMEĆAJA ZGRUŠAVANJA KRVI U KBC-u RIJEKA

7. hrvatski transfuziološki kongres, Biograd na moru, 15. 9. – 17. 9. 2017.

STARČEVIĆ, A.

TRANSFUZIJSKA POTPORA U BOLESNIKA LIJEČENIH SUSTAVOM IZVANTJELESNE MEMBRANSKE OKSIGENACIJE

7. hrvatski transfuziološki kongres, Biograd na moru, 15. 9. – 17. 9. 2017.

NASLOV PREDLOŽENE TEME			
Hrvatski	NUSPOJAVE NOVIH ORALNIH ANTIKOAGULANTNIH LIJEKOVA		
Engleski	THE SIDE EFFECTS OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS		
Naslov na jeziku na kojem će se pisati rad (ako nije na hrvatskom ili engleskom)			
Obrazloženje (ako se rad piše na stranom jeziku)			
Područje/polje	TRANSFUZIJSKA MEDICINA		
PREDLOŽENI ILI POTENCIJALNI MENTOR			
	Titula, ime i prezime	Ustanova, država	E-pošta
Mentor	PROF. PRIM. DR. SC. SANJA BALEN, DR. MED.	MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U RIJECI Redovita profesorica u trajnom zvanju; KBC RIJEKA, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu, Krešimirova 42, Hrvatska. MEDICINSKI FAKULTET U ZAGREBU Poslijediplomski specijalistički studij Transfuzijska medicina; FAKULTET DENTALNE MEDICINE I ZDRAVSTVENIH STUDIJA, SVEUČILIŠTA U OSIJEKU; LIBERTAS SVEUČILIŠTE	sanja.balen@medri.uniri.hr
OBRAZLOŽENJE TEME			
Sažetak na hrvatskom jeziku (maksimalno 1000 znakova s praznim mjestima)	<p>Novi oralni antikoagulansi, izravni inhibitor trombina (dabigatran eteksilat) i inhibitori faktora Xa (rivaroksaban i apiksaban) pokazali su se jednakovrijednima ili superiornima u odnosu na varfarin u prevenciji ili liječenju venske tromboembolije. U ovom kratkom pregledu opisani su mehanizam djelovanja, klinička primjena i nuspojave novih oralnih antikoagulansa. Kao i svi antikoagulansi, novi oralni antikoagulansi imaju povećan rizik za nastanak krvarenja. Za razliku od varfarina, novi oralni antikoagulansi klinički su izazov zbog nedostatka specifičnog antidota i testova za mjerenje razine lijeka. Pri odabiru antikoagulantne terapije liječnik mora primijeniti personalizirani pristup svakom pacijentu.</p>		

<p>Sažetak na engleskom jeziku (maksimalno 1000 znakova s praznim mjestima)</p>	<p>New oral anticoagulants, direct thrombin inhibitor (dabigatran etexilat) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) both show noninferiority, even superior to warfarin in the prevention or treatment of venous thromboembolism. This brief review describes the mechanism of action, clinical use and side effects of new oral anticoagulants. New oral anticoagulants (NOACs) carry an increased risk of bleeding, like all other anticoagulant drugs. Unlike warfarin, a NOACs represents clinical challenge due to the lack of a specific antidote and tests for the measurement of drug levels. When choosing anticoagulant therapy, the physician must apply a personalized approach to each patient.</p>
<p>Cilj završnog rada (preporučeno 700 znakova s praznim mjestima)</p>	
<p>Pojava novih oralnih antikoagulansa velik je izazov u području medicine. Nakon što je više od pola stoljeća varfarin jedan od najčešće primjenjivanih oralnih antikoagulansa, otkrićem novih oralnih antikoagulansa omogućen je veći izbor u primjeni antikoagulantne terapije. Posljednjih pet godina u Republici Hrvatskoj odobrena su tri nova peroralna antikoagulantna lijeka: direktni inhibitor trombina (dabigatran eteksilat) i peroralni direktni inhibitori faktora Xa (apiksaban, rivaroksaban). Cilj je rada dati pregled mehanizama djelovanja, najvažnije indikacije i nuspojave dabigatran etexilata, rivaroksabana i apiksabana na temelju kliničkih studija RELY, ROCKET-AF i ARISTOTLE. Rad je namijenjen kliničarima kojima će olakšati odabir antikoagulatne terapije za svakoga pojedinog bolesnika, uz praktične savjete o uporabi direktnih oralnih antikoagulansa.</p>	
<p>Plan i metodologija (preporučeno 4000 znakova s praznim mjestima)</p>	
<p>Pregledni rad objavljen u Medicini Fluminensis 2015, Vol. 51, No. 2, p. 267-275</p> <p><i>Plan</i></p> <p>Ovaj pregledni rad sažetak je dokaza učinkovitosti, koristi i rizika primjene novih oralnih antikoagulansa u odnosu na varfarin na temelju analize objavljenih kliničkih studija.</p> <p>Atrijska fibrilacija (AF) najčešća je aritmija u ljudi, ima značajan utjecaj na morbiditet i mortalitet te je značajan čimbenik rizika za nastanak moždanog udara i periferne embolije. Donedavno je lijek izbora u prevenciji i liječenju komplikacija AF-a bio varfarin. Prednost je varfarina u velikom kliničkom iskustvu, cjenovno je prihvatljiv, a za slučaj bilo kakva krvarenja može se primijeniti antidot. Učinak lijeka može se laboratorijskim testom lako provjeriti. Nedostatak je varfarina interakcija s drugim lijekovima i s nekom hranom, osobito namirnicama bogatim vitaminom K, što rezultira promjenama vrijednosti internacionalnoga normaliziranog omjera (INR). Zbog točno određene i razmjerno uske terapijske širine potrebno je stalno laboratorijsko praćenje i korigiranje doze lijeka. Uvođenjem novih oralnih antikoagulansa stvoreni su uvjeti personaliziranog pristupa svakome pojedinom pacijentu i odabira najbolje moguće terapije. Prema Europskoj agenciji za lijekove (EMA, engl: European Medicines Agency) prva je indikacija za primjenu novih oralnih antikoagulansa prevencija venskih tromboembolijskih (VTE) događaja u odraslih osoba koje su podvrgnute elektivnom kiruškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena. Druga je indikacija prevencija moždanog udara i sistemske embolije (SE) u odraslih osoba s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (AF). Posljednja je odobrena indikacija liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te sprječavanje recidiva. Nakon primjene terapije, na temelju navedenih indikacija,</p>	

analizirane su nuspojave. Kategorizirane su prema:

- učestalosti prijavljenih i objavljenih nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka);

- vrsti i težini nuspojava dabigatran eteksilata, rivaroksabana, apiksabana u odnosu na varfarin.

Metodologija

Pretraživane su studije u kojima je atrijska fibrilacija bila ključna točka ispitivanja. Osnovna baza pretraživanja literature zasniva se na radovima objavljenim u časopisima koji su pohranjeni u PubMed Central® (PMC). Analizirane su kliničke studije koje su zadovoljile sljedeće kriterije:

- usporedba izravne oralne antikoagulanse s antagonistima vitamina K, s naglaskom na sigurnost, djelotvornost i učinkovitost;
- uključena multinacionalnost, multicentričnost, prospektivnost, randomiziranost;
- najmanje 10 000 ispitanika.

Na temelju navedenih kriterija izdvojene su tri studije:

- RELY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation TherapY) – uspoređivao se učinak dviju doza dabigatran eteksilata (110 mg i 150 mg dvaput dnevno) s varfarinom (1,3 ili 5 mg, doza prilagođena međunarodnom normaliziranom omjeru [INR] od 2.0 do 3.0) za prevenciju nastanka moždanog udara u bolesnika s AF-om, s umjerenim do visokim rizikom od moždanog udara i sa sistemskom embolijom (SE);
- ROCKET-AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) – u dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji uspoređivao se rivaroksaban i varfarin. U ovom ispitivanju uključena su 14 264 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, koji su imali povećan rizik za moždani udar te primali ili rivaroksaban u dnevnoj dozi od 20 mg ili varfarin u prilagođenoj dozi (INR 2-3);
- ARISTOTLE (In the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) – uspoređivao se apiksaban u dozi od 5 mg dvaput dnevno i varfarin u prilagođenoj dozi (INR 2-3). Uključen je 18 201 bolesnik s atrijskom fibrilacijom i najmanje jednim dodatnim faktorom za nastanak moždanog udara.

Analizirani ishodi prijavljeni su u različitim studijama bez obzira na kliničku važnost i težinu (tj. razmotreni su i fatalni i neozbiljni događaji).

Popis literature koja će se koristiti (barem 10 referenci)

1. Eikeboom JW, Weitz JI. A replacement for varfarin in the search continues. *Circulation* 2007;2:131-133.
2. Gonsalves WI, Gupta V, Patnaik MM. Management of bleeding complications in patients anticoagulants. *J Hematol Transfus* 2(1):1015.
3. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O' Keefe J, Morin DP, Khatib SK et al. Atrial fibrillation in the 21st century: A current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(4):394-409.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernest S et al. Guidelines for management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;

12:1360-1420.

5. Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use? ASH Hematology, The Education program 2012; 2012:536-540.
6. Levy JH, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013; 118:1466-74.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Phil CBD, Yusuf S, Phil D, Eikelboom J et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 12:1139-1151.
8. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey J, Oldgren J et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial *Circulation* 2011; 123(21):2363-2372.
9. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Hartter S et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: the randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J.* 2012; 163:931.
10. Mangiafico RA, Mangiafico M. Emerging anticoagulant therapies for atrial fibrillation: new options, new challenges. *Curr Med Chem* 2012; 19(27):4688-98.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 10:883-8911.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
13. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010; 121:1523-1532.
14. Gallus A. New oral anticoagulants- clinical applications. *Aust prescr* 2010; 33: 42-7.
15. Tripodi A. The laboratory and the new oral anticoagulants. *Clin Chem.* 2013;59(2):353-62.
16. Pismo zdravstvenim djelatnicima o važnosti pažljive primjene lijekova Eliquis (apiksaban), Pradaxa (dabigatran eteksilat) i Xarelto (rivaroksaban) [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). c2007-2014. Available at:

www.almp.hr/?ln=hr&w=novosti&d=2013&id=907&p=15, accessed October 6, 2014

Obrazloženje mentora o prihvatanju ili odbijanju teme

Pregledni rad objavljen je pod naslovom "Nuspojave oralnih antikoagulantnih lijekova" u Medicini Fluminensis 2015. Antikoagulantna terapija široko se primjenjuje u kardiologiji, ortopediji, neurologiji i drugim granama medicine pa je važno upoznati se s primjenom lijekova iz ove skupine. Direktni oralni antikoagulansi proširili su terapijske mogućnosti u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u odraslih osoba s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, u primarnoj prevenciji venskih tromboembolijskih događaja ortopedskih kirurških bolesnika te u liječenju duboke venske tromboze i plućne embolije. S obzirom na to da je varfarin desetljećima bio lijek izbora u navedenim indikacijama, uvođenjem direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK) omogućen je veći izbor terapijskog pristupa i mogućnost personaliziranog pristupa bolesniku. Danas je dostupan velik broj objavljenih radova o kliničkim ispitivanjima DOAK-a pa se ovaj završni

rad nadovezuje na već objavljene članke. Uz uvid u mehanizme djelovanja DOAK-a i farmakološke karakteristike svakoga pojedinog lijeka, prikazuje dokaze iz kliničkih studija (medicina temeljena na dokazima). Provedena je usporedba učinkovitosti, sigurnosti i rizika primjene varfarina u odnosu na direktne oralne antikoagulanse, opisana su klinička istraživanja usporedbe djelotvornosti DOAK-a u odnosu na varfarin i dan je uvid u nuspojave dabigatran etexilata, rivaroksabana i apiksabana na temelju kliničkih studija RELY, ROCKET-AF i ARISTOTLE, s posebnim osvrtom na učestalost intrakranijalnog i gastrointestinalnog krvarenja. Tako koncipiran rad namijenjen je ponajprije kliničarima kojima može olakšati odabir antikoagulatne terapije za svakoga pojedinog bolesnika (personalizirana medicina) i dati korisne praktične savjete o upotrebi direktnih oralnih antikoagulanasa.

Prihvaćam temu završnoga specijalističkog rada.

Suglasnost predloženog mentora i kandidata s prijavom teme

Odgovorno izjavljujem da sam suglasna s temom koja se prijavljuje.

Potpis prof. dr. sc. prim. Sanja Balen, dr. med.
(ime i prezime predloženog mentora)

Potpis Alma Starčević, dr. med.
(ime i prezime kandidata)

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da nisam prijavio/la završni specijalistički rad s istovjetnom temom ni na jednom drugom sveučilištu.

U Rijeci, 19. 12. 2018.

Potpis Alma Starčević, dr. med.
(ime i prezime kandidata)

M.P.