

Prilagodba doza lijekova u osoba na kroničnoj hemodijalizi koje se liječe na Odjelu za dijalizu Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu

Papić, Ivan

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:276137>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivan Papić

**PRILAGODBA DOZA LIJEKOVA U OSOBA NA KRONIČNOJ
HEMODIJALIZI KOJE SE LIJEČE NA ODJELU ZA DIJALZU
KLINIČKE BOLNICE DUBRAVA U ZAGREBU**

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij Poslijediplomski specijalistički studij kliničke farmacije

Mentor rada: prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca, mag.pharm., spec. kliničke farmacije

Specijalistički rad obranjen je dana 5.veljače 2021. godine, u 17 sati preko *on-line* platforme

MS Teams pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Maja Ortner Hadžiabdić

2. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca

3. nasl.izv.prof.dr.sc. Srećko Marušić

Rad ima 45 listova.

Istraživanje je provedeno na Odjelu za dijalizu Zavoda za nefrologiju i dijalizu i Bolničkoj ljekarni Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu pod mentorstvom prof.dr.sc Vesne Bačić Vrca u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija na Farmaceutsko-bioke-mijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem se mentorici prof.dr.sc. Vesni Bačić Vrca na ažurnosti i savjetima prilikom izrade ovog specijalističkog rada i svim kolegama u Bolničkoj ljekarni KB Dubrava na razumijevanju i podršci.

Zahvaljujem se liječnicima i medicinskim sestrama Odjela za dijalizu KB Dubrave na suradnji i otvorenosti za timski rad u skrbi za osobe koje se liječe hemodijalizom i ispitanicima koji su svojim sudjelovanjem omogućili izradu ovog rada u jeku pandemije virusom COVID-19.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost neprikladnog doziranja lijekova koji zahtijevaju prilagodbu doze i ostalih farmakoterapijskih problema u osoba na kroničnoj hemodijalizi, te prihvaćenost farmaceutskih intervencija od strane liječnika.

Ispitanici i metode: U istraživanje su uključeni bolesnici liječeni intermitentnom hemodijalizom na Odjelu za dijalizu KB Dubrava. Pacijentima je uzeta medikacijska povijest te je učinjen farmakoterapijski pregled od strane kliničkog farmaceuta. Za lijekove kojima doza nije bila prilagođena klinički farmaceut uputio prijedlog intervencije liječniku u pisanom obliku. Ukoliko je farmakoterapijskim pregledom uočen neki drugi farmakoterapijski problem također je upućena farmaceutska intervencija. Intervencije su se bilježile kao prihvaćene ili neprihvaćene.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 60 osoba, od toga 38 muškaraca i 22 žene. Prosječna dob ispitanika bila je 67.0 ± 12.4 godina. Pacijenti su koristili $12,2 \pm 4,4$ lijekova, od toga $9,9 \pm 4,3$ u kućnim uvjetima u $13,6 \pm 5,9$ doza, te $2,2 \pm 0,7$ lijekova u dijaliznom centru. Za 4,2% od ukupno 596 propisanih lijekova doza nije bila prilagođena, dok je za 4,5% lijekova postojala kontraindikacija za primjenu u osoba na hemodijalizi. 55% pacijenta imalo je neprilagođenu dozu lijeka i/ili kontraindikaciju za primjenu lijeka. Prihvaćenost farmaceutskih intervencija u ovim slučajevima bila je 37%. Za ostale farmakoterapijske probleme intervencije su u potpunosti prihvaćene: neadherencija (19), interakcije lijekova (11) i duplikacija terapije (9). Ukupno je prihvaćeno 64% upućenih farmaceutskih intervencija.

Zaključak: Osobe koje se liječe hemodijalizom koriste veliki broj lijekova, a preko polovice ispitanika imali su lijek kojem doza nije prilagođena i/ili su koristili lijek koji je kontraindiciran. Veliki broj farmaceutskih intervencija upućuje na nužnost uključivanja kliničkog farmaceuta u tim koji skrbi o osobama na kroničnoj hemodijalizi kako bi se osigurali pozitivni ishodi liječenja, uz smanjenje rizika za nastanak nuspojava i povećanja sigurnosti pacijenata.

SUMMARY

Objectives: The aim of this study was to determine the frequency of inappropriate dosing of drugs requiring dose adjustment in patients on chronic hemodialysis and other pharmacotherapeutic problems and the acceptance rate of pharmaceutical interventions by physicians.

Patients and methods: The study included patients on intermittent hemodialysis at the Dialysis Department of Clinical hospital Dubrava. Medication history was obtained and a pharmacotherapeutic review was performed by a clinical pharmacist. Drugs for which the dose was not adjusted, the clinical pharmacist addressed the suggested intervention to the nephrologist. If another pharmacotherapeutic problem is detected during the pharmacotherapeutic review, pharmaceutical intervention is also referred. Interventions were recorded as accepted or unaccepted.

Results: The study included 60 patients, of which 38 were men and 22 were women. The mean age of the subjects was 67.0 ± 12.4 years. Patients used 12.2 ± 4.4 drugs, of which 9.9 ± 4.3 at home in 13.6 ± 5.9 doses, and 2.2 ± 0.7 drugs in the dialysis center. 4,2% of 596 prescribed drugs had the unadjusted dose, while 4,5% drugs were contraindicated in hemodialysis population. 55% patients had an unadjusted dose and/or contraindication to the used drug. The acceptance rate of pharmaceutical interventions was 37% in this regard. Pharmaceutical interventions regarding other drug related problems were completely accepted: nonadherence (19), duplication of therapy (9) and drug interactions (11). In total, 64 % of all pharmaceutical interventions were accepted.

Conclusion: People undergoing hemodialysis use a large number of drugs, and over half of the subjects had a drug whose dose were unadjusted and/or its use was contraindicated. A large number of pharmaceutical interventions suggest the need to include a clinical pharmacist in a team caring for people on chronic hemodialysis to ensure positive treatment outcomes, while reducing the risk of side effects and increasing patient safety.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA | 1 |
| 1.1. KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST | 1 |
| 1.2. HEMODIJALIZA | 3 |
| 1.3. KOMORBIDITETI U SKLOPU LIJEČENJA HEMODIJALIZOM | 5 |
| 1.4. FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA LIJEKOVA U OSOBA NA HEMODIJALIZI..... | 7 |
| 1.5. DOZIRANJE LIJEKOVA U PACIJENATA NA HEMODIJALIZI | 14 |
| 1.6. STRATEGIJE ZA POVEĆANJE STUPNJA PRILAGOĐENOSTI DOZE LIJEKA U PACIJENATA S OSLABLJENOM FUNKCIJOM BUBREGA..... | 16 |
| 1.7. FARMAKOTERAPIJSKI PROBLEMI U PACIJENATA NA HEMODIJALIZI..... | 17 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA | 20 |
| 2.1. PRIMARNI CILJ | 20 |
| 2.2. SEKUNDARNI CILJ | 20 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 21 |
| 3.1. ETIČKO POVJERENSTVO | 21 |
| 3.2. ISPITANICI | 21 |
| 3.1.1. KRITERIJI ZA UKLJUČIVANJE | 21 |
| 3.1.2. KRITERIJI ZA ISKLJUČIVANJE | 21 |
| 3.3. DIZAJN ISTRAŽIVANJA | 21 |
| 3.3.1. POSTUPAK | 22 |
| 3.3.2. KLASIFIKACIJA LIJEKOVA S OBZIROM PRILAGOĐENOST DOZE LIJEKA I PRIHVAĆENOSTI FARMACEUTSKE INTERVENCIJE | 23 |
| 3.4. STATISTIČKA ANALIZA | 23 |
| 4. REZULTATI | 24 |
| 4.1. OPIS UZORKA ISTRAŽIVANJA | 24 |
| 4.2. NEPRIKLADNO DOZIRANI LIJEKOVI I FARMACEUTSKE INTERVENCIJE | 24 |
| 5. RASPRAVA | 28 |
| 6. ZAKLJUČAK | 32 |
| 7. LITERATURA | 33 |
| 8. ŽIVOTOPIS | 40 |

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

Kronična bubrežna bolest (KBB) se definira kao oštećenje bubrega ili smanjenje bubrežne funkcije koja traje dulje od 3 mjeseca, s posljedicama na zdravlje. Biljege bubrežnog oštećenja čine: albuminurija, poremećaji sedimenta mokraće, elektrolitski i drugi poremećaji koji su posljedica oštećenja bubrežnih tubula, strukturne bubrežne promjene koje se dokazuju biopsijom, histološkom pregledom ili slikovnim postupcima, te provedeno bubrežno presađivanje. Smanjenje bubrežne funkcije definirano je kao smanjenje glomerularne filtracije (GF) na <60 ml/min/1,73 m².

Prema KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) preporukama KBB se klasificira u šest stadija prema veličini GF (G stadiji) (Tablica 1). KBB se također može klasificirati u tri stadija prema veličini albuminurije (A1: < 30 mg/g, A2: 30-300 mg/g, A3: > 300 mg/g). GF je najbolji pokazatelj bubrežne funkcije. Bubrežna funkcija je po definiciji smanjena kada je $GF < 60$ ml/min/1,73 m², a o završnom stadiju bubrežne bolesti ili zatajenju bubrežne funkcije/zatajenju bubrega govori se kada je $GF < 15$ ml/min/1,73 m² ili kada je već započeto liječenje dijalizom. Albuminurija je odraz povećane propusnosti glomerularnih kapilara i rani je znak oštećenja bubrežne funkcije (1).

Tablica 1. Stadiji KBB s obzirom na brzinu glomerularne filtracije prema KDIGO, 2013.

| <i>Stadij s obzirom na GF</i> | <i>GF (ml/min/1.73 m²)</i> | <i>Opis</i> |
|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| G1 | ≥ 90 | Normalna ili visoka |
| G2 | 60-89 | Blago smanjena |
| G3a | 45-59 | Blago do umjereno smanjena |
| G3b | 30-44 | Umjereno do teško smanjena |
| G4 | 15-29 | Teško smanjena |
| G5 | < 15 | Zatajenje bubrežne funkcije (D-ako je na dijalizi) |
| G5D | dijaliza | |

KBB je prepoznata kao vrlo značajan globalni javnozdravstveni problem. Procjenjuje se da je učestalost KBB u općoj populaciji u svijetu oko 8% do 16%, dok se 1.9 milijuna osoba liječi nadomještanjem bubrežne funkcije koje uključuje: hemodijalizu, peritonealnu dijalizu i transplantaciju bubrega. Prevalencija KBB povećava se s dobi, tako da u osoba starijih od 70 godina iznosi oko 30% (2, 3). Preciznih podataka o učestalosti KBB u Republici Hrvatskoj nema. U Europi se oko pola milijuna ljudi liječi putem kronične HD (4). U 2016. godini u Europi je 83 tisuće ljudi započelo liječenje jednim od oblika nadomjesne bubrežne funkcije, dok je u Hrvatskoj u istoj godini 675 osoba, srednje dobi od 65 godina, započelo s nadomještanjem bubrežne funkcije (5). Prema podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije u Hrvatskoj je na dan 31.12.2014. registrirano 4102 osoba koje su živjele uz pomoć nadomještanja bubrežne funkcije. Od toga se pola liječi kroničnom HD-om, 48% ima funkcionirajući bubrežni transplantat, a samo 3% osoba liječi se peritonejskom dijalizom. Broj pacijenata na kroničnoj HD trajno se smanjuje od 2007. godine, dok raste broj osoba koje su primile bubreg transplantacijom (6).

Najčešći uzroci KBB su šećerna bolest (44%), arterijska hipertenzija (28%) i glomerulonefritis (7%). Ostali faktori rizika za nastanak KBB su pušenje, pretilost, hiperlipidemija, anemija i uporaba nefrotoksičnih lijekova (1, 2). Srčanožilne bolesti, neovisno o arterijskoj hipertenziji, značajan su rizični čimbenik za nastanak KBB (7). Prema procjenama otprilike 50% završnog stadija bubrežne bolesti posljedica su dijabetičke nefropatije što je čini uvjerljivo vodećim uzrokom (8).

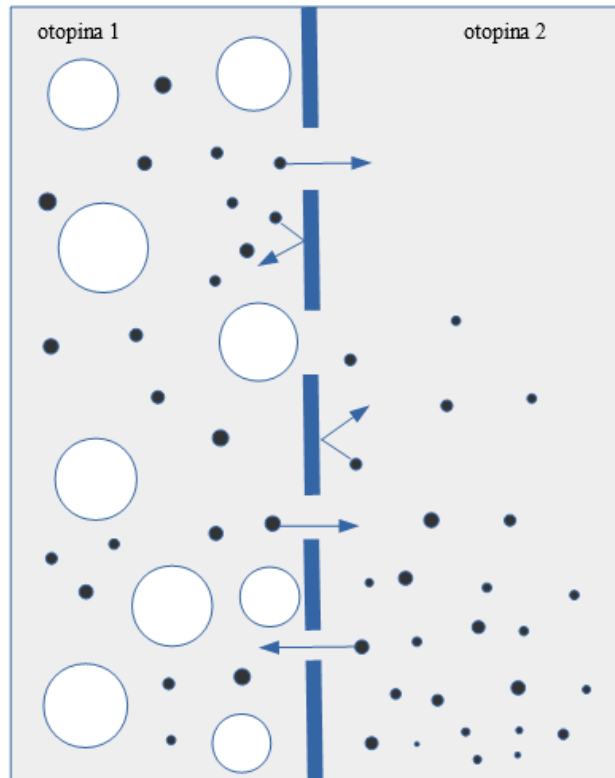
Pacijenti s KBB, neovisno o uzroku nastanka, imaju povećan rizik za nastanak i razvoj kardiovaskularnih bolesti. Prevalencija kardiovaskularnih bolesti u pacijenata s KBB (65%) dvostruko je veća od prevalencije u pacijenata bez KBB (33%). Mortalitet i broj hospitalizacija puno je veći u osoba s bubrežnom bolesti u usporedbi s osobama bez bubrežne bolesti. Mortalitet nedijaliziranih pacijenata sa stadijem KBB 3 do 5 je 40% viši u odnosu na pacijente bez

KBB. Pacijenti na dijalizi imaju 6 do 8 puta veći mortalitet od vršnjaka koji se ne liječe dijalizom (2, 9, 10). Prema američkoj bazi podataka 57% pacijenata koji se liječe hemodijalizom imaju preživljenje dulje od 3 godine nakon početka liječenja ovim modalitetom. Vodeći uzroci smrti u pacijenata koji se liječe dijalizom su kardiovaskularne bolesti s oko 40%, a slijede ga infekcije najčešće povezane s krvožilnim pristupom za dijalizu (11). Stopa mortaliteta pacijenata na HD u dobi 30-34 godine je čak 25 puta veća od opće populacije iste dobi (12).

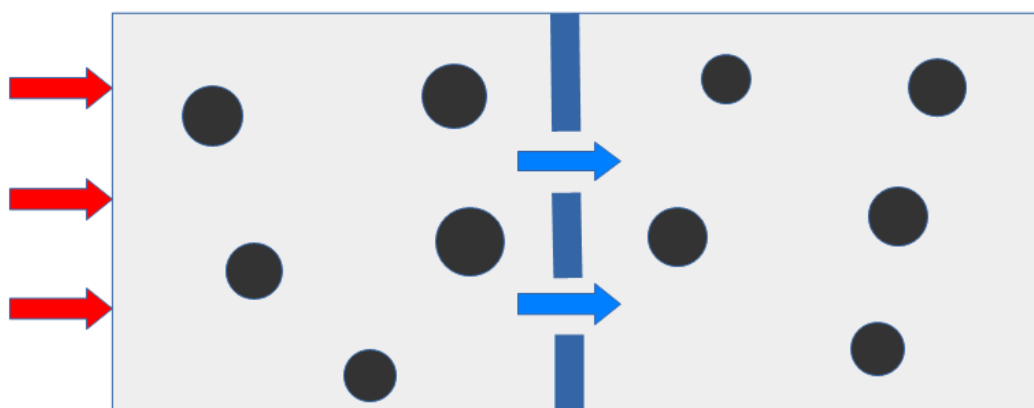
1.2. HEMODIJALIZA

Progresijom KBB dolazi do nakupljanja toksičnih (uremijskih) produkata metabolizma u tijelu koji za posljedicu imaju disfunkciju većine organskih sustava koji se naziva uremijskim sindromom (13).

Hemodijaliza podrazumjeva proces u kojem krv cirkulira izvan tijela preko dijalizne polupropusne membrane kroz koju dolazi do difuzije molekula i iona niz elektrokemijski koncentracijski gradijent u elektrolitsku otopinu (dijalizat) koja simulira plazmu (Slika 1). Na taj način se iz krvi odstranjuje višak metaboličkih tvari, kao što je ureja, koje se nakupljaju posljedično zatajenju bubrežne funkcije. Dvije osobine od kojih najviše ovisi brzina difuzije su koncentracija i molekularna veličina otopljene tvari. Što je razlika koncentracije (koncentracijski gradijent) između dijalizatne otopine i krvi veća, difuzija će se odvijati brže. Manje molekule, kalij i ureja, difundiraju brže, dok veće molekule albumini i β_2 -mikroglobulin, kao i tvari vezane na proteine puno sporije prolaze kroz polupropusnu membranu. Kako bi se postigao veći i održavan koncentracijski gradijent krvi i otopina za dijalizu teku u suprotnom smjeru. Ostali čimbenici koji utječu na uklanjanje tvari iz krvi su: karakteristike dijalizne membrane, brzine protoka dijalizata i naboj molekule. S druge pak strane elektroliti kao što su bikarbonati iz



Slika 1. Shematski prikaz procesa difuzije. Molekule i ioni idu iz područja više koncentracije u područje niže koncentracije do izjednačenja koncentracije s obje strane polupropusne membrane. Molekule koje su veće od veličine pora ne mogu proći kroz polupropusnu membranu.



Slika 2. Shematski prikaz procesa ultrafiltracije. Primjenom hidrostatskog tlaka (s lijeve strane) dolazi do prolaska vode u područje nižega tlaka (u desno) zajedno s molekulama koje su manje od veličine pora polupropusne membrane.

dijalizne otopine prelaze u krv. Difuzija otopljenih tvari se odvija dok postoji koncentracijski gradijent koji je postojan za cijelo vrijeme hemodijalize zbog brzog protoka krvi i dijalizata, kao i zbog veličine molekula koje su često prevelike da brzo prelaze kroz membranu. Osim difuzijom, otklanjanje iz krvi se može odvijati i procesom konvekcije kada molekule zajedno s vodom prolaze kroz membranu, što je moguće jedino ukoliko su pore dovoljno velike. Kako bi se hemodijalizom nastojalo postići uravnoteženo stanje, koje u fiziološkim uvjetima održava bubreg, iz tijela je potrebno ukloniti višak vode koji je posljedica unosa tekućine ili metabolizma hrane u periodu između hemodijaliza. To se postiže procesom ultrafiltracije koji je vođen hidrostatskim ili osmotskim tlakom (Slika 2). Hemodijaliza se najčešće provodi 3 puta tjedno u trajanju 3 do 4 sata (10, 14 - 17).

Kako bi se provodila hemodijaliza nužno je osigurati krvožilni pristup koji će omogućiti odvođenje krvi prema dijalizatoru i njezin povratak u krvožilni pristup pacijenta. Funkcionalnost krvožilnog pristupa podrazumijeva dostupnost za kanulaciju i osiguravanje zadovoljavajućeg protoka, uz što je moguće manje infekcija. Tri vrste krvožilnog pristupa se koriste: arteriovenska fistula, arterijsko venski graft i središnji venski pristup. Općenito prednost se daje arteriovenskoj fistuli ukoliko je izvediva (18). U cilju sprječavanja zgrušavanja krvi u sistemu dijaliznog aparata ili krvožilnog pristupa za hemodijalizu u većini slučajeva primjenjuje se antikoagulantna terapija niskim dozama nefrakcioniranim ili niskomolekularnim heparinom (10, 19).

1.3. KOMORBIDITETI U SKLOPU LIJEČENJA HEMODIJALIZOM

Pacijenti u sklopu liječenja intermitentnom hemodijalizom uobičajeno imaju značajne komorbiditete, najčešće: arterijsku hipertenzija, poremećaj koštano-mineralnog metabolizma i anemiju (20).

Arterijska hipertenzija ima veliku prevalenciju u osoba na hemodijalizi od 50% do 85%, a liječenje je manje uspješno u odnosu na opću populaciju. U pacijenata na hemodijalizi vrlo je kompleksna i ima više uzroka. Izdvajaju se faktori povezani s gubitkom bubrežne funkcije koji djeluju putem osi renin-aldosteron-simpatikus i faktori vezani za hemodijalizu: procjena suhe tjelesne težine, donos tekućine između dvije dijalize, primjenjena doza dijalize i volumeno opterećenje. Stoga je za uspješno liječenje arterijske hipertenzije neophodno pod kontrolu staviti unos tekućine i soli, uz farmakoterapiju koja uključuje standardne antihipertenzive uzimajući u obzir prisutne komorbiditete (20, 21).

Anemija u KBB je posljedica smanjene proizvodnje eritropoetina, hormona nužnog za eritropoezu. Tako se u pacijenata sa stupnjem bubrežnog oštećenja G3 i višim gubi odgovor na hipoksiju. Pri započinjanju liječenja hemodijalizom gotovo 70-80% bolesnika ima anemiju. Česta je i anemija s manjkom željeza u pacijenata s teškim zatajenjem bubrežne funkcije zbog povećanih potreba tijekom primjene lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE) kao i smanjene dostupnosti željeza uslijed smanjene apsorpcije, upale, gubitka hemodijalizom i čestim laboratorijskim pretragama. I tih razloga česta je potreba za nadomještanjem željeza kako bi se postigao pozitivan odgovor na terapiju LSE-om. Smanjen životni vijek eritrocita u pacijenata na hemodijalizi na otprilike 60 dana posljedica je nakupljanja uremijskih toksina, nedostatka folata i vitamina B12, što dodatno pogoduje nastanku i progresiji anemije. U liječenju anemije ciljna razina hemoglobina u pacijenata na hemodijalizi je 110-120 g/l, uz vrijednosti željeza u referentnim intervalima i feritinom ne manjim od 200ug/l i ne većim od 800ug/l (2, 20, 22).

Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s KBB (CKD-MBD, od engl. *chronic kidney disease - mineral bone disease*) bubrega je sistemski poremećaj kojeg obilježavaju biokemijske abnormalnosti kalcija, fosfata, paratireoidnog hormona (PTH) i vitamina D, te patološke kalcifikacije krvnih žila i mekih tkiva. Navedene biokemijske promjene poznate su pod nazivom sekundarni hiperparatireoidizam. Slabljenjem bubrežne funkcije dolazi do sma-

njenog izlučivanja fosfata što rezultira hiperfosfatemijom i hipokalcemijom. Hipokalcemija i hiperfosfatemija stimuliraju sekreciju PTH-a što povećava resorpciju kalcija iz bubrežnih tubula i kosti, te potiče izlučivanje fosfata. Razina aktivnog oblika vitamina D – kalcitriola, koji potiče apsorpciju kalcija i fosfata iz probavnog sustava, također je smanjena i stimulira sekreciju PTH-a. S daljnjim smanjenjem glomerularne filtracije dolazi do gubitka odgovora bubrega na PTH i daljnjim pogoršanjem vrijednosti kalcija i fosfata, kao i njihove povećane resorpcije iz kosti. Poznata je povezanost teškog hiperparatireoidizma i povećanja morbiditeta te povećanje ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta kao posljedice vaskularne kalcifikacije aorte i koronarnih arterija. Iznimno težak oblik metastatskih kalcifikacija jest kalcifilaksija (kalcificirajuća uremijska arteriolopatija) koja rezultira ishemijom i infarktima tkiva, gangrenom i ulceracijama. Bolesnici s kožnim ulceracijama imaju 39% povišenu šestomjesečnu i 80% povišenu ukupnu smrtnost (2, 20, 23).

1.4. FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA LIJEKOVA U OSOBA NA HEMODIJALIZI

U pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti može doći do promjene apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije bubrežima mnogih lijekova, odnosno svih farmakokinetičkih faza (24). Lijekovi i njihovi metaboliti koji se primarno izlučuju bubrežima najviše ovise o glomerularnoj filtraciji, a u manjoj mjeri o tubularnoj sekreciji i reapsorpciji. Glomerularna filtracija smanjuje se starenjem i prisutnošću bubrežne bolesti. Zbog toga je bubrežni klirens lijekova koji se izlučuju primarno ovim mehanizmom smanjen, a u osoba koje se liječe hemodijalizom može biti čak i nepostojan ovisno o ostatnoj funkciji bubrega, što bi se trebalo uzeti u obzir kada se ti lijekovi primjenjuju u ovoj populaciji. Pacijenti u završnom stadiju bolesti bubrega također mogu imati izmijenjen farmakodinamski odgovor na lijek što može biti posljedica fi-

zioloških i biokemijskih promjena, primjerice pojačan učinak enoksaparina i varfarina najvjerojatnije zbog disfunkcije trombocita u uremičnim uvjetima (25).

Učinak na apsorpciju lijekova

Bubrežna bolest može utjecati na oralnu primjenu lijekova i enteralnu apsorpciju na nekoliko načina. Povećanje pH sadržaja u želucu često se nalazi u pacijenata s KBB, a etiologija mu je višerazložna. Povišene vrijednosti ureje u KBB dovode od pojačanog stvaranja amonijaka u crijevima koji je produkt njezine razgradnje (26). Nadalje, primjena lijekova kao što su antacidi, blokatori histaminskih receptora tipa 2, inhibitori protonske pumpe i vezači fosfata, povećava pH želuca. Lijekovi koji se optimalno apsorbiraju u kiselom pH, povećanjem pH dolazi do smanjene ionizacije i otapanja, te posljedično smanjene apsorpcije. Primjeri takvih lijekova su: furosemid, ketokonazol, itrakonazol i željezo (II) sulfat. Primjena antacida može smanjiti apsorpciju lijekova zbog formiranja kelata, posebice tetraciklina i florokinolona. Iako ovo nisu učinci specifični za bubrežnu bolest, budući da je primjena ovih lijekova gotovo sveprisutna u pacijenata s KBB, navedene interakcije lijekova utjecat će na apsorpciju drugih lijekova (24). Sljedeći način je poremećaj gastrointestinalnog motiliteta. Neuropatija koja se javlja uz uremiju, ali i šećernu bolest, može uzrokovati promjenu želučanog i crijevnog motiliteta, kao i produljenje vremena pražnjenja želuca. Posljedica gastropareze može biti produljenje vremena do postizanja maksimalne koncentracije lijeka u sistemskej cirkulaciji. Ovaj efekt najčešće ne dovodi do promjene ukupne količine apsorbiranog lijeka, ali može biti značajan kod lijekova koji zahtijevaju brz nastanak djelovanja, primjerice kod primjene analgetika ili kratkodjelujućih sulfonilureja. Mučnina, povraćanje i proljev su česti simptomi u uremičnim pacijenata, te kao posljedicu mogu imati smanjenu apsorpciju lijekova. Također, edem gastrointestinalnog trakta, koji je komplikacija nefrotskog sindroma i kongestivnog

zatajenja srca, dovodi do smanjenja apsorpcije lijekova, primjerice furosemida od 10% do čak 50% (27, 28).

Neki lijekovi, kao što su ciklosporin, sertralin, felodipin i takrolimus, podliježu značajnom metabolizmu u gastrointestinalnom sustavu. Pokazalo se da je oslabljena funkcija bubrega povezana sa smanjenom aktivnošću crijevnih enzima CYP450. Posljedično dolazi do povećane apsorpcije peroralno primijenjenog lijeka (24, 26).

Učinak na distribuciju lijekova

Volumen distribucije (Vd) lijeka odgovara mjeri u kojoj je lijek raspodijeljen u tijelu. Volumen distribucije mnogih lijekova povećan je u pacijenata s teškim bubrežnim zatajenjem, kao i kod pacijenata s blagim zatajenjem bubrega koji razviju akutnu ozljedu bubrega (AOB), što može dovesti do smanjenja koncentracije lijeka u krvi. Povećanje volumena distribucije posljedica je promjene nekoliko parametara: smanjenog vezanja lijeka na proteine plazme, smanjenog vezanja lijeka na tkiva, promjene sastava tijela i volumnog opterećenja kao posljedice pretjeranog unosa tekućine (24).

KBB uzrokuje promjene u sastavu tijela: porast ukupnog volumena vode, smanjenje mišićne mase i povećanje masnog tkiva. Preopterećenje tekućinom u kliničkoj slici ascitesa i edema povećat će volumen distribucije lijekova vezanih na proteine plazme i onih topljivih u vodi, npr. vankomicina i atenolola. Kod primjerice aminoglikozida i cefalosporina, volumen distribucije može biti povećan i do 150%. S druge strane, povećanje udjela masnog tkiva i smanjenje mišićne mase može smanjiti volumen distribucije hidrofilnih lijekova (24, 26, 28).

Mjera u kojoj lijek ispoljava svoj farmakološki učinak direktno je povezana s koncentracijom slobodnog ili nevezanog lijeka koji je dostupan za distribuciju u ciljna tkiva. Kiseli lijekovi, kao što su penicilini, cefalosporini, salicilati, barbiturati, fenitoin, valproat i varfarin, vežu se na albumin, dok se bazični lijekovi, kao što su morfin, oksazepam i vankomicin, vežu na $\alpha 1$

kiseli glikoprotein. Vežanje mnogih kiselih lijekova na proteine plazme smanjeno je u pacijenata s KBB (24). Postoji nekoliko mehanizama koji objašnjavaju ovu pojavu. Hipoalbuminemija je česta posljedica albuminurije pacijenata s KBB, a za posljedicu ima smanjeno vežanje lijeka i povećanje koncentracije slobodnog lijeka u plazmi. U pacijenata s bubrežnim zatajenjem dolazi do nakupljanja ureje, kiselih endogenih međuprodukata, lijekova i njihovih metabolita koji se kompetitivno natječu za vezna mjesta, te na taj način značajno istiskuju kisele lijekove koji su vezani na albumin. Posljedično dolazi do povišene koncentracije slobodnog lijeka, posebice u onih koji su visoko vezani na albumin (>80%). Poznato je da u pacijenata s bubrežnom bolesti dolazi do promjene strukturne konformacije albumina, što može dovesti do smanjenja afiniteta ili veznih mjesta za lijekove (26, 27). U pojedinim slučajevima, primjerice fenitoina, kada lijek ima usku terapijsku širinu, može biti potrebno pratiti koncentraciju nevezanog lijeka u plazmi (29).

Tablica 2. Volumen distribucije nekih lijekova u završnom stadiju bubrežne bolesti prema Battistella i Nolin, 2020.

| Lijek | Normalan Vd (l) | ZSBB Vd (l) | Promjena u usporedbi s normalom (%) |
|----------------|-----------------|-------------|-------------------------------------|
| Povećan | | | |
| amikacin | 0.20 | 0.29 | 45 |
| cefazolin | 0.13 | 0.17 | 30 |
| ceftriakson | 0.28 | 0.48 | 71 |
| furosemid | 0.11 | 0.18 | 64 |
| fenitoin | 0.64 | 1.40 | 119 |
| trimetoprim | 1.36 | 1.83 | 35 |
| vankomicin | 0.64 | 0.85 | 33 |
| Smanjen | | | |
| ciprofloksacin | 2.50 | 1.95 | 22 |
| digoksin | 7.30 | 4.00 | 45 |
| metoprolol | 5.60 | 1.00 | 82 |

Vd – volumen distribucije, ZSBB – završni stadij bubrežne bolesti

Tablica 3. Vežanje na proteine plazme (%) kiselih lijekova u bubrežnom zatajenju prema Quan i Aweeka, 2013.

| Lijek | Normalna funkcija bubrega (% vezanog lijeka) | Zatajenje bubrega (% vezanog lijeka) |
|---------------------|---|---|
| cefazolin | 85 | 69 |
| furosemid | 96 | 94 |
| pentobarbital | 66 | 59 |
| fenitoin | 88-93 | 74-84 |
| salicilat | 87-97 | 74-84 |
| sulfametoksazol | 66 | 42 |
| valproatna kiselina | 92 | 77 |
| varfarin | 99 | 98 |

S druge strane, α_1 kiseli glikoprotein, nosač bazičnih lijekova u cirkulaciji, protein je akutne faze te su njegove vrijednosti često povišene u pacijenata s KBB, što za posljedicu ima smanjenu koncentraciju slobodnog lijeka i smanjen volumen distribucije. Smanjeno vežanje lijekova na tkiva kao posljedica uremije zabilježeno je u samo nekoliko lijekova, s digoksinom kao klinički najznačajnijim primjerom, pri čemu dolazi do značajnog smanjenja volumena distribucije (26).

Učinak na metabolizam lijekova

Bubrežna insuficijencija značajno mijenja metabolizam lijekova ponajviše u jetri, ali i drugim organima. Metabolizam lijeka u jetri uslijed bubrežne bolesti može biti smanjen, povećan ili nepromijenjen. Općenito, većina reakcija faze 1 metabolizma u jetri su usporene. Kao posljedica prisutnosti uremijskih toksina u krvi može doći do inaktivacije enzima citokroma P450. Također postoje i dokazi o indukciji enzima što rezultira povećanim metabolizmom

lijeka. Pojedina istraživanja ukazuju da može doći i do povećanog nerenalnog klirensa lijeka ubrzo nakon provedene hemodijalize, što je najvjerojatnije posljedica uklanjanja uremijskih toksina koji inhibiraju enzime citokroma P450 i transportne proteine (25, 30).

Mnogi lijekovi, kao i njihovi metaboliti faze 1 koji su često farmakološki aktivni i/ili toksični, metaboliziraju se reakcijama faze 2 i to glukuronidacijom, acetilacijom, sulfatacijom i metilacijom. I ove reakcije faze 2 također su inhibirane kod pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega. Nastali metaboliti iz faze 2, primjerice glukuronidi su vrlo polarni te se izlučuju putem bubrega. U pacijenata s bubrežnim zatajenjem glukuronidi se nakupljaju u plazmi, što dovodi do hidrolize i smanjenog klirensa lijeka iz plazme. Na primjer, ketoprofen ima značajno smanjen klirens u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega zbog smanjenog kapaciteta izlučivanja ketoprofen acil glukuronida u urin što za posljedicu ima pojačanu regeneraciju izvornog lijeka hidrolizom (25, 26). Iako zdravi bubrezi imaju približno 15% metaboličke aktivnosti jetre, ne treba zanemariti bubrege kao mjesto metabolizma lijekova. Važni primjeri su smanjen metabolizam inzulina i smanjenje potrebe za njim kako KBB napreduje, te smanjena aktivacija vitamina D putem 1α -hidroksilacije (28).

Učinak na eliminaciju lijekova

Bubrezi su uz jetru glavni organ za izlučivanje endogenih spojeva i lijekova iz organizma. Učinak bubrežne insuficijencije na farmakokinetiku lijekova najznačajniji je upravo u fazi eliminacije. Mnogo lijekova se eliminira iz tijela nepromijenjeno putem bubrega te su stoga izrazito podložni akumulaciji uslijed zatajenja bubrežne funkcije. Također, još češća situacija je da se lijekovi izlučuju bubrežima nakon prethodne biotransformacije fazama metabolizma kojima se prevode u metabolite koji su hidrofilniji i lakše se filtriraju (28, 29).

Eliminacija lijekova postupkom hemodijalize ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka i uvjetima dijalize. Kao i u fiziološkim uvjetima stupanj eliminacije ovisi o svojstvima lijeka kao što su molekularna masa, hidrofilitnost, vezanje na proteine plazme i volumen distribucije. Starije dijalizne membrane, na bazi celuloze (niskoprotodne), općenito su bile nepropusne za lijekove molekulske mase veće od 1000 daltona (Da). Novije dijalizne membrane, na bazi sintetičkih materijala (visokoprotodne), imaju veće pore kroz koje molekule do 20.000 Da mogu slobodno prolaziti. Ovaj tip dijalizatora omogućuje uklanjanje lijekova kao što je vankomicin (1450 Da), ali i povećano uklanjanje manjih molekula poput ceftazidima, karbamazepina, enoxaparina, ranitidina i valproata. Lijekovi čvrsto vezani na proteine plazme ne eliminiraju se značajno procesom hemodijalize jer je koncentracija slobodnog lijeka u plazmi vrlo mala. Lijekovi s velikim volumenom distribucije, primjerice ciprofloksacin i atorvastatin, također se slabo otklanjaju iz plazme hemodijalizom (24).

Osim o svojstvima lijeka uklanjanje lijekova iz tijela ovisi o uvjetima dijalize: sastav dijaliznog filtera, površina dijaliznog filtera, moguća višekratna uporaba dijaliznog filtera, brzina protoka krvi, dijalizata i stopi ultrafiltracije, te trajanju i učestalosti postupaka hemodijalize. Više brzine protoka krvi i dijalizata, kao i ultrafiltracije, rezultiraju većim klirensom lijekova. Postoje i dokazi da pojedini lijekovi adheriraju na dijaliznu membranu (30).

Učinci na farmakodinamiku

KBB može utjecati na mnoge organske sustave tako da odgovor na lijek može biti izmijenjen izvan predviđenih farmakokinetičkih promjena. Primjerice, nekoliko studija pokazalo je da su potrebne smanjene doze enoxaparina u osoba sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Čini se da je razlog tome akumulacija uremijskih toksina koji rezultiraju kompleksnim poremećajima koagulacijskog sustava dovodeći do učestalog krvarenja (24). Također, farmakokinetika

varfarina nije značajno promijenjena u pacijenata s bubrežnim zatajenjem. Međutim, pacijenti s bubrežnim zatajenjem kojima je propisan varfarin imaju veću incidenciju krvarenja vjerojatno kao posljedicu disfunkcije trombocita u uremijskim uvjetima. Nifedipin je još jedan primjer lijeka čiji je učinak izmijenjen u azotemiji. Pri sličnim vrijednostima koncentracije nifedipina nevezanog na proteine plazme primijećen je pojačan antihipertenzivni učinak u pacijenata s KBB. U kontrolnoj grupi prosječno smanjenje dijastoličkog krvnog tlaka je bilo 12%, dok je kod pacijenata s teškim bubrežnim zatajenjem iznosilo 29%. Zbog toga doza nifedipina treba biti prilagođena u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega, prije zbog promjene učinka lijeka, nego promjene farmakokinetike (27).

1.5. DOZIRANJE LIJEKOVA U PACIJENATA NA HEMODIJALIZI

Fiziološke promjene do kojih dolazi u pacijenata u završnom stadiju KBB dovode do promjena u farmakokinetici i farmakodinamici mnogih lijekova. Primjenom lijekova cilj je postići optimalan klinički ishod i osigurati s jedne strane djelotvorne, a s druge strane sigurne koncentracije lijekova u organizmu. Stoga je za lijekove i njihove aktivne i/ili toksične metabolite čija eliminacija ovisi o bubrežnoj funkciji nužna prilagodba doze kako bi se spriječila njihova akumulacija koja može dovesti do toksičnih učinaka. Također, lijekovi mogu biti kontraindicirani u pacijenata s KBB zbog prevelikog rizika od nastanka nuspojava (29, 30). Lijekovi koji se dominantno izlučuju bubrezima mogu se nakupljati u pacijenata s KBB, te povećati rizik za nastanak nuspojava. Ukoliko se 30% ili više lijeka eliminira nepromijenjeno urinom velika je vjerojatnost da će taj lijek zahtijevati prilagodbu doze u pacijenata s KBB, osobito u pacijenata sa stadijima bolesti 3 do 5 (31).

Cilj prilagodbe doze u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega najčešće je postići i održati jednake prosječne koncentracije nevezanog lijeka u plazmi u ustaljenom stanju kao i kod pacijenata s nenarušenom funkcijom bubrega. Klinička djelotvornost i sigurnosni profil lijeka

u razvoju određuje se u fazi III kliničkih studija, koje su obično ograničene na ciljnu populaciju, a koja često ne predstavlja populaciju u kojoj će se lijek zaista koristiti. Iz tog razloga provode se farmakokinetičke i farmakodinamičke studije za posebne subpopulacije kao što su: djeca, osobe starije životne dobi, pacijenti s oslabljenom jetrenom i bubrežnom funkcijom uključujući one koji se liječe hemodijalizom. Na temelju dobivenih rezultata o izloženosti i djelovanju lijekova u ovim subpopulacijama, ukoliko je potrebno, razvijaju se specifične terapijske preporuke (25).

Preporuke za prilagodbu doze u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega uključuju metode smanjenje doze lijeka, produljenje intervala doziranja ili oboje (24, 27, 30). Metoda smanjenja doze podrazumijeva smanjenje svake primijenjene doze, uz zadržavanje uobičajenog intervala doziranja. Ovaj način doziranja održava izjednačene koncentracije lijekova, ali nosi veći rizik za nastanak nuspojava ukoliko interval doziranja ne omogućuje odgovarajuću eliminaciju lijeka. Metoda produljenja intervala doziranja podrazumijeva primjenu uobičajenih doza uz produljenje intervala doziranja kako bi se lijek izlučio prije ponovne primjene doze. Ovaj način doziranja nosi manji rizik za nastanak nuspojava, ali veću vjerojatnost subterapijskih koncentracija lijeka, naročito prema kraju intervala doziranja. U preporukama za prilagodbu doze za različite lijekove prisutne su različite vrste preporuka ovisno o vrsti, načinu djelovanja i toksičnosti samog lijeka (32).

Prilagođavanje doziranja u pacijenata na hemodijalizi u prvom redu ovisi o dostupnosti pouzdanih podataka dobivenih iz dobro dizajniranih farmakokinetičkih istraživanja. Većina literature, pogotovo za starije lijekove, preporuke temelji na istraživanjima provedenima na niskoprotocnim dijaliznim membranama, s obzirom da se istraživanja ovog tipa većinom provode samo jedanput. Iz ovog razloga vrlo je vjerojatno da preporuke o doziranju lijekova koje se temelje na podacima dobivenim na starijem tipu dijalizatora podcjenjuju stupanj eliminacije novijih visokoprotocnih membrana dijalizatora. U tom slučaju se preporučuje

primijeniti doze lijekova uvećane za 25-50% od prethodno preporučenih (30). Stoga se pri doziranju lijekova u pacijenata na hemodijalizi preporuke za doziranje lijekova trebaju uzeti kao početna točka u daljnjem razmatranju. Za lijekove uske terapijske širine poželjno je terapijsko praćenje lijeka ukoliko se koncentracije lijeka mogu određivati, primjerice za vankomicin i aminoglikozidne antibiotike. Na temelju populacijskih podataka, kao i podataka dobivenih terapijskim praćenjem lijekova, moguće je izračunavanje udarnih doza, kao i doza održavanja pomoću farmakokinetičkih jednadžbi (30, 33). Međutim, u praksi doze lijekova često nisu u skladu s preporukama, što predstavlja povećan rizik za nastanak nuspojava (34, 35).

1.6. STRATEGIJE ZA POVEĆANJE STUPNJA PRILAGOĐENOSTI DOZE LIJEKA U PACIJENATA S OSLABLJENOM FUNKCIJOM BUBREGA

Unatoč postojanju široko prihvaćenih preporuka za prilagodbu doze u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega, doze lijekova u ovoj skupini bolesnika često ostaju neprilagođene (36). Svijest o veličini i važnosti ovog problema probudila su istraživanja početkom 21. stoljeća, čiji se broj sve više povećava zadnjih godina. Neprikladno doziranje zabilježeno je na svim razinama zdravstvene skrbi. Učestalost neprilagođenog doziranja iznosi od 9% do 81% u hospitaliziranih pacijenata, od 13% do 80% u ambulantnih pacijenata, te 16% do 34% u pacijenata korisnika domova za umirovljenike. Slijedom toga ne iznenađuje povezanost neprilagođenog doziranja lijekova s povećanom učestalošću nuspojava, produljenja hospitalizacije i povećanog mortaliteta (37).

Strategije za povećanje stupnja prilagođenosti doziranja lijekova u pacijenata koji se liječe hemodijalizom mogu se svrstati u 2 skupine.

Prvu skupinu sačinjavaju kompjuterizirane intervencije temeljene na upozorenjima i preporukama za pacijente koji imaju oslabljenu funkciju bubrega i koriste lijekove koji u tom slučaju zahtijevaju prilagodbu. Među prvim takvim studijama je ona Chertowa iz 2001. koja je na više od 7000 pacijenata pokazala da upotreba ovakve vrste interaktivnih kompjuterskih programa može značajno poboljšati prilagođenost doze lijeka. Međutim ograničena je njihova primjena u osoba na hemodijalizi (37, 38).

Drugu skupinu čine osobne intervencije koje obuhvaćaju direktnu ili pisanu komunikaciju između farmaceuta i liječnika, interaktivne treninge i edukacije liječnika. Ova skupina intervencija također je značajno poboljšala prilagođenost doze lijeka u pacijenata s oslabljenom funkcijom bubrega. Jedno istraživanje pokazuje da je podudarnost doza lijekova s preporukama narasla na 72%, u odnosu na 47% kada liječnici nisu dobili povratnu informaciju od strane farmaceuta (34).

Bitno je naglasiti da je strategija temeljena na farmaceutskim intervencijama zabilježila značajnija poboljšanja u kliničkim ishodima, u usporedbi s intervencijama temeljenim na interaktivnim kompjutorskim programima (37).

1.7. FARMAKOTERAPIJSKI PROBLEMI U PACIJENATA NA HEMODIJALIZI

S pogoršanjem KBB povećava se broj lijekova koji pacijenti koriste, kao i broj farmakoterapijskih problema. S obzirom na veliki broj korištenih lijekova pacijenti na hemodijalizi su visokorizični za nastanak medikacijskih pogrešaka za koje se zna da su povezane s povećanjem troškova liječenja (39). Manley i suradnici analizom su razvrstali farmakoterapijske probleme pacijenata koji se liječe kroničnom hemodijalizom u 9 skupina: indikacija za koju nije propisana farmakoterapija, primjena lijeka bez indikacije, neodgovarajući izbor lijeka, subterapijska doza lijeka, prekomjerna doza lijeka, nuspojave lijekova, interakcije lijekova, neuzimanje lijeka od strane pacijenta (koje može biti višerazložno) i neodgovarajuće praćenje laboratorij-

skih parametara. Osim same KBB u osoba na kroničnoj hemodijalizi, arterijska hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, hiperlipidemija, poremećaj koštano-mineralnog metabolizma, anemija i infekcije glavni su razlozi za korištenje lijekova u ovoj populaciji (40). Pacijenti na hemodijalizi u prosjeku koriste više lijekova nego za bilo koju drugu kroničnu bolest što ih čini farmakoterapijski vrlo složenima i izloženima povećanom riziku za nastanak interakcija i nuspojava lijekova (41). Postoji nekoliko faktora koji utječu na pojavnost farmakoterapijskih problema u osoba na hemodijalizi. To su: više od 3 komorbiditeta, promjena farmakoterapijske sheme više od 4 puta u zadnjih godinu dana, 5 ili više različitih lijekova u farmakoterapiji, 12 ili više doza lijekova dnevno, slaba adherencija u anamnezi, uzimanje lijeka koji zahtjeva laboratorijsko praćenje, te prisutnost šećerne bolesti (40).

Poznate su manjkavosti u skrbi za pacijente na dijalizi, osobito pri prijelazu iz različitih nivoa zdravstvene skrbi. Sustavno uključivanje kliničkog farmaceuta u skrb ovih pacijenata može biti jedno od mogućih rješenja. Brojne su načini na koje klinički farmaceut može doprinijeti poboljšanju kvalitete liječenja. Uzimanje detaljne medikacijske povijesti uključujući bezreceptne lijekove i dodatke prehrani pri je korak. Farmakoterapijski pregled može se učiniti u različitim vremenskim točkama, kao što je kod prijema bolnicu, za vrijeme liječenja, te pri otpustu uz izradu farmakoterapijskog otpusnog plana. Farmaceut educira pacijente i ostale zdravstvene djelatnike, te daje informacije o primjeni lijekova, nuspojavama i interakcijama lijekova. Također, može procjenjivati adherenciju i klinički odgovor na propisanu farmakoterapiju, pratiti i naručivati određene laboratorijske pretrage, te motriti razine lijekova koji zahtijevaju terapijsko praćenje.

Istraživanja su pokazala da sudjelovanjem kliničkog farmaceuta dolazi do boljeg postizanja željenih razina hemoglobina i hematokrita u liječenju anemije, bolju kontrolu hipertenzije, te bolje razumijevanje pacijenata o lijekovima koje koriste. Također, uključivanje kliničkog farmaceuta rezultiralo je smanjenim brojem hospitalizacija i poboljšanjem kvalitete života paci-

jenata na dijalizi. Sve studije u kojima se proučavao učinak KF-a u pacijenata u zavšnom stadiju KBB pokazale su određene koristi (42)

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. PRIMARNI CILJ

Primarni cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost neprikladnog doziranja lijekova koji zahtijevaju prilagodbu doze u pacijenata na kroničnoj hemodijalizi i prihvaćenost farmaceutskih intervencija od strane nadležnih liječnika.

2.2. SEKUNDARNI CILJ

Sekundarni cilj je istražiti ostale farmakoterapijske probleme u ovoj skupini pacijenta i prihvaćenost farmaceutskih intervencija od strane liječnika.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. ETIČKO POVJERENSTVO

Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava i Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta odobrili su provođenje istraživanja u svrhu izrade specijalističkog rada pod naslovom: Prilagodba doza lijekova u osoba na kroničnoj hemodijalizi koje se liječe na Odjelu za dijalizu Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu.

3.2. ISPITANICI

3.2.1. KRITERIJI ZA UKLJUČIVANJE

U istraživanje su uključeni pacijenti stariji od 18 godina koji su na programu intermitentne hemodijalize na Odjelu za dijalizu Zavoda za nefrologiju i dijalizu KB Dubrava. Svi pacijenti su dali pismeni pristanak prije sudjelovanja u istraživanju.

3.2.2. KRITERIJI ZA ISKLJUČIVANJE

Pacijenti nisu bili uključeni u istraživanje ukoliko nisu željeli dati pristanak za sudjelovanje u istraživanju ili nisu u stanju samostalno dati pristanak.

3.3. DIZAJN ISTRAŽIVANJA

Prospektivno - intervencijsko istraživanje provedeno je na Odjelu za dijalizu Zavoda za nefrologiju i dijalizu Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu u razdoblju od 1. svibnja 2020. do 31. srpnja 2020.

3.3.1. POSTUPAK

Pacijentima je uzeta medikacijska povijest koja uključuje receptne i bezreceptne lijekove, biljne pripravke, vitamine, te lijekove koje primaju u dijaliznom centru. Za svaki lijek zabilježena doza, interval doziranja, indikacija za koju se koristi te početak primjene lijeka uz komentar ukoliko je bilo potrebno. Uzeti su podaci o alergiji na lijekove i nuspojavama na lijekove. Za sve ispitanike uzeti su podaci o dobi, spolu ispitanika, trajanju terapije hemodijalizom i ritmu hemodijalize, komorbiditetima, status cijepljenja na pneumokok i influencu. Pregledani su laboratorijski nalazi učinjeni u ustanovi.

Za svaki lijek koji pacijent koristi određeno je da li zahtjeva prilagodbu doze i da li mu je doza u skladu s preporukama za pacijente na hemodijalizi prema sažetku opisa svojstava lijeka. Za lijekove kojima doza nije prilagođena klinički farmaceut uputio prijedlog intervencije u pisanom obliku nadležnom liječniku. Intervencije su se bilježile kao prihvaćene ili neprihvaćene.

Ukoliko je klinički farmaceut utvrdio neki drugi farmakoterapijski problem, kao što su: neadherencija, pojava nuspojava, interakcija lijekova, uporaba lijekova bez indikacije primjenu, uputio je nadležnom liječniku intervencije u pisanom obliku, te se bilježila prihvaćenost farmaceutske intervencije. Neadherencijom se smatrao trajni prekid i/ili promjena farmakoterapijske sheme od strane pacijenta bez dogovara sa zdravstvenim radnikom, dok se povremeno nepridržavanje nije procjenjivalo. Intekacije lijekova provjeravane su unosom u Lexicomp bazu podataka.

Nakon uzimanja medikacijske povijesti, izrade farmakoterapijskog pregleda i slanja prijedloga farmaceutskih intervencija pacijenti se nisu dalje pratili. Svi podaci zabilježeni su u trenutku uzimanja uzimanja medikacijske povijesti. Upućene farmaceutske intervencije razmatrale su se na zajedničkom sastanku s nefrolozima.

3.3.2. KLASIFIKACIJA LIJEKOVA S OBZIROM NA PRILAGOĐENOST DOZE LIJEKA I PRIHVAĆENOSTI FARMACEUTSKE INTERVENCIJE

U pacijenata na kroničnoj hemodijalizi lijekovi su razvrstani na one za koje postoje preporuke o prilagodbi doze u ovoj populaciji i one za koje takve preporuke ne postoje u sažetku opisa svojstava lijeka. Lijekovi za koje postoje preporuke dalje su razvrstani u dvije skupine: lijekovi kojima je doza prilagođena i lijekovi kojima doza nije prilagođena. Za lijekove kojima doza nije prilagođena pisane farmaceutske intervencije bilježene su kao prihvaćene ili neprihvaćene. Ukoliko je prepoznat neki drugi farmaceutski problem pisane su farmaceutske intervencije čija se prihvaćenost također pratila.

3.4. STATISTIČKA ANALIZA

Deskriptivna statistika korištena je za opis demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika, za karakterizaciju lijekova pri čemu se bilježila vrsta i učestalost lijeka.

4. REZULTATI

4.1. OPIS UZORKA ISTRAŽIVANJA

Od ukupno 66 osoba koje se liječe redovitom intermitentnom hemodijalizom na Odjelu za dijalizu KB Dubrava u istraživanje je uključeno 60 osoba, od toga 38 (63%) muškaraca i 22 (37%) žena. Prosječna dob ispitanika bila je 67.0 ± 12.4 godina (raspona 37-87 godina), s time da su ispitanice bile u prosjeku starije od ispitanika za 3 godine, 68.5 ± 11.1 godina naspram i 65.6 ± 13.1 godina.

4.2. NEPRIKLADNO DOZIRANI LIJEKOVI I FARMACEUTSKE INTERVENCIJE

Pacijenti koji se liječe kroničnom hemodijalizom koriste ukupno $12,2 \pm 4,4$ lijekova. Od toga u kućnim uvjetima pacijenti koriste $9,9 \pm 4,3$ različitih lijekova (raspon 4 - 23), u $13,6 \pm 5,9$ doza (raspon 3 do 33), dok na Odjelu dijalize primaju $2,2 \pm 0,7$ lijekova.

Od 60 pacijenata uključenih u istraživanje 37 pacijenata (62%) imalo barem 1 lijek za koji se preporučuje prilagodba doze u pacijenata na kroničnoj hemodijalizi. Od ukupno 596 propisanih lijekova 55 je zahtijevalo prilagodbu doze, od čega za 25 lijeka doza nije bila u skladu s uputama iz sažetka opisa svojstava lijeka. 21 pacijent (35%) imao je barem 1 lijek kojem doza nije prilagođena. Od 25 lijekova kojima doza nije bila prilagođena, gotovo polovinu čini perindopril s 12 preskripcija, slijedi ga moksonidin sa 7 preskripcija, famotidin i alopurinol s po 2 preskripcije, te simvastatin i ciprofloksacin s po 1 preskripcijom.

Za 27 propisanih lijekova ili postojala je kontraindikacija za uporabu u pacijenata na hemodijalizi, koji su bili primijenjeni u 22 pacijenta ili njih 36%. Od toga 13 preskripcija lerkanidipina, 4 indapamida, 3 rosuvastatina, 2 dorzolamid/timolol očne kapi, 1 mesalazin, 1 eplerenon,

1 trimetazidin, 1 duloksetin, te 1 kombinacija paracetamol/propifenazon/kodein/kofein (Plivadon).

Ukupno 33 pacijenta (55%) imalo je neprilagođenu dozu i/ili lijek koji je kontraindiciran u pacijenata koji se liječe hemodijalizom.

Od ostali farmakoterapijskih problema najznačajniji su: neadherencija, duplikacija terapije i interakcije lijekova. Devetnaest pacijenata nije uzimalo lijekove na propisan način ili su samovoljno prekinuli uzimati neki lijek. U 9 slučajeva je došlo do duplikacije farmakoterapije; 4 puta s analogima vitamina D, 2 puta terapije statinima, te po jedanput blokatorima kalcijevih kanala, beta blokatora i benzodiazepina. U 10 pacijenata (ili njih 17%) postojala je potencijalno klinički značajna interakcija stupnja D prema Lexicomp bazi podataka, između analoga vitamina D i vezača fosfata – kombinacije kalcij acetata/magnezij karbonata (Osvaren), koja se ne preporučuje zbog mogućeg nastanka hipermagnezijemije. U jednog pacijenta bila je potencijalno značajna interakcija stupnja D između fosinopрила i kalcij acetata/magnezij karbonata, koja za posljedicu može imati smanjenje apsorpcije fosinopрила (Tablica 4).

Tablica 4. Farmakoterapijski problemi u pacijenata koji se liječe hemodijalizom

| Farmakoterapijski problem | Broj slučajeva |
|--|-----------------------|
| Kontraindikacija | 27 |
| Neprilagođena (prekomjerna) doza | 25 |
| Neadherencija | 19 |
| Interakcija lijekova (stupanj značajnosti D) | 11 |
| Duplikacija terapije | 9 |

Za ukupno 46/60 (77%) pacijenata je upućena pisana intervencija od strane kliničkog farmaceuta liječnicima na Odjelu za dijalizu.

Od 25 intervencija upućenih zbog neprikladno doziranih lijekova prihvaćeno ih je 10 (40%). Intervencije koje su se odnosile na predoziranje perindoprilom, njih 12, nisu prihvaćene s obrazloženjem da se koriste u slučajevima rezistentnih hipertenzija. Intervencije koje su se odnosile na moksonidin su polovično prihvaćene 3/7, dok su intervencije koje su se odnosile na alopurinol, famotidin, ciprofloksacin i simvastatin prihvaćene (Tablica 5).

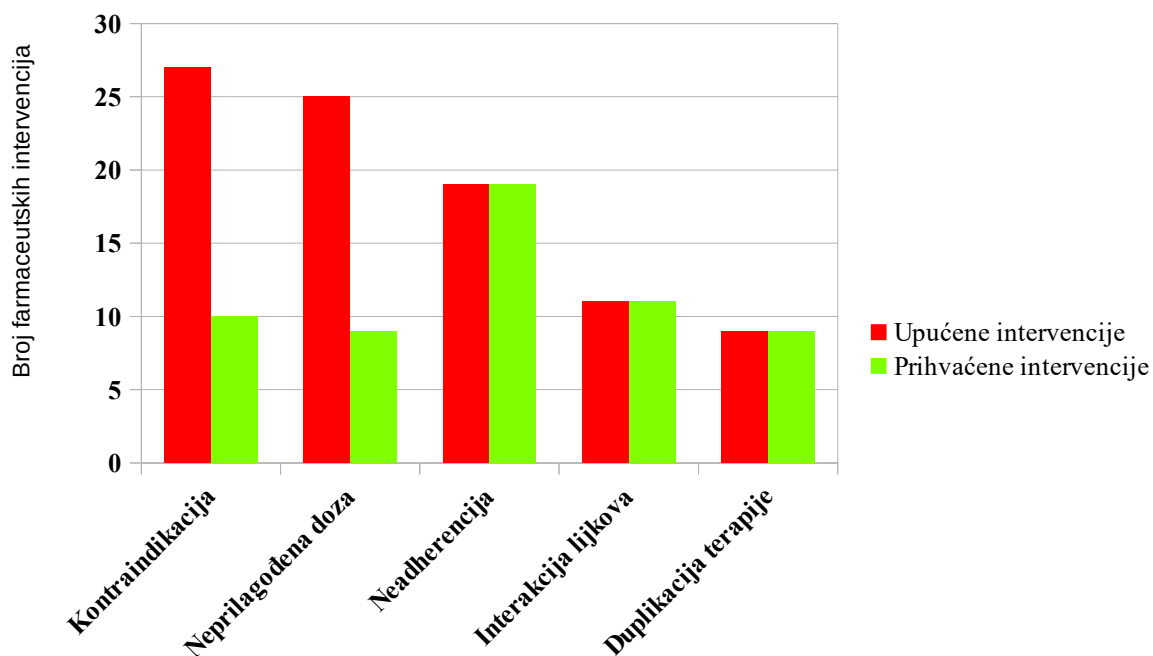
Tablica 5. Lijekovi kojima doza nije prilagođena za primjenu u osoba koje se liječe hemodijalizom i broj prihvaćenih farmaceutskih intervencija

| Lijek | Neprilagođena doza | Prihvaćena intervencija |
|----------------|--------------------|-------------------------|
| perindopril | 12 | 0 |
| moksonidin | 7 | 3 |
| famotidin | 2 | 2 |
| alopurinol | 2 | 2 |
| simvastatin | 1 | 1 |
| ciprofloksacin | 1 | 1 |

Od 27 intervencija koje su se odnosile na lijekove koji su kontraindicirani u pacijenata koji se liječe hemodijalizom prihvaćeno ih je 9. Od prihvaćenih intervencija 4 se odnose na indapamid, 3 na rosuvastatin, 1 na trimetazidin i 1 na kombinaciju paracetamol/propifenazon/kodein/kofein. Svih 13 intervencija koje su se odnosile na lerkandipin nisu prihvaćene. Nadalje, intervencije za duloksetin, mesalazin i dorzolamid/timolol očne kapi nisu bile prihvaćene, s obrazloženjem da su propisane od drugih specijalista (Tablica 6). Farmaceutske intervencije koje su se odnosile na interakcije lijekova, duplikacije terapije i adherencije su u potpunosti prihvaćene (Slika 3). Ukupno je prihvaćeno 58 od 91 upućene farmaceutske intervencije, odnosno 64%.

Tablica 6. Lijekovi kontraindicirani za primjenu u osoba koje se liječe hemodijalizom i broj prihvaćenih farmaceutskih intervencija

| Lijek | Kontraindikacija | Prihvaćena intervencija |
|--|------------------|-------------------------|
| lerkanidipin | 13 | 0 |
| indapamid | 4 | 4 |
| rosuvastatin | 3 | 3 |
| trimetazidin | 1 | 1 |
| paracetamol/propifenazon/kodein/kofein | 1 | 1 |
| duloksetin | 1 | 0 |
| mesalazin | 1 | 0 |
| dorzolamid/timolol očne kapi | 2 | 0 |



Slika 3. Broj upućenih i prihvaćenih farmaceutskih intervencija prema vrsti farmaceutske intervencije

5. RASPRAVA

Veliki broj korištenih lijekova u pacijenata na hemodijalizi predstavljaju rizik za nastanak medikacijskih pogrešaka za koje se zna da su povezane s povećanjem troškova liječenja (39). Manley i sur. analizirali su podatke iz baze Dialysis Clinic Inc u Sjedinjenim Američkim državama, koja predstavlja elektronski medikacijski karton kojim se koristi otprilike 10 000 pacijenata na kroničnoj hemodijalizi. Pacijentima je bilo propisano $12,3 \pm 5,0$ (medijan 12) različitih lijekova, od čega su $2,6 \pm 1,4$ lijeka primali u zdravstvenoj ustanovi, a $10,0 \pm 4,5$ lijeka su primjenjivani u kućnim uvjetima (43). Slične rezultate pokazuju i istraživanja Grabe i sur. Gdje je broj korištenih lijekova u kućnim uvjetima iznosio $10,9 \pm 3,9$ lijekova, i $14,5 \pm 6$ doza dnevno, raspona 2-33 (44). Još jedno istraživanje provedeno u Sjedinjenim Američkim državama nalazi da je broj lijekova koje pacijenti uzimaju kod kuće 10 ± 4 lijeka (45). Rezultati ovog istraživanja sukladni su rezultatima ranijih istraživanja u pogledu broja lijekova koje pacijenti koriste kod kuće ($9,9 \pm 4,3$) i u dijaliznom centru ($2,2 \pm 0,7$), bez obzira na veličinu uzorka, vremenski odmak i različite kontinente na kojima su provedena istraživanja.

Primarni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost neprikladnog doziranja u pacijenata koji se liječe hemodijalizom i prihvaćenost farmaceutskih intervencija. Unatoč dobro poznatim preporukama za prilagodbu doze u pacijenata koji se liječe hemodijalizom, doze lijekova u ovoj skupini bolesnika često ostaju neprilagođene (36). U zbirnoj analizi 7 istraživanja provedenih u 395 pacijenata koji se liječe hemodijalizom, detektirano je 147 slučajeva predoziranja lijekova, odnosno $0,37$ po pacijentu (40). U pojedinim istraživanjima bilježi se i manji stupanj neprilagođene doze lijekova s 13 slučajeva u 93 pacijenta, $0,14$ po pacijentu (46). Međutim, istraživanje provedeno u Saudijskoj Arabiji pokazalo je u preveliku dozu 41 lijeka u 83 pacijenta (47), slično kao i istraživanje provedeno u Singapuru gdje je 66 lijekova bilo predozirano u 134 pacijenta, odnosno $0,49$ po pacijentu (48), te istraživanje provedeno u Kanadi

gdje je pokazano da je 109 lijekova krivo dozirano u 228 pacijenata, odnosno 0,48 po pacijentu (49). U ovom istraživanju 25 je slučajeva previsoke doze lijeka što bi činilo 0,42 predozirana lijeka po pacijentu što je usporedivo s navedenim istraživanjima. Ukoliko bi se na ova broj pridodalo i 27 lijekova koji su prema sažecima opisa svojstava lijekova kontraindicirani u pacijenata koji se liječe hemodijalizom, došlo bi se do broja od 52 lijeka na 60 pacijenata. Međutim u literaturi se jasno ne razgraničava da li se pojedini lijek smatrao predoziranom ili se smatra krivim odabirom lijeka. Iz tog razloga lijekovi koji su kontraindicirani nisu uvršteni u skupinu lijekova s neprilagođenom dozom.

U istraživanju provedenom u Australiji 29% antibiotika koji se primjenjuju peroralnim putem i 20% antibiotika primijenjenih intravenskim putem imali su neodgovarajuće doziranje (50). U ovom istraživanju samo je 1 pacijent za vrijeme uzimanja medikacijske povijesti koristio antimikrobni lijek, što je povezano s kratkim trajanjem istraživanja. S obzirom na navedeno rezultati se ne mogu usporediti.

Istraživanja kojima je predmet bio prihvaćenost farmaceutske intervencije koje se odnose na dozu u pacijenata koji se liječe hemodijalizom su rijetka. U Nizozemskom istraživanju provedenom u pre-dijaliznoj i hemodijaliznoj populaciji 25% farmaceutskih intervencija koje su se ticale izbora lijeka i doze bilo je prihvaćeno od strane nefrologa (51). Ovaj broj je niži ukoliko se usporedi s našim rezultatima, gdje je prihvaćenost u slučaju previsoke doze bio 10/25 (40%), odnosno 19/52 (37%) ukoliko se promatra zajedno s lijekovima koji su bili kontraindicirani u pacijenata koji se liječe hemodijalizom.

Dva lijeka s najvećim brojem farmaceutskih intervencija, perindopiril i lerkanidipin, činili su gotovo polovicu intervencija koje su se odnosile na dozu i izbor lijeka, ukupno 25. Niti jedna od ovih intervencija nije prihvaćena s obrazloženjem da se ovi lijekovi koriste kod rezistentnih hipertenzija i dobrog su kliničkog učinka bez pojava značajnih nuspojava. Intervencije

koje su se odnosile na moksonidin su polovično prihvaćene, 3/7, iako se radi o istoj indikaciji za primjenu lijeka. Intervencije koje su se odnosile na indapamid, rosuvastatin, alopurinol, famotidin, simvastatin i ciprofloksacin bile su u potpunosti prihvaćene.

Veliki broj korištenih lijekova, tjedni rasporedi hemodijalize i složene farmakoterapijske sheme čine pacijente na hemodijalizi rizičnima za neadherenciju pri uzimanju lijekova. Ovisno o definicijama neadherencija u pacijenata na hemodijalizi varira od 12,5 do 98% (52). U Australiji je provedeno istraživanje u kojem je 92% pacijenata koji se liječe hemodijalizom neadherentna (53). U istraživanju provedenom u SAD-u 62 % pacijenata na hemodijalizi bilo je neadherentno, a najveću prepreku su činili vezači fosfata (41). Chan i sur nalaze da 228 pacijenata nije uzimalo 142 lijeka kako im je propisano (49). U ovom istraživanju upućeno je 19 intervencija zbog nekorisćenja lijekova na preporučeni način ili prekida korištenja lijeka. U ovom istraživanju najveći problem predstavljali su vezači fosfata, koji se nisu uzimali dovoljno često ili su ih pacijenti bez savjeta s liječnikom prestali koristiti. Adherencijom se smatra mjera u kojoj se ponašanje osobe u uzimanju lijekova, provođenju dijetetskih mjera i/ili promjeni u načinu života odgovara dogovorenim preporukama zdravstvenog radnika. U ovom istraživanju neadherencijom se smatralo samo trajni prekid i/ili promjena farmakoterapijske sheme od strane pacijenta bez dogovora sa zdravstvenim radnikom, dok se povremena neadherencija nije procjenjivala. To je najvjerojatnije razlog bolje adherencije u usporedbi s drugim istraživanjima.

S obzirom na veliki broj korištenih lijekova raste vjerojatnost za nastanak medikacijske pogreške dupliciranja terapije. U istraživanju provedenom u Saudijskoj Arabiji primijećeno je 13 duplikacija terapije u 83 pacijenta, odnosno 0,15 duplikacija terapije po pacijentu (47). U provedenom istraživanju zabilježeno je 9 duplikacija terapije u 60 pacijenata, odnosno 0,15 duplikacija terapije po pacijentu, što je identičan rezultat.

Brojna su istraživanja o utjecaju farmaceutskih usluga u pacijenta koji se liječe hemodijalizom. Kako bi se istražio utjecaj pružanja farmaceutskih usluga na kliničke ishode najčešće su potrebne višegodišnje studije. Tako istraživanje provedeno u Indiji pokazuje da pružanje farmaceutske skrbi pacijentima koji se liječe hemodijalizom u vidu proširivanja znanja pacijenata o bolesti, lijekovima, promjenama u životnom stilu i prehranbenim navikama, te pregleda farmakoterapije ima pozitivan učinak na adherenciju pri uporabi lijekova, razini hemoglobina, vrijednostima krvnog tlaka i donosima težine/volumena između dijaliza (54). U dvogodišnjem istraživanju provedenim na 104 pacijenta na dijalizi pružanje usluge upravljanja terapije lijekovima od strane kliničkog farmaceuta, u usporedbi sa standardnom njegom gdje su terapiju periodički pregledavale medicinske sestre, rezultiralo je smanjenjem broja korištenih lijekova za 14%. Zamijećena je značajno manja stopa hospitalizacija u intervencijskoj skupini 1.8 ± 2.4 , naspram 3.1 ± 3 hospitalizacije u kontrolnoj skupini, $p=0.02$. Također zamijećen je trend skraćivanja trajanja hospitalizacije u skupini pacijenata koji su primili farmaceutsku skrb (9.7 ± 14.7 dana, naspram 15.5 ± 16.3 dana, $p=0.06$). Za vrijeme istraživanja uočeno i razriješeno je ukupno 530 farmakoterapijskih problema (45). Nadalje, istraživanje provedeno u Singapuru pokazuje smanjenje broja neplaniranih hospitalizacije i dužine trajanje hospitalizacija u pacijenata na hemodijalizi kojima je vršen pregled farmakoterapije od strane farmaceuta u usporedbi sa standardnom njegom (48). Konačno, istraživanje provedeno na 1452 ispitanika koji se liječe kroničnom hemodijalizom pokazalo je da usluga upravljanja terapijom lijekovima (*engl. medication therapy management*) po otpustu iz bolnice od strane multidisciplinarnog tima smanjilo je rizik ponovne hospitalizacije unutar 30 dana za 55% (55).

6. ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju utvrđeno je da bolesnici koje se liječe hemodijalizom u Kliničkoj bolnici Dubrava koriste veliki broj lijekova, $12,2 \pm 4,4$.

33 od 60 ispitanika imali su lijek kojem doza nije prilagođena i/ili su koristili lijek koji je prema sažetku opisa svojstava lijeka kontraindiciran u ovoj populaciji. Prihvaćenost farmaceutskih intervencija koje su se odnosile na prilagodbu doze od strane nefrologa iznosila je 40 %.

Prepoznato je 39 farmakoterapijskih problema koji su uključivali interakcije i duplikacije lijekova, te neadherencije pri uzimanju terapije, za koje su intervencije u potpunosti prihvaćene.

Za 77% pacijenata ukupno je upućena 91 farmaceutska intervencija uz prihvaćenost od 64% što upućuje na nužnost uključivanja kliničkog farmaceuta u tim koji skrbi o osobama koje se liječe kroničnom hemodijalizom kako bi se osigurali pozitivni ishodi liječenja, uz smanjenje rizika za nastanak neželjenog djelovanja lijekova i povećanja sigurnosti pacijenata.

7. LITERATURA

1. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
2. Hudson JQ, Wazny LD, Komenda P. Chronic Kidney Disease. U: DiPiro JT i sur. ur. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11th ed New York, NY: McGraw-Hill. Pristupljeno preko www.accesspharmacy.mhmedical.com 15. travnja 2020.
3. Bruck K, Stel VS, Fraser S, et al. Translational research in nephrology: Chronic kidney disease prevention and public health. *Clin Kidney J.* 2015;8:647–655.
4. Kramer A, Pippias M, Stel VS. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clin Kidney J* 2016;9(3):457–69.
5. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, Arribas Monzón FE, Åsberg A, Myftar I SUR. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clinical Kidney Journal* 2019;12(5):702–720.
6. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Dostupno na: www.hdndt.org/registar-nadomjestanja-bubrezne-funkcije/14-izvjestaj-za-2014-godinu. Pristupljeno 15. travnja 2020.
7. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1912–9.

8. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:510–533.
9. Mason DL, Assimon MM. Chronic kidney disease u Alldredge BK, Corelli RL, Michael E. Ernst ME i suradnici, Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs, 10. izdanje, Lippincott Williams & Wilkins 2013. str:764-796.
10. Sowinski KM, Churchwell MD, Decker BS. Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. U: DiPiro JT i sur. ur. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11th ed New York, NY: McGraw-Hill. Pristupljeno preko www.accesspharmacy.mhmedical.com 15. travnja 2020.
11. U.S. Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017.
12. Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J. Dialysis u *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension* New York: Oxford University Press 2. izdanje. 2014, str. 276-7.
13. Glorieux G, Neirynek N, Pletinck A, Schepers Nephrology E i Vanholder R. Uraemic toxins: overview. U: Turner N, Lamiere N, Goldsmith JD i sur ur. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4. izdanje Oxford University Press; 2016. str. 2161-2172.
14. Himmelfarb J. Haemodialysis: overview. U: Turner N, Lamiere N, Goldsmith JD i sur ur. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4. izdanje Oxford University Press; 2016. str. 2173-2175.
15. Himmelfarb J i Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med*, 2010: 363, 1833–45.
16. Basic Jukic N. Osnovni principi hemodijalize. U: Basic Jukic N i sur ur. *Hemodijaliza*. Medicinska naklada, 2018, str. 36-44.

17. Daugirdas JT. Chronic hemodialysis prescription. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS u *Handbook of Dialysis*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014, str. 192–214.
18. Fila B. Promjer vene nakon intraoperativne dilatacije kao pretkazatelj uspjeha krvožilnoga pristupa za hemodijalizu. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu. 2017. Pristupljeno preko: <http://medlib.mef.hr/3072>, 15.travnja 2020.
19. Premužić V. Poremećaji koagulacije i antikoagulantna terapija na dijalizi. U: Basic Jukic N i sur ur. Hemodijaliza. Medicinska naklada; 2018, str. 128-140.
20. D. Klarić. Terminalna bubrežna bolest, liječenje dijalizom i zbrinjavanje komorbiditeta. *Acta Med Croatica*, 2016;70:241-247.
21. Basic Jukic N, Ratković M. Hipertenzija u bolesnika na hemodijalizi. U: Basic Jukic N i sur ur. Hemodijaliza. Medicinska naklada, 2018, str. 152-161.
22. Basic Jukic N. Anemija. U: Basic Jukic N i sur ur. Hemodijaliza. Medicinska naklada, 2018, str. 218-234.
23. Resić H, Basic Jukic N. Poremećaj koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika na hemodijalizi. U: Basic Jukic N i sur ur. Hemodijaliza. Medicinska naklada, 2018., str. 193-217.
24. Battistella M, Nolin TD. Drug Therapy Individualization for Patients with Chronic Kidney Disease. U: DiPiro JT i sur. ur. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11th ed New York, NY: McGraw-Hill. Pristupljeno preko www.accesspharmacy.mhmedical.com 19. travnja 2020.
25. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:757–773.

26. Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. Drug Use and Dosing in Chronic Kidney Disease. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:1095-103
27. Quan DJ i Aweeka FT. Dosing of drugs in renal failure u Alldredge BK, Corelli RL, Michael E. Ernst ME i suradnici, Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs, 10. izdanje, Lippincott Williams & Wilkins 2013, str. 811-826.
28. Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J. Drugs and the kidney. U *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension* New York: Oxford University Press 2. izdanje. 2014, str. 869-912.
29. Olyaei AJ, Foster TA, i Lerma EV Drug dosing in chronic kidney disease. U Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ i sur. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* New York: Oxford University Press 4. izdanje. 2016. str:2878-2885.
30. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, i sur.. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80:1122-1137.
31. Matzke GR, Dowling TC, Marks SA i suradnici. Influence of kidney disease on drug disposition: An assessment of industry studies submitted to the FDA for new chemical entities 1999–2010. *J Clin Pharmacol* 2016;56(4):390-8.
32. Munar MY i Singh H. Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease. *American Family Physician* 2007; 75:10:1487-1496.
33. Drug Dosing in Special Populations: Renal and Hepatic Disease, Dialysis, Heart Failure, Obesity, and Drug Interactions. U: Bauer LA. Urednik. *Applied Clinical Pharmacokinetics, 3e* New York, NY: McGraw-Hill. Pristupljeno preko www.accesspharmacy.mhmedical.com 19. travnja 2020.

34. Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2009;43(10):1598-605.
35. Solak Y, Biyik Z, Gaipov A i sur. Drug Dose Adjustment in Dialysis Patients Admitted in Clinics Other Than Internal Medicine. *American Journal of Therapeutics* 2016; 23, e68–e73.
36. Aronoff GR, Aronoff JR. Drug prescribing in kidney disease: can't we do better? *Am J Kidney Dis*. 2014;63:382-383.
37. Tesfaye WH, Castelino R, Wimmer B, Zaidi ST. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *Int J Clin Practice* 2017;e12960.
38. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA*. 2001;286:2839-2844.
39. Cardone KE, Bacchus S, Assimon MM, Pai AB, Manley HJ. Medication-related Problems in CKD. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2010;17(5):404-412.
40. Manley HJ, Cannella CA, Bailie GR, St Peter WL. Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Disease*, 2005; 46(4):669-680.
41. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, Marie de Leon E, Adzize T i Mehrotra R. Pill Burden, Adherence, Hyperphosphatemia, and Quality of Life in Maintenance Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephro* 2009;4:1089–1096.
42. Stemer G i Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrology* 2011; 12:35.

43. Manley HJ, Garvin CG, Drayer DK, Reid GM, Bender WL, Neufeld TK, Hebbar S, Mutter RS: Medication prescribing patterns in ambulatory haemodialysis patients: Comparisons of USRDS to a large not-for-profit dialysis provider. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1842–1848.
44. Grabe DW, Low CL, Bailie GR, Eisele G. Evaluation of drug-related problems in an outpatient hemodialysis unit and the impact of a clinical pharmacist. *Clinical Nephrology*. 1997;47(2): 117-21.
45. Pai AB, Boyd A, Depczynski J, Chavez IM, Khan N, Manley H. Reduced drug use and hospitalization rates in patients undergoing hemodialysis who received pharmaceutical care: a 2-year, randomized, controlled study. *Pharmacotherapy* 2009;29(12):1433-1440.
46. Patricia NJ, Foote EF. A pharmacy-based medication reconciliation and review program in hemodialysis patients: a prospective study. *Pharmacy Practice* 2016;14(3):e785.
47. Alshamrani M, Almalki A, Qureshi M, Yusuf O, Ismail S. Polypharmacy and Medication-Related Problems in Hemodialysis Patients: A Call for Deprescribing. *Pharmacy* 2018; 6:e76
48. Chia BY, Cheen MHH, Gwee XY, Chow MMY, Khee GY, Ong WC, Choong HL, Paik Shia Lim PS. Outcomes of pharmacist-provided medication review in collaborative care for adult Singaporeans receiving hemodialysis. *Int J Clin Pharm* 2017;39:1031–1038.
49. Chan WWY, Mahalingam G, Richardson RMA, Fernandes OA, Battistella M. A formal medication reconciliation programme in a haemodialysis unit can identify medication discrepancies and potentially prevent adverse drug events. *Journal of Renal Care* 2015;1-6.
50. Hui K, Nalder M, Buising K, et al. Patterns of use and appropriateness of antibiotics prescribed to patients receiving haemodialysis: an observational study. *BMC Nephrol* 2017;18: 156.

51. van Berlo-van de Laar IRF, Sluiter HE, Riet EV, Taxis K, Jansman FGA. Pharmacist-led medication reviews in pre-dialysis and dialysis patients. *Res Social Adm Pharm.* 2020;S1551-7411(20)30112-1.
52. Ghimire S, Castelino RL, Lioufas NM, Peterson GM, Zaidi STR. Nonadherence to Medication Therapy in Haemodialysis Patients: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2015;10(12): e0144119.
53. Ghimire S, Banks C, Jose MD, Castelino RL, Zaidi STR. Renal pharmacists' perceptions and current practices of assessing medication adherence in dialysis patients. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(1):26-35.
54. Mateti UV, Nagappa AN, Attur RP, Nagaraju SP, Rangaswamy D. Impact of Pharmaceutical Care on Clinical Outcomes among Hemodialysis Patients: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29(4):801-808.
55. Manley HJ, Awch G, Weiner DE, Jiang H, Miskulin DC, Johnson D i Lacson EK. Multi-disciplinary Medication Therapy Management and Hospital Readmission in Patients Undergoing Maintenance Dialysis: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):13-21.

8. ŽIVOTOPIS

2015. →

poslijediplomski specijalistički studij smjer Klinička farmacija na FBF

KB Dubrava

11.10.2017. →

specijalist kliničke farmacije – bolničko ljekarništvo

KB Dubrava

01.07.2014. → 10.10.2017.

specijalizant kliničke farmacije – bolničko ljekarništvo

ZU Ljekarne Joukhadar

01.05.2012. - 31.06.2014.

farmaceut u ljekarni

ZU Ljekarne Falak

01.05.2011. - 30.04.2012.

farmaceut u ljekarni

2004. – 2010.

Farmaceutsko-biokemijski fakultet u Zagrebu, smjer farmacija