

Polifarmacija kod transplantiranih bubrežnih pacijenata

Polypharmacy in Renal Transplant Patients

MIRNA ALEBIĆ

Bolnička ljekarna, KBC Zagreb

SAŽETAK — Pojam polifarmacija podrazumijeva uzimanje ≥ 5 lijekova po pacijentu i s tim povezane zdravstvene izazove koji su posljedica neželjenih događaja i neželjenih reakcija na lijekove te njihovih interakcija. Kod pacijenata koji su prošli transplantaciju solidnih organa polifarmacija je često neizbježna zbog kompleksnosti patologije koja je do transplantacije dovela, kao i zbog održavanja homeostaze nakon transplantacije. Protok vremena od transplantacije kao i sve složeniji terapijski protokoli povećavaju broj lijekova koji se koriste u zbrinjavanju pacijenata, što povećava rizike koje nosi polifarmacija. Zbog toga u suvremenim medicinskim timovima neizostavno mjesto imaju i klinički farmaceuti koji svojim znanjem iz područja farmakoterapije mogu doprinijeti sigurnoj, ispravnoj primjeni terapija što kod polifarmacije predstavlja poseban izazov. Pravovremenim prepoznavanjem klinički značajnih interakcija lijekova možemo poboljšati kvalitetu života i ukupne ishode liječenja ove kompleksne skupine pacijenata. Optimizacija terapijskih protokola sustavnim procedurama započinje prepoznavanjem slučajeva u kojima postojeća ili potencijalna šteta od uzimanja pojedinih i/ili kombinacija lijekova nadmašuje potencijalnu korist za svakoga pojedinog pacijenta. Sljedeći bi korak bio razmotriti alternativni pristup, tj. ukidanje ili modifikaciju doze ili načina uzimanja lijekova vodeći računa o mogućim učincima te intervencije na tijek bolesti, a u slučaju transplantiranih pacijenata na očuvanje funkcije transplantiranog organa, ali i bolesnikova zdravlja općenito kako bi se spriječilo pogoršanje zdravlja i riješili simptomi. Multidisciplinarnim pristupom, odnosno suradnjom kliničara i kliničkih farmaceuta u praćenju transplantiranih pacijenata te u razmatranju i optimizaciji terapijskih protokola, moguće je poboljšati terapijske ishode i značajno ublažiti ili potpuno izostaviti neželjene učinke koji su posljedica polifarmacije.

KLJUČNE RIJEČI: polifarmacija, neželjeni događaji, neželjene reakcije na lijekove, interakcije, klinički farmaceut, transplantacija bubrega, imunosupresivni protokoli

SUMMARY — The term polypharmacy implies taking ≥ 5 drugs per patient and the related health challenges resulting from adverse events and adverse drug reactions and their interactions. In patients who have undergone a solid organ transplant, it is often unavoidable due to the complexity of the pathology that led to the transplant, as well as the maintenance of homeostasis after the transplant. The passage of time since transplantation as well as increasingly complex therapeutic protocols increase the number of drugs used in patient care, which then increases the risks that polypharmacy entails. For this reason, clinical pharmacists have an indispensable place in modern medical teams, who with their knowledge in the field of pharmacotherapy can contribute to the safe, correct application of therapies, which is a special challenge in polypharmacy, and by timely identification of clinically significant drug interactions, improve the quality of life and overall treatment outcomes of this complex group of patients. The optimization of therapeutic protocols with systematic procedures begins with the identification of cases in which the existing or potential harm from taking individual and/or combinations of drugs exceeds the potential benefit for each individual patient in the context of individual expectations from treatment in terms of quality of life, current level of functioning, expected life expectancy, as well as individual value systems and preferences. The next step would be to consider an alternative approach, i.e. canceling or modifying the dose or method of taking medication, taking into account the possible effects of this intervention on the course of the disease, and in the case of transplanted patients, on preserving the function of the transplanted organ, as well as the patient's general health to prevent deterioration and resolve symptoms. With the cooperation of clinicians and clinical pharmacists in the follow-up of transplant recipients in a multidisciplinary approach in considering and optimizing therapeutic protocols, it is possible to improve therapeutic outcomes and significantly reduce or completely eliminate adverse effects resulting from polypharmacy.

KEY WORDS: polypharmacy, adverse events, adverse drug reactions, interactions, clinical pharmacist, renal transplantation, immunosuppressive protocols



Uvod

Izraz polifarmacija koristi se više od stoljeća, a označava zdravstvene izazove koji su povezani s uzimanjem više lijekova istovremeno. U današnje je vrijeme najšire prihvaćena definicija po kojoj se polifarmacijom smatra uzimanje ≥ 5 lijekova po pacijentu čime značajno povećavamo rizik od razvoja neželjenih događaja i neželjenih

reakcija na lijekove što negativno utječe na kvalitetu života pacijenata, mobilnost i životni vijek, a predstavlja i značajno farmakoekonomsko opterećenje za cjelokupni zdravstveni sustav (1).

Polifarmacija je često neizbježna kod pacijenata koji su prošli transplantaciju solidnih organa poput bubrega, jetre ili srca zbog kompleksnosti patologije koja je do

TABLICA 1. Lijekovi, mehanizmi djelovanja i doze lijekova koji se koriste u imunosupresivnim protokolima transplantiranih bubrežnih pacijenata

LIJEK	MEHANIZAM DJELOVANJA	DOZIRANJE	NAPOMENE
Lijekovi za indukciju			
alemtuzumab	anti-CD52 monoklonalno protutijelo	30 mg SC	smanjuje akutno odbacivanje uz povećan rizik od CMV infekcije, smanjenje smrtnosti i manja toksičnost u odnosu na CNI nije očita, <i>off label</i> primjena lijeka; napomena: takvu primjenu treba uvijek prijaviti HALMED-u (9 – 11)
antitimocitni globulin	veže i uklanja T-limfocite iz cirkulacije	1,5 mg/kg/dan u 4 – 10 doza; trajanje 2 – 3 mjeseca	smanjuje izgleda za akutno odbacivanje, nije jasna povezanost sa smrtnosti, odbacivanjem presatka, pojavom maligniteta i novonastalim DM-om, a povećava izgleda za CMV infekciju, trombocitopeniju i leukopeniju (9)
baziliksimumab	anti-CD25 protutijela (za α -lanac IL-2 receptora na T-limfocitima)	20 mg unutar 2 h prije presađivanja, druga doza 4 dana nakon TB-a	ne uzrokuje tešku depleciju T-limfocita pa ni s tim povezane nuspojave (12)
Lijekovi za održavanje			
ciklosporin	vezivanje intracelularnih imunofilina – prevencija transkripcije IL-2 i proizvodnje T-limfocita	10 – 15 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze 12 h prije – 1 – 2 tjedna nakon TB-a; nakon toga prilagođavati dozu prema koncentraciji u serumu do doze održavanja od oko 2 – 6 mg/kg/dan u dvije doze	snažna deplecija limfocita; nefrotoksičnost, infekcijske i onkološke komplikacije (13)
takrolimus	vezivanje intracelularnih imunofilina – prevencija transkripcije IL-2 i proizvodnje T-limfocita	0,2 – 0,3 mg/kg/dan u dvije doze	snažna deplecija limfocita; nefrotoksičnost, infekcijske i onkološke komplikacije
sirolimus	mTORi	1 × 2 mg/dan	dopušta smanjenje doze CNI-a
everolimus	mTORi	2 × 0,75 mg dnevno	dopušta smanjenje doze CNI-a, <i>off label</i> primjena lijeka; napomena: takvu primjenu treba uvijek prijaviti HALMED-u
azatioprin	antimetabolit	1 – 4 mg/kg/dnevno	leukopenija, trombocitopenija i anemija
kortikosteroidi	blokada sekrecije IL-1, TNF i IL-6	5 mg/dnevno	blokada proliferacije T-limfocita
belatacept	selektivni inhibitor CD28-CD80/CD86 puta	10 mg/kg/dan do 12 tjedna nakon TB-a, doza održavanja 6 mg/kg/dan	manje nuspojava, ali slabija učinkovitost (15, 16)
Antimetaboliti			
mofetil-mikofenolat	antimetabolit	1 g; 2 x dnevno	antiproliferacijskim učinkom omogućava smanjivanje doze (i toksičnosti) ostalih ISL (14)

SC – supkutano; CNI – *calcineurin inhibitors*; IST – imunosupresivni terapijski; TAC – takrolimus; MMF – mikofenolat mofetil; DM – dijabetes melitus; CMV – citomegalovirus; TB – transplantacija bubrega; ISL – imunosupresivni lijekovi

transplantacije dovela, kao i zbog održavanja homeostaze nakon transplantacije solidnog organa (2, 3). Nakon transplantacije, u osnovnom protokolu liječenja, pacijenti moraju uzimati imunosupresivne lijekove kako bi se spriječilo odbacivanje presađenog organa i zadržala njegova funkcija (4). Također, uz osnovnu terapiju ti pacijenti koriste i druge lijekove zbog prisustva ostalih komorbiditeta koji su u ovoj populaciji česti.

Imunosupresivni terapijski protokoli

Prvi imunosupresivni terapijski (IST) protokoli, koji su bili dokazano uspješni u sprječavanju staničnog odbacivanja nakon transplantacije bubrega (TB), temeljili su se na visokim dozama kortikosteroida i antimetabolita kao što su azatioprin (AZA), 6-merkaptopurin ili ciklofosamid čime su osigurani početni uspjesi u transplantaciji bubrega, ali i jetre, pluća i srca u 1950-im i 1960-im godinama. Međutim, akutno i kronično odbacivanje, kao i komplikacije liječenja visokim dozama kortikosteroida, poticali su istraživanja novih lijekova s ciljem poboljšanja ishoda liječenja. Pojava inhibitora kalcijneurina (engl. *calcineurin inhibitors*, CNI), ciklosporina (CCS) i takrolimusa (TAC) u 1980-ima koji uz manje doze kortikosteroida postižu iste ili bolje rezultate u odnosu na AZA, dovodi do činjenice da se transplantacija organa prihvaća kao zlatni standard skrbi pacijenata u završnom stadiju bolesti bubrega, jetre, srca i pluća. Kasnija pojava novijih, specifičnijih antiproliferativnih i imunosupresivnih sredstava – mikofenolat-mofetila (MFM) 1995. i sirolimusa (SYR) 1999. – omogućavaju smanjivanje doze CNI-a nakon transplantacije solidnih organa tako da primjena suvremenih IST protokola osigurava kratkoročno (1 – 2 godine) preživljavanje pacijenata nakon TB-a u 95 % slučajeva, ali i smanjivanje toksičnosti IST-a (5).

Imunosupresivni lijekovi u imunosupresivnim terapijskim protokolima

Lijekovi koji se koriste u IST protokolima možemo podijeliti na lijekove za indukciju i lijekove za održavanje (tablica 1.) (6 – 16).

1. Lijekovi za indukciju obično su preparati iz obitelji poliklonskih protutijela, najčešće se radi o antitimocitnim globulinima te skupine antagonista receptora interleukina (IL)-2, kakav je primjerice baziliksimumab. U novije pripravke za indukciju spadaju alemtuzumab, efalizumab i alefacept.
2. Lijekovi za održavanje uključuju četiri kategorije lijekova:
 - a) inhibitore kalcijneurina (CNI) – takrolimus (TCL) i ciklosporin (CCS)
 - b) inhibitore kinaze uključene u različite stanične procese, a osobito u proliferaciju, održavanje

staničnog života i autofagiju (engl. *mammalian target of rapamycin inhibitors*, mTORi) – SYR i everolimus (EVL)

c) mikofenolat mofetil (MFM)

d) kortikosteroide (8).

Standardni IST protokol nakon transplantacije bubrega temelji se na kombinaciji TAC-a i MFM-a (17). Ti se lijekovi trenutno primjenjuju u približno 90 % pacijenata s dodatkom kortikosteroida ili bez dodatka kortikosteroida (18). Više je randomiziranih kliničkih studija pokazalo da se TAC povezuje s nižim rizikom odbacivanja presatka u usporedbi s ciklosporinom ili mTOR inhibitorima, a osim toga pacijenti liječeni TAC-om imali su značajno manji kardiovaskularni rizik i bolju funkciju bubrega u usporedbi s ciklosporinom (19, 20). Ovi nalazi, zajedno sa smanjenom farmakokinetičkom varijabilnošću i boljim profilom nuspojava od ciklosporina, doveli su do povećanja upotrebe TAC-a u kliničkoj praksi. Međutim, iako TAC ima superiorniju stopu jednogodišnjeg preživljavanja transplantata od ciklosporina, kod pacijenata liječenih TAC-om ustanovljena je viša stopa pojave posttransplantacijskog dijabetesa melitusa (21). Nadalje, TAC ima uzak terapijski raspon, a ako se primjenjuje u niskim koncentracijama, gubi se učinkovitost u sprječavanju akutnog odbacivanja, dok je primjena u visokim koncentracijama povezana s povećanim rizikom od infekcija i toksičnosti (22). Osim toga, ako se TAC uzima u višekratnim dnevnim dozama, smanjuje se suradljivost pacijenata što se pokušava izbjeći jednokratnim uzimanjem pripravaka TAC-a s produljenim oslobađanjem (23, 24).

MFM je dio gotovo svih IST protokola zbog svoga antiproliferacijskog učinka, ali i gotovo zanemarive toksičnosti. Ipak, protokoli koji se temelje na samom MFM-u s kortikosteroidom ili bez kortikosteroida nisu polučili dovoljne razine učinkovitosti pa se koristi isključivo kao adjuvantni ISL (imunosupresivni) lijek. Međutim, kao takav je iznimno učinkovit pa tako dodatak MFM-a kombinaciji TAC-a i prednizona snižava stopu akutnog odbacivanja s 44 na 27 %. Svoje djelovanje temelji na inhibiciji inozinmonofosfat dehidrogenaze koja se smatra ključnim enzimom u *de novo* biosintezi purinskih nukleotida (14, 25). Odnedavno se kao lijek za održavanje može koristiti i belatacept, CTLA-4Ig (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4-immunoglobulin*) druge generacije koji visokim afinitetom blokira B7-1/2 receptore prevenirajući tako učinkovitu aktivaciju T-limfocita blokadom CD28 kostimulacijskog puta. Belatacept je našao primjenu u kliničkoj praksi jer je pokazao korektnu imunosupresivnu učinkovitost bez neželjenih renalnih i nerenalnih učinaka koje često ispoljavaju lijekovi iz skupine CNI. U usporedbi s CCS-om pacijenti liječeni belataceptom, fuzijskim proteinom koji se veže na CD80 i CD86 receptore na površini

antigen-prezentirajućih stanica čime se inhibira CD28-posredovana T-stanična imunološka reakcija, imali su višu stopu akutnog odbacivanja, ali su bolesnici kod kojih je akutno odbacivanje izbjegnuto imali bolju bubrežnu funkciju i slično preživljenje presatka/pacijenta godinu nakon transplantacije (26). Slično je pokazano i kod primatelja presatka od donora po proširenim kriterijima, koji inače imaju veći rizik od odbacivanja presatka. Tri godine nakon transplantacije pacijenti liječeni belataceptom imali su bolju bubrežnu funkciju i slično preživljenje presatka/pacijenta uz povećani rizik od posttransplantacijskog limfoproliferativnog poremećaja (PTLD) i manji rizik od kardiovaskularnih/metaboličkih profila u usporedbi s drugom skupinom pacijenata liječenih CCS-om (27). Ipak, zbog smanjene ukupne učinkovitosti središnja uloga CNI-a u IST-u nakon TB-a nije ugrožena pa se na belataceptu temeljeni imunosupresijski protokoli koriste rjeđe i obično kao druga linija terapije (17, 28).

Rizik od staničnog odbacivanja kod primatelja presađenog bubrega može biti dodatno smanjen ako se u fazi indukcije koristi više pripravaka kao što su timoglobulin, IL-2 receptorska protutijela i druga protutijela u kombinaciji (29).

Neželjeni učinci imunosupresivnih lijekova

Imunosupresivni lijekovi ključni su za dugoročno održavanje presatka, ali istovremeno nose određene rizike i zahtijevaju pažljivo praćenje zbog složenih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih osobina (30).

Dugotrajno uzimanje imunosupresivnih lijekova može dovesti do različitih neželjenih učinaka (tablica 1.) kao što su:

1. povećani rizik infekcija
2. poremećaji bubrežne funkcije
3. povećani rizik razvoja malignih bolesti
4. povećanje razine šećera u krvi
5. povećanje rizika kardiovaskularnih bolesti (31).

Osim imunosupresivnih lijekova, transplantirani pacijenti često trebaju i druge lijekove za liječenje ostalih bolesnih stanja, ali i za kontrolu različitih komplikacija i stanja koja su posljedica same transplantacije, neželjenih učinaka imunosupresivne terapije ili pratećih zdravstvenih problema. Neki od tih lijekova uključuju lijekove za:

1. kontrolu krvnog tlaka
2. kontrolu kolesterola
3. prevenciju infekcija
4. gastrointestinalne probleme
5. osteoporozi
6. kontrolu šećera u krvi
7. benignu hiperplaziju prostate – među transplantiranim bolesnicima često su i muškarci starije dobi kojima trebaju lijekovi za usporavanje ili sprječavanje rasta prostate.

CNI i mTOR-i su okosnica moderne imunosupresije u transplantaciji solidnih organa. Obje ove klase lijekova supstrati su izoenzima citokroma-P450 (CYP) 3A4/5 i prijenosnika lijeka, P-glikoproteina (P-gp). Ovi metabolički putovi su također i primarni putovi eliminacije za 40 do 60 % svih lijekova koji se nalaze na tržištu, a ekspresija njihovih ključnih enzima značajno varira među pojedincima. Primjerice, tim se putem metabolizira većina antihipertenziva što dovodi do velike varijabilnosti koncentracije tih lijekova u plazmi, a time i njihove djelotvornosti što na kraju utječe na ishode liječenja (32). Zato istovremenom primjenom takvih lijekova može doći do kvalitativne i/ili kvantitativne promjene djelovanja lijeka i posljedično do neželjenih ishoda terapije kroz promjenu učinkovitosti i sigurnosti što se smatra lijek-lijek interakcijom (LLI) (33). Tako primjena lijeka koji je CYP3A ili P-gp supstrat/inhibitor primatelju presađenog/ih solidnog/ih organa kod kojeg se primjenjuju imunosupresivi može dovesti do ugrožavajuće visokih razina imunosupresiva u krvi, dok uzimanje induktora CYP3A može predisponirati subterapijsko doziranje i prijevremeno odbacivanje presatka (34).

Povećanje razina imunosupresiva može imati mnoge neželjene učinke na više vitalnih organa i organskih sustava. Tako povećanje razina, primjerice CCS-a, može nepovoljno djelovati na kardiovaskularni sustav i izazivati hipertenzije i aritmije. Zbog pojačavanja tonusa miškulature glomerularnih aferentnih arteriola, CCS smanjuje brzinu glomerularne filtracije zbog čega se smanjuje klirens kreatinina i povećavaju njegove serumske razine. Osim toga, CCS ima i metaboličke i endokrinološke neželjene štetne učinke kao što su hipertrihoza, hipomagnezijemija, hiperkalijemija, dislipidemija i ginekomastija. Ostali opći neželjeni učinci uključuju povećanje rizika od infekcije i malignih limfoma te povećanje razine čimbenika nekroze tumora (TNF) te neurotoksično djelovanje u smislu encefalopatija, anksioznosti, glavobolja, pa i konvulzija.

Polifarmacija, koju često uočavamo kod transplantiranih pacijenata, povećava pojavnost interakcija lijekova koje nastaju zbog zajedničkoga metaboličkog puta što predstavlja samo jedan od mogućih mehanizama nastanka lijek-lijek interakcija (LLI). Pojava potencijalno klinički značajnih LLI zbog polifarmacije predstavlja veliki javnozdravstveni problem, u prilog čemu govore i rezultati raznih istraživanja.

U velikim studijama LLI ustanovljene su kao uzrok 17 % neželjenih događaja kod hospitaliziranih pacijenata te 16 – 59 % hospitalizacija koje su bile posljedica neželjene reakcije na lijekove, dok je osobito značajan njihov udio u neželjenim ishodima koje se moglo izbjeći (35 – 38).

Posljedice ovakvih međudjelovanja lijekova nose dodatne zdravstvene rizike kao što su neželjene reakcije na lijekove

(NRL). NRL je termin koji se odnosi na štetno djelovanje lijeka koji je uzet u uobičajenoj dozi i koji nerijetko zahtijeva hospitalizaciju, a značajan je i udio, oko jedne sedmine, hospitaliziranih pacijenata kod kojih su ustanovljene neželjene reakcije na lijekove. Među čimbenicima koji pridonose riziku od njihova razvoja, polifarmacija je identificirana kao značajni prediktor, a LLI kao značajan uzrok NRL-a (35).

Prema mehanizmu nastanka, LLI dijelimo na: farmakokinetički (FC-LLI) i farmakodinamički LLI. (FD-LLI). FC-LLI mogu nastati na razini apsorpcije, distribucije, metabolizma ili bubrežne ekskrecije. Glavni mehanizmi uključuju kelaciju, promjene apsorpcije ovisne o želučanom pH-u ili motilitetu, promjenama u vezivanju lijeka za transportne proteine te inhibiciju ili indukciju enzima ili transportera zaduženih za metabolizam, odnosno prijenos lijeka. FD-LLI su posljedica djelovanja kombinacije lijekova na mjestu gdje se ostvaruje njihova biološka aktivnost čime dolazi do promjene njihova djelovanja bez promjene koncentracije pojedinog lijeka u plazmi. Glavni su mehanizmi pojačavanje ili umanjivanje aktivnosti lijeka te promjene u transportu ili vezivanju lijeka na receptorskom mjestu (39).

Za očuvanje zdravlja i uspješnost liječenja ključna je prevencija hospitalizacija zbog polifarmacije i s njom povezanih neželjenih događaja i neželjenih reakcija na lijekove kod pacijenata s transplantiranim organom. U tom smislu izrazitu važnost imaju:

- 1. redoviti pregledi i praćenje pacijenata** – Redoviti pregledi i laboratorijski testovi važni su kako bi se pratila razina lijekova u krvi, funkcija organa i pravovremeno identificirali potencijalni problemi.
- 2. komunikacija** – Bolesnici trebaju aktivno komunicirati s liječnicima, kontinuirano ih obavještavati o zdravstvenom stanju. Individualnim pristupom pacijentima i njihovim terapijama osiguravamo sigurnu primjenu lijekova, dodatka prehrani/biljnih pripravaka koje bolesnik primjenjuje, pri čemu značajnu ulogu ima i klinički farmaceut.
- 3. educiranje pacijenata** – Pacijenti trebaju biti educirani o svojim lijekovima, nuspojavama koje trebaju pratiti te važnosti redovita praćenja kod svog liječnika radi pravilnog upravljanja terapijom.
- 4. smanjenje broja liječnika koji su uključeni u liječenje pojedinog pacijenata** – Broj liječnika koji propisuju terapiju povezan je s brojem lijekova koji pojedini pacijent uzima, a time i s brojem interakcija lijekova koje zahtijevaju hospitalizaciju.
- 5. redovito educiranje medicinskog osoblja** – Medicinsko osoblje treba biti educirano o važnosti praćenja interakcija lijekova i pažljive terapije kod pacijenata s transplantiranim organom.

Uloga kliničkog farmaceuta u multidisciplinarnom timu u skrbi za bolesnike s transplantiranim solidnim organima

U suvremenim medicinskim timovima neizostavno mjesto imaju i klinički farmaceuti koji svojim znanjem iz područja farmakoterapije mogu doprinijeti sigurnoj, ispravnoj primjeni terapija što kod polifarmacije predstavlja poseban izazov, a pravovremenim prepoznavanjem klinički značajnih interakcija lijekova poboljšati kvalitetu života i ukupne ishode liječenja ove kompleksne skupine pacijenata. Klinički farmaceuti zaduženi su za:

- 1. praćenje terapije** – Klinički farmaceuti pregledavaju i analiziraju kompletnu terapiju pacijenta, uključujući imunosupresivne lijekove i druge lijekove koje pacijent uzima, kako bi identificirali potencijalno klinički značajne interakcije lijekova, utvrdili ispravnu primjenu i doziranje. U tu se svrhu koriste informacijski sustavi i baze podataka koji sadrže detaljne podatke o lijekovima, njihovim potencijalnim interakcijama, nuspojavama te specifičnim preporukama za praćenje i upravljanje terapijom. Ovi se alati koriste za analizu propisanih lijekova s ciljem identifikacije potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova primijenjenih u terapiji pacijenata, što kliničkim farmaceutima služi za izradu preporuka mogućih intervencija u terapijske protokole pacijenata kako bi terapije prilagodili prema individualnim karakteristikama pacijenata (dobi, spolu, postojećim zdravstvenim tegobama), odnosno prema njihovim potrebama kako bi se smanjio rizik od NRL-a.
- 2. edukacija pacijenata** – Klinički farmaceuti mogu educirati pacijente o lijekovima koje uzimaju, njihovim mogućim nuspojavama te važnosti ispravne primjene, praćenja i prijavljivanja eventualnih promjena ili problema s terapijom.
- 3. sudjelovanje u multidisciplinarnim konzultacijama** – Klinički farmaceuti surađuju s liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kako bi pružili informacije i preporuke o optimalnoj terapiji, doziranju ili promjenama koje bi mogle smanjiti rizik od interakcija lijekova i s njima povezanih neželjenih događaja i reakcija.
- 4. evidencija i izvještavanje o interakcijama lijekova** – Klinički farmaceuti mogu kreirati sustav praćenja i evidencije mogućih klinički značajnih interakcija lijekova i sustav kojim bi izvještavali liječnike i ostalo medicinsko osoblje o svim NRL-ima i događajima vezanim uz terapije pacijenata kako bi se osigurali najbolji ishodi liječenja.
- 5. kontinuirano obrazovanje zdravstvenih radnika** – Klinički farmaceuti mogu educirati ostale zdravstvene djelatnike o važnosti prepoznavanja potencijalnih

neželjenih učinaka polifarmacije pacijenata s transplantiranim organom.

Poznato je da se kliničari relativno često susreću s potencijalnim LLI (pLLI). Uspoređivanjem terapijskih protokola i baza u kojoj su navedene pLLI, kod trećine hospitaliziranih pacijenata mogu se ustanoviti kombinacije lijekova koje mogu dovesti do štetnih posljedica, dok je kod pacijenata koji se liječe na jedinicama intenzivnog liječenja taj udio još veći (oko 67 %) (40, 41). Iako je udio realiziranih pLLI manji, a s obzirom na to da se radi o ugrozi zdravlja pa i života pacijenata koja se u većini slučajeva može izbjeći, važno je u svakodnevni klinički rad uvesti kliničke farmaceute koji će predložiti protokole kojim se ovakvi neželjeni razvoji događaja mogu svesti na minimum ili potpuno izbjeći (42). To osobito vrijedi za ona klinička okruženja u kojima se skrbi o izrazito kompleksnim pacijentima kakvi su bolesnici s transplantiranim solidnim organom i kod kojih je polifarmacija očekivana. Usprkos tome, kako vrijeme prolazi od transplantacije, terapijski se protokoli usložnjavaju, a broj lijekova koji se koriste u zbrinjavanju pacijenata ima tendenciju rasta, što onda povećava rizike koje polifarmacija sa sobom nosi (43).

Recentna retrospektivna opservacijska studija Sridharana i suradnika provedena na 269 pacijenata s transplantiranim bubregom pokazala je da je medijan (raspon) ukupnog broja lijekova koje su primili sudionici studije bio 23, a od ukupno 198 primijenjenih lijekova njih 46 je potencijalno nefrotoksično, dok ih je 7 inače kontraindicirano u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću, odnosno u terminalnom stadiju bubrežne bolesti. U ispitivanoj je skupini ustanovljeno prosječno 18,4 LLI po ispitaniku, ukupno 645 interakcija od kojih je većina bila farmakokinetička i potencijalno nefrotoksična (44).

U našem istraživanju retrospektivno smo obradili primijenjene lijekove u terapijskim protokolima 350 transplantiranih bubrežnih pacijenata koji se liječe u dnevnoj bolnici Klinike za nefrologiju KBC-a Zagreb. Ukupno je korišteno 190 različitih lijekova, medijalni broj primijenjenih lijekova po ispitaniku bio je 11, a u terapijskim je listama identificirano ukupno 95 kombinacija koje su u korištenoj bazi podataka zabilježene kao klinički značajne pLLI (stupnja kliničke značajnosti D i X), od čega je njih 15 označeno oznakom X koja se koristi u slučajevima kada je te kombinacije svakako potrebno izbjegavati.

Zaključak

Terapijske protokole treba optimizirati sustavnim procedurama koje mogu započeti prepoznavanjem slučajeva u kojima postojeća ili potencijalna šteta od uzimanja pojedinih i/ili kombinacija lijekova nadmašuje potencijalnu korist za svakoga pojedinog pacijenata. Sljedeći bi korak bio razmotriti alternativni pristup, tj. ukidanje ili modifikaciju doze ili načina uzimanja lijekova vodeći računa o mogućim učincima te intervencije na tijek bolesti, a u slučaju transplantiranih pacijenata na očuvanje funkcije transplantiranog organa, ali i bolesnikova zdravlja općenito kako bi se spriječilo pogoršanje zdravlja i riješili simptomi. Ovaj je pristup obuhvaćen engleskim terminom *deprescribing* (1, 45, 46). Suradnjom kliničara i kliničkih farmaceuta u praćenju transplantiranih pacijenata, multidisciplinarnim pristupom u razmatranju terapijskih protokola moguće ih je optimizirati, poboljšati terapijske ishode i značajno ublažiti ili potpuno izostaviti neželjene učinke koji su posljedica polifarmacije.

LITERATURA

- Cepeda OA, Morley JE Polypharmacy. *Pathy's Princ Pract Geriatr Med* 5. izdanje 2012;1:145–152.
- Woźniak I, Kolonko A, Chudek J, Nowak Ł, Farnik M, Więcek A. Influence of Polypharmacy on the Quality of Life in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2018 Jul-Aug;50(6):1896-1899. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.128.
- Kosoku A, Iwai T, Kabei K i sur. Hyperpolypharmacy and Frailty in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2022 Mar;54(2):367-373. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.11.026.
- Zhang Y, Zhang R. Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Drug Test Anal.* 2018 Jan;10(1):81-94. doi: 10.1002/dta.2290.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–.
- Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs.* 2009 Nov 12;69(16):2227-43. doi: 10.2165/11319260-000000000-00000.
- Oweira H, Ramouz A, Ghamarnejad O i sur. Risk Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022 Mar 3;11(5):1392. doi: 10.3390/jcm11051392.
- Hussain Y, Khan H. Immunosuppressive Drugs. *Encyclopedia of Infection and Immunity.* 2022:726–40. doi: 10.1016/B978-0-12-818731-9.00068-9. Epub 2022 Apr 8. PMID: PMC8987166.
- Hill P, Cross NB, Barnett AN, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 11;1(1):CD004759. doi: 10.1002/14651858.CD004759.pub2.
- van der Zwan M, Baan CC, van Gelder T, Hesselink DA. Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Feb;57(2):191-207. doi: 10.1007/s40262-017-0573-x.
- Guthoff M, Berger K, Althaus K i sur. Low-dose alemtuzumab induction in a tailored immunosuppression protocol for sensitized kidney transplant recipients. *BMC Nephrol.* 2020 May 13;21(1):178. doi: 10.1186/s12882-020-01767-z.
- Yao X, Weng G, Wei J, Gao W. Basiliximab induction in kidney transplantation with donation after cardiac death donors. *Exp Ther Med.* 2016 Jun;11(6):2541-2546. doi: 10.3892/etm.2016.3238.
- Graham RM. Cyclosporine: mechanisms of action and toxicity. *Cleve Clin J Med.* 1994 Jul-Aug;61(4):308-13. doi: 10.3949/ccjm.61.4.308.
- van Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int.* 2015 May;28(5):508-15. doi: 10.1111/tri.12554.
- Larsen CP, Pearson TC, Adams AB i sur. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant.* 2005 Mar;5(3):443-53. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00749.x.
- van der Zwan M, Hesselink DA, van den Hoogen MWF, Baan CC. Costimulation Blockade in Kidney Transplant Recipients. *Drugs.* 2020 Jan;80(1):33-46. doi: 10.1007/s40265-019-01226-6.
- Wojciechowski D, Wiseman A. Long-Term Immunosuppression Management: Opportunities and Uncertainties. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Aug;16(8):1264-1271. doi: 10.2215/CJN.15040920.
- Hart A, Lentine KL, Smith JM i sur. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2021 Feb;21 Suppl 2:21-137. doi: 10.1111/ajt.16502.
- Hardinger KL, Brennan DC. Novel immunosuppressive agents in kidney transplantation. *World J Transplant.* 2013 Dec 24;3(4):68-77. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.68.
- Cooper JE, Wiseman AC. Novel immunosuppressive agents in kidney transplantation. *Clin Nephrol.* 2010 May;73(5):333-43. doi: 10.5414/cnp73333..
- Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD003961. doi: 10.1002/14651858.CD003961.pub2.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A i sur; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007 Dec 20;357(25):2562-75. doi: 10.1056/NEJMoa067411.
- Eberlin M, Otto G, Krämer I. Increased medication compliance of liver transplant patients switched from a twice-daily to a once-daily tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Transplant Proc.* 2013 Jul-Aug;45(6):2314-20. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.10.037.
- Bowman LJ, Brennan DC. The role of tacrolimus in renal transplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Mar;9(4):635-43. doi: 10.1517/14656566.9.4.635.
- Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP i sur. A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone vs tacrolimus/prednisone/mycophenolate mofetil in renal transplantation: 1-year actuarial follow-up. *Transplant Proc.* 1999 Feb-Mar;31(1-2):1134. doi: 10.1016/s0041-1345(98)01935-6.
- Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y i sur. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant.* 2010 Mar;10(3):535-46. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x.
- Durrbach A, Pestana JM, Pearson T i sur. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant.* 2010 Mar;10(3):547-57. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x.
- Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol.* 2017 Jun 2;18(1):174. doi: 10.1186/s12882-017-0553-2.

29. Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant*. 2017 Jan;17(1):22-27. doi: 10.1111/ajt.13884.
30. Meneghini M, Bestard O, Grinyo JM. Immunosuppressive drugs modes of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021 Oct-Dec;54-55:101757. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101757.
31. Nogueira SS, Felizardo AA, Caldas IS, Gonçalves RV, Novaes RD. Challenges of immunosuppressive and antitrypanosomal drug therapy after heart transplantation in patients with chronic Chagas disease: A systematic review of clinical recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018 Jul;32(3):157-167. doi: 10.1016/j.trre.2018.04.003.
32. Höcht C, Bertera FM, Mayer MA, Taira CA. Issues in drug metabolism of major antihypertensive drugs: beta-blockers, calcium channel antagonists and angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 Feb;6(2):199-211. doi: 10.1517/17425250903397381.
33. Adams CD. Stockley's Drug Interactions. Tenth edition, Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2013. *J Med Libr Assoc*. 2014 Jul;102(3):221. doi: 10.3163/1536-5050.102.3.017.
34. Srinivas TR, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Am J Transplant*. 2005 Feb;5(2):207-17. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00748.x.
35. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2):e4439. doi: 10.1371/journal.pone.0004439.
36. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R i sur. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Dec;66(12):1257-64. doi: 10.1007/s00228-010-0866-6.
37. Sevilla-Sanchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, Roura-Poch P, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jan;73(1):79-89. doi: 10.1007/s00228-016-2136-8.
38. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F; EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015 Feb;29(1):106-11. doi: 10.1111/fcp.12088.
39. Brown KC, Kashuba ADM. Mechanisms of Drug Interactions I: Absorption, Metabolism, and Excretion. *Drug Interact Infect Dis* 2011;11-41. Dostupno na: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-61779-213-7_2. Datum pristupa: 2. 2. 2024.
40. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Jan;74(1):15-27. doi: 10.1007/s00228-017-2357-5.
41. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 May;23(5):489-97. doi: 10.1002/pds.3592.
42. Gago-Sánchez AI, Font P, Cárdenas M, Aumente MD, Del Prado JR, Calleja MÁ. Real clinical impact of drug-drug interactions of immunosuppressants in transplant patients. *Pharmacol Res Perspect*. 2021 Dec;9(6):e00892. doi: 10.1002/prp2.892.
43. Low JK, Crawford K, Manias E, Williams A. Quantifying the medication burden of kidney transplant recipients in the first year post-transplantation. *Int J Clin Pharm*. 2018 Oct;40(5):1242-1249. doi: 10.1007/s11096-018-0678-9.
44. Sridharan K, Shah S, Al Segai O, Mansoor E, Hammad M, Farid E. A drug utilization and drug interaction study in renal transplant patients: Implications for an urgent need for drug deprescribing. *Int J Risk Saf Med*. 2023;34(2):135-143. doi: 10.3233/JRS-210072.
45. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E i sur. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015 May;175(5):827-34. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0324.
46. Brandt NJ. Optimizing Medication Use Through Deprescribing: Tactics for This Approach. *J Gerontol Nurs*. 2016 Jan;42(1):10-4. doi: 10.3928/00989134-20151218-08.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Mirna Alebić, mag. pharm., spec. kliničke farmacije
KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
E-mail: mirna.alebic@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

22. prosinca 2023./December 22, 2023

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

2. veljače 2024./February 2, 2024

