



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
Факултет медицинских наука

Милорад М. Стојадиновић

**Неодговарајуће прописивање лекова код
пацијената на перитонеумској дијализи**

докторска дисертација

Крагујевац, 2023



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

Faculty of medical sciences

Milorad M. Stojadinović

**INAPPROPRIATE PRESCRIBING IN PATIENTS
ON PERITONEAL DIALYSIS**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Милорад Стојадиновић
Датум и место рођења: 08.09.1993. Крагујевац, Србија
Садашње запослење: Универзитетски клинички центар Србије
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Неодговарајуће прописивање лекова код пацијената на перитонеумској дијализи
Број страница:
Број слика: 0 слика, табела, графика
Број библиографских података:
Установа и место где је рад израђен: Универзитетски клинички центар Крагујевац, Универзитетски клинички центар Србије, Клиничко-болички центар Звездара, Клиничко-болички центар Земун
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Проф. др Слободан Јанковић, Доц. др Радица Живковић Зарић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме:
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Доц. др Татјана Лазаревић 2. Доц. др Бојан Милошевић 3. Доц. др Немања Ранчић
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: 1. 2. 3.
Датум одбране дисертације:

<i>I. Autor</i>
Ime i prezime: Milorad Stojadinović
Datum i mesto rođenja: 08.09.1993. Kragujevac, Srbija
Sadašnje zaposlenje: Univerzitetski klinički centar Srbije
<i>II. Doktorska disertacija</i>
Naslov: Inappropriate prescribing in patients on peritoneal dialysis.
Broj stranica:
Broj slika: 0 slika, tabela, grafika
Broj bibliografskih podataka:
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Univerzitetski klinički centar Srbije, Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Kliničko-bolnički centar Zemun
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: Prof. dr Slobodan Janković, Doc. dr Radica Živković Zarić
<i>III. Ocena i odbrana</i>
Datum prijave teme:
Broj odluke i datum prihvatanja doktorske disertacije:
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata:
1. Doc. dr Tatjana Lazarević
2. Doc. dr Bojan Milošević
3. Doc. dr Nemanja Rančić
Komisija za ocenu i odbranu doktorske/umetničke disertacije:
1.
2.
3.
Datum odbrane disertacije:

Сажетак

Увод: Неодговарајуће прописивање лекова често је заступљено код пацијената који имају терминалну фазу бубрежне слабости и потребу за терапијском заменом бубрежне функције, али је недовољно изучавано код пацијената на перитонеумској дијализи.

Циљ: Наш циљ је био да утврдимо учесталост као и факторе повезане са потенцијално неодговарајућем прописивањем лекова код пацијената на перитонеумској дијализи.

Метод: Студија је дизајнирана као опсервациона студија пресека која је укључила 145 узастопних пацијената на програму хроничне замене бубрежне функције перитонеумским дијализама у четири центра у Србији. Циљ студије био је испитати заступљеност потенцијално неодговарајућег прописивања лекова израженог индексом адекватности терапије (eng. Medication Appropriateness Index). Потенцијални предиктори неодговарајућег прописивања лекова тестирани су мултиплом линеарном регресијом.

Резултати: Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова је честа појава код пацијената на перитонеумској дијализи. Главни позитивни предиктори неодговарајућег прописивања лекова у овој субпопулацији пацијената били су коморбидитети ($p=0.000$), повећана телесна маса ($p=0.022$), број прописаних лекова ($p=0.000$) и повишен крвни притисак ($p=0.030$). Негативни предиктори су били конзумирање алкохола ($p=0.017$) и виши систолни крвни притисак посматран независно од дијастолног ($p=0.011$).

Закључак: Пацијенти на хроничном лечењу перитонеумским дијализама, посебно уколико су гојазни, са више коморбидитета, већим бројем прописаних лекова и лоше регулисаним крвним притиском су у повећаном ризику од потенцијално неадекватног прописивања лекова и његових нежељених последица. Клиничар мора обратити посебну пажњу приликом прописивања нових лекова код високо ризичних пацијената.

Кључне речи: неадекватно прописивање лекова; полифармација; коморбидитети; перитонеумска дијализа;

Abstract

Introduction: Inappropriate prescribing is common in patients with end-stage renal disease who require therapeutic replacement of renal function, but this has been poorly studied in patients on peritoneal dialysis.

Aim: Our aim was to determine the frequency and factors associated with potentially inappropriate prescribing in patients undergoing peritoneal dialysis.

Methods: The study was designed as a cross-sectional observational study that included 145 consecutive patients in the program of chronic replacement of renal function replacement by peritoneal dialysis in four centers in Serbia. The aim of the study was to investigate the prevalence of potentially inappropriate prescribing of medications, expressed by the Medication Appropriateness Index. Potential predictors of inappropriate drug prescribing were tested using multiple linear regression.

Results: Potentially inappropriate prescribing of drugs is a common occurrence in patients undergoing peritoneal dialysis. The main positive predictors of inappropriate drug prescribing in this subgroup of patients were comorbidities ($p=0.000$), increased body weight ($p=0.022$), number of prescribed drugs ($p=0.000$), and elevated blood pressure ($p=0.030$). Negative predictors were alcohol consumption ($p=0.017$) and higher systolic blood pressure observed independently of diastolic blood pressure ($p=0.011$).

Conclusion: Patients on chronic peritoneal dialysis treatment, especially if they are obese, have more comorbidities, a greater number of prescribed drugs and poorly controlled blood pressure, are at increased risk of potentially inappropriate prescribing of drugs and its adverse consequences. Physicians must pay special attention when prescribing new medications for high-risk patients.

Key words: inadequate prescription of drugs; polypharmacy; comorbidities; peritoneal dialysis;

Листа скраћеница

ПИП- енг. *Potentially inappropriate prescribing*

МАИ- Индекс адекватности медикације (енг. *Medication appropriateness index*)

САД- Сједињене Америчке Државе

ИПП- инхибитор протонске пумпе

НСАИЛ- нестероидних антиинфламаторни лекови

АЦЕ- енг. *Angiotensin converting enzyme*

АРБ- енг. *Angiotensin receptor blocker*

НДЛ- нежељена дејства лекова

STOPP/START- енг. *the Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment*

FORTA- енг. *Fit fOR The Aged*

ХБС- Хронична бубрежна слабост

КДИГО- енг. *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

ПД- Перитонеумска дијализа

ХД- Хемодијализа

ГФ- гломеруларна филтрација

ПТХ- паратиرويدни хормон

ТБС- Терминална бубрежна слабост

БМИ- енг. *Body Mass Index*

КАПД- континуирана амбулаторна перитонеумска дијализа

АПД- аутоматска перитонеумска дијализа

БНФ- Британски национални формулар

РД- резидуална диуреза

ГИТ- гастроинтестинални тракт

АСА- Ацетилсалицилна киселина (енг. *acetylsalicylic acid*)

БДЗ- бензодиазепин

СГЛТ2- енг. *sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor*

СУР- цитохром (енг. *Cytochrome*)

ЕСА - стимулатор еритропоезе (енг. *erythropoietin stimulating agent*)

Садржај

1.	Увод	1
1.1.1.	Епидемиологија неодговарајућег прописивања лекова	1
1.1.2.	Фактори ризика за потенцијално неодговарајуће прописивање лекова.....	2
1.1.3.	Последице ПИП-ова: здравствени и економски аспект	4
1.2.	Алати за откривање и спречавање потенцијално неодговарајућег прописивања лекова.....	5
1.2.1	Индекс адекватности медикације (енг. Medication appropriateness index, MAI)	5
1.2.2.	Beers критеријуми.....	6
1.2.3.	STOPP/START критеријуми	7
1.2.4.	EURO-FORTA (енг. Fit for The Aged)	7
1.2.5.	IPET критеријуми (енг. Improving Prescribing in the Elderly Tool, IPET)	7
1.2.6.	REMEDI[e]S критеријуми	8
1.2.7.	ПРОМПТ критеријуми (енг. PROMPT, PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments)	8
1.3.	Софтверски алати за спречавање потенцијално неодговарајућег прописивања лекова (енг. Clinical Decision Support Systems, КДСС)	10
1.4.	Специфичност пацијената на перитонеумској дијализи	12
1.5.	Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова код терминалне бубрежне слабости ...	19
2.	Циљеви рада и хипотезе	21
3.	Материјал и метод	22
3.1.	Врста студије и испитивана популација	22
3.2.	Критеријуми за укључивање и искључивање	23
3.3.	Испитиване варијабле	23
3.4.	Снага студије и величина узорка.....	26
3.5.	Статистичка обрада података.....	26
4.	Резултати	27
4.1.	Опште карактеристике популације	27
4.2.	Најчешће потенцијално неодговарајуће прописани лекови према МАИ критеријумима.....	31
4.3.	Најзначајније лек-лек интеракција	36
4.4.	Анализа фактора повезаних са већим бројем прописаних лекова.....	37
4.5.	Анализа фактора повезаних са вишим МАИ скором	39
5.	Дискусија	41
5.1.	Снага и ограничења студије	59
6.	Закључак.....	60
7.	Литература.....	62

1. Увод

Потенцијално неодговарајуће прописивање (енг. *Potentially inappropriate prescribing*, ПИП) представља примену лекова чији потенцијал за штетан ефекат превазилази могући беневит или примену лекова који нису у сагласности са постојећим медицинским стандардима, посебно у околностима када постоји безбеднија алтернатива. (1,2) Само значење појма се временом мењало, јер се раније односило само на то да ли је лек безбедан и исплатив у датој ситуацији. Данас је овај појам проширен и обухвата неодговарајућу дозу, учесталост, модалитет примене или дужину третмана, прописивање лекова који чешће имају интеракције са другим лековима и болестима, непостојање јасне клиничке индикације или пак изостављање лекова који би имали бољи ефекат у датим околностима.(3)

Три главне категорије потенцијално неодговарајућег прописивања су:

- „overprescribing” - сувишно,
- „underprescribing” - недовољно и
- „misprescribing“ - погрешно прописивање.

Сувишно прописивање дефинише се као примена лекова који немају јасну клиничку индикацију, док **недовољно прописивање** представља одсуство лекова који би имали користан клинички ефекат. С друге стране, **погрешно прописивање** се односи на примену лекова који имају индикацију, али су неправилно прописани (доза, учесталост, дужина и модалитет примене, интеракција са другим лековима или болестима) или ризик за настанак нежељених дејстава превазилази могуће беневите. (2,3) Идентификација лекова који задовољавају горе поменуте критеријуме смањује вероватноћу њихове примене у клиничкој пракси, што и у теорији смањује шансу за настанак проблема повезаних са медијацијом и испољавања нежељених дејства лекова. (4)

1.1.1. Епидемиологија неодговарајућег прописивања лекова

Преваленција ПИП-а у многоме зависи од испитиване популације (примарна пракса, хоспитализовани, корисници домова), али и од коришћених алата, односно да ли су они имплицитни или експлицитни. Сензитивност у откривању ПИП-а креће се од 40,4% код *STOPP* критеријума до 98,7% коришћењем МАИ (енг. *Medication appropriateness index*) критеријума код сениора са минимум 5 лекова у примарној пракси. (5) Дobar пример разлике је и чињеница да свега 15,6% лекова означених као неадекватни коришћењем МАИ критеријума (имплицитни) је такође било тако означено и коришћењем *Beers* критеријума (експлицитни). (6) Значајно је нагласити и да је преваленција ПИП-а у порасту. Студија из Ирске је показала да је преваленција ПИП-а порасла са 45,3% у 2012. на 51% у 2015. Стопа ПИП-а, такође, расте за 24% уколико је пацијент хоспитализован, што говори о разликама у односу на популацију која се испитује. (7)

1.1.2. Фактори ризика за потенцијално неодговарајуће прописивање лекова

Постоје бројни фактори који би потенцијално могли бити повезани са неадекватним прописивањем лекова али је тешко издвојити универзалне факторе јер су резултати различитих студија међусобно супростављени. Систематски преглед који се бавио факторима повезаним са неадекватним прописивањем лекова у примарној пракси показао је да су велики број лекова, број и тип коморбидитета, више посета лекару опште праксе, скора хоспитализација (<3 месеца) као и боравак у домовима за старе, повезани са већим бројем ПИП лекова. Од 5 студија у којима је испитивано, пушење није било повезано са већим бројем ПИП-а, а алкохол је у једној студији показао чак негативну корелацију. Преглед се бавио и факторима повезаним са прописивањем лекова али ниједан фактор није био идентификован као сигнификантан у више од половине студија. (8)

Обзиром да је боравак у домовима за стара лица идентификован као значајан фактор ризика, (8) систематски преглед који се бави факторима повезаним са ПИП-ом код ове субпопулације имао је сличне закључке. Полифармација, односно присуство 5 и више лекова, је у свим анализираним радовима показала позитивну везу са ПИП-ом. Низак функционални статус је такође био позитивно повезан са ПИП-ом, али је испитиван у свега 3 студије. Старост, женски пол, коморбидитети, депресија, смањена когнитивна способност, средње оцењено задовољство сопственим здрављем и лош економски статус су у већини студија показале позитивну корелацију са ПИП-ом. (2)

Студија спроведена у нашој земљи на пацијентима старијим од 65 година лечених у примарној здравственој заштити показала је слично осталим студијама да је велики број прописаних лекова и нездрав стил живота значајан фактор ризика за потенцијално неодговарајуће прописивање лекова али је дошла и да интересантног закључка да је чест контакт између изабраног лекара и фармацеутских представника био фактор ризика. Ова појава је објашњена тиме да су лекари били охрабрени да укључују нове лекове, а да је могуће да је њихово одлучивање било под утицајем промотивног материјала где су резултати ефикасности и безбедности лека били интерпретирани на начин који је пре свега ишао у корист примене лека, што је могло водити ка непотребном ординирању лека. (9)

Поменути фактори могу бити и индиректно повезани са већим бројем ПИП лекова, тиме што су у корелацији са применом већег броја лекова. То се пре свега односи на старост, коморбидитете, лош економски статус али и гојазност који су показали позитивну асоцијацију са полифармацијом. (10) Важно је нагласити да је полифармација у константном порасту. Просечан годишњи раст преваленције полифармације у периоду од 1999-2012 код одраслих у Холандији је 0,37% (11), у САД-у 0,57% (12), док је у Шведској преваленција са 16,9% у 2006. порасла на 19% у 2014, што представља раст од 1,3% годишње. (13). Резултати ирске студије показују да је учесталост ПИП-а у порасту и да овом расту највише доприноси све већа инциденција неадекватне употребе инхибитора протонске пумпе. (14)

Студија из Канаде показала је да је неодговарајуће прописивање било најчешће услед присуства интеракције између лекова (33,9%), затим због неадекватне дужине терапије (23,6%), одсуства индикација/ефикасност (14,7%), и напослетку неадекватних доза (9,6%). (15)

Примена инхибитора протонске пумпе (ИПП) у максималним терапијским дозама дуже од 8 недеља представља један од најучесталијих случајева ПИП-а. Њена учесталост варира и у различитим испитиваним популацијама и креће се од 14,8% код млађих од 65,

(14) да би код старијих била између 17% и 70%. (7,16,17) Студије показују да је чак 64% пацијената инфицираних са *C. Difficile* на терапији ИПП, (18) а ризик од фрактуре кука код примене високих доза је за 22% већа након годину дана употребе и прогресивно расте са дужином употребе. (19) Мета-анализа показује да би ова група лекова могла повећати ризик за појаву перитонитиса, тако што променом рН гастроинтестиналне средине доводи до поремећаја цревне флоре, а инхибицијом имунског одговора полиморфонуклеара олакшава транслокацију цревних бактерија. (20) Студија која је рађена након ове мета-анализе такође је потврдила везу између употребе ИПП и перитонитиса. (21) Ипак, резултати најновије студије на ову тему нису указали на статистички значајану везу између поменутих појава. (22)

Употреба анксиолитика дуже од 4 недеље, (2,7,14–16) нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ) дуже од 3 месеца за терапију бола, (2,14,16) бета адренергичких блокатора код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа, (16) употреба јаких опиоида (нпр. морфин, оксикодеин) без лаксатива (14) такође представљају честе грешке у прописивању. Примена НСАИЛ-а дуже од 3 месеца за терапију бола посебно је важан пример потенцијално неодговарајућег прописивања лекова. Једна од 4 особе старије од 65 година користи лекове из групе нестероидних антиинфламаторних лекова (23) упркос томе што је њихова примена повезана са нефротоксичношћу, кардиоваскуларним догађајима и крварењем у гастроинтестиналном тракту као и честим интеракцијама са другим лековима што може потенцирати испољавање нежељених дејстава. (24)

Дупликације лекова су биле присутне у 5% и то најчешће код лекова из групе НСАИЛ и опијата. (16)

Најчешћи примери недовољног прописивања лекова представљају одсуство примене антиагрегационе терапије (25,26) и статина (26) код пацијената са документованом коронарном, церебралном или васкуларном болешћу; одсуство примене витамина Д и суплемената калцијума код пацијената са остеопорозом и историјом патолошких прелома (25,27); одсуство примене лаксатива током примене опиоида; (27) одсуство примене АЦЕ инхибитора (енг. *Angiotensin converting enzyme inhibitors*) код срчане слабости и коронарне болести (26,27).

1.1.3.Последице ПИП-ова: здравствени и економски аспект

Неодговарајуће прописивања лекова представља озбиљан здравствени ризик, посебно у осетљивим популацијама. Мета-анализа која се бавила здравственим последицама неодговарајућег прописивања лекова је показала значајну корелацију између већег броја ПИП лекова и нежељених дејства лекова (НДЛ), падова, хоспитализација као последице НДЛ-а, функционалног опадања и повећања трошкова лечења. (25)

Хоспитализације услед испољавања НДЛ-а су најчешће због гастроинтестиналог крварења, анемија (услед крварења), хипотензија и синкопа и у скоро половини случајева су превентабилне. (24) Као што је раније поменуто, свака додатна хоспитализација повећава ризик за раст броја ПИП-а, а тиме и пратећих последица. (7,24) Поред тога, већи број неодговарајуће прописаних лекова повезан је и са повећаним морбидитетом, већом инциденцијом интеракција између лекова и лекова и болести, као и са смањеном комплијансом пацијената. (16,24)

Међутим, мета-анализа није нашла значајну корелација између већег броја ПИП-а и морталитета или рехоспитализација. Додатно, закључци везани за посете ургентним центрима, дужином хоспитализације, и квалитетом живота повезаног са здрављем били су неконзистентни. (25)

Поред здравствених последица неодговарајућег прописивања лекова, процене су да ПИП учествује са 9% у свим здравствени трошковима старијих од 70 година. (16) Фармакоекономска студија која је поредила додатне трошкове примене три најчешћа ПИП-а код пацијената старијих од 65 година у Ирској показала је да бензодиазепини, када су неодговарајуће прописани, утичу на раст инкреметалног трошка лечења за 3470 евра, као и на године живота прилагођене за квалитет за 0,07 по пацијенту у поређењу са адекватно прописаном алтернативом. Иста студија је закључила и да се интервенција у циљу смањења примене НСАИЛ-а дуже од 3 месеца за купирање лумбалног бола постигла најбољи резултати у редукацији трошкова и смањења године живота прилагођених за квалитет. (28)

1.2. Алати за откривање и спречавање потенцијално неодговарајућег прописивања лекова

Утврђивање ПИП-а базира се пре свега на алатима који у себи садрже имплицитне, експлицитне или комбинацију ове две врсте критеријума. (29,30). Већина критеријума развијених до сада направљени су за популацији старију од 65 година.

Експлицитни критеријуми продукт су консензуса експерата и базирани су на листама лекова или група лекова које треба избегавати у одређеним ситуацијама, као што су одмакла старост и специфични коморбидитети.

Имплицитни критеријуми су пре свега квалитативни и заснивају се на клиничкој процени лекара или експерта у датој ситуацији, односно они су пацијент-специфични. (3,29–33) Њихова сензитивност у откривању ПИП-а углавном је већа у односу на експлицитне факторе, (5) али за њихово клиничко спровођење потребно је више времена и зависе од знања и искуства ординаријуса, што у великој мери ограничава њихову употребу у свакодневной пракси (3,5,29–33).

Алати за процену ПИП најчешће су резултат консензуса стручњака из области примене лекова у специфичној популацији, а донети су на основу прегледа доступне литературе и експертског мишљења. (29,33) У ту сврху најчешће се користи модификована Делфи метода (34). Она подразумева коришћење упитника који садржи питања о адекватности односно неадекватности примене одређених лекова у датим ситуацијама, а на темељу прегледа литературе. Затим, експерти оцењују адекватност коришћењем Ликертове скале од 5 степени. Лекови код којих постоји слагање изнад одређене арбитражне вредности се даље шаљу у наредне рунде, најчешће до 3 и број питања се смањује. На крају се лекови са високим степеном слагања о њиховој неприкладности издвајају и прави се листа. (33)

1.2.1 Индекс адекватности медикације (енг. Medication appropriateness index, MAI)

Први пут публиковани 1992, (35) MAI критеријуми представљају први валидирани и најчешће коришћени имплицитни алат. Садрже 10 питања која дају одговоре у вези адекватне индикације, ефективности, дозе, дирекције (упуства за коришћење), дупликација (примене више лекова из исте групе лекова) и трајања терапије, практичности дирекције, присуства лек-лек и лек-болест интеракција, као и исплативости лека.

Уз свако питање постоји упуство, те се одговори оцењују помоћу тростепенне Ликертове скале:

- **А** - представља адекватну примену,
- **Б** - маргинално адекватну и
- **Ц** - неадекватну примену лека. (29,36)

Питања су оцењена од 1-3 на основу процене експерата о њиховој важности. Индикација и ефикасност су означене као најважније и имају највише скорове и бодују се са 3 поена уколико критеријум није адекватан. Највиши могући скор по леку је 18 поена. Укупан скор по пацијенту се добија сабирањем појединачних скорова за сваки лек. (36)

Сензитивност MAI критеријума у откривању ПИП-а код геријатријских пацијената је изузетно висока и креће се од 74% до 98,7% (5,6,37). Аустралијска студија на

пацијентима старијим од 65 са хроничном бубрежном слабошћу идентификовала је код 89,2% пацијената са ПИП леком. (38) Студије показују да је ово такође добар предиктор квалитета живота повезаног са здрављем, а висок скор повезан је са чешћим посетама ургентним центрима, неадекватном контролом притиска и чешћом појавом нежељених дејстава лекова. (37) Недостатак овог алата је тај што не покрива недовољно прописивање као и што не нуди алтернативне терапијске опције (29). Такође за примену МАИ критеријума потребно је клиничко искуство и приступ комплетној медицинској документацији са подацима о тренутној терапији, коморбидитетима, као и исходима терапије. (6) Све ово захтева значајан утросак времена и процене су да је за анализу једног лека потребно макар 10 минута. (35) Због свега наведеног, ово МАИ критеријуме, заједно са осталим имплицитним критеријума, чини скупим и непрактичним у свакодневној клиничкој пракси. (6)

1.2.2. *Beers* критеријуми

Званични водич Америчког друштва за геријатрију, први пут публикован 1991. са циљем детекције ПИП-а код корисника домова за стара лица, (39) *Beers* критеријуми представљају експлицитни алат који има најдужи период континуиране употребе и односи се на популацију старију од 65 година. Ревизија публикована 2019. садржи листу од 34 лекова/групе лекова које треба избегавати у свим ситуацијама, као и листу од 10 болести/стања у којима треба избегавати одређене лекове/групе лекова. Осим тога садржи и листу лекова које треба користити са посебним опрезом, листу лекова са клинички значајним интеракцијама, као и листу лекова које треба избегавати или редуковати дозу код пацијената са смањеном бубрежном функцијом. (40) Сензитивност у односу на МАИ критеријуме је 68,8% (5). Последња ревизија *Beers* критеријума појавила се у мају 2023. и донела новине у погледу антикоагулатне терапије. (41)

Америчка студија на пацијентима старијим од 65 година који започињу хемодијализу издвојила је следеће класе ПИП лекова који су повезани са високим ризиком од морталитета:

- Антиспазмолитици
- Инхибитори ацетилхолинестеразе
- Опиоиди
- Бензодиазепини
- Антипсихотици
- Антиеметици
- Антипаркинсонитици
- Антимикробни
- Кортикостероиди
- Антихолинергици
- Естрогени. (42)

1.2.3. STOPP/START критеријуми

Експлицитни алат први пут публикован 2008. а потом ревидиран 2015, *STOPP/START* критеријуми састоје се из 2 дела: *STOPP* (енг. *the Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions*) и *START* (енг. *Screening Tool to Alert to Right Treatment*). Прва листа садржи 80 критеријума односно ситуација у којима треба искључити одређени лек због ризика од нежељеног догађаја. Са друге стране, *START* листа садржи 34 критеријума односно ситуација у којима треба укључити одређени лек како би терапија била оптимална. (43) Студија која је поредила 3 највише коришћена експлицитна алата (*Beers*, *FORTA*, *STOPP*) са МАИ као стандардом за идентификацију ПИП-а показала *STOPP* критеријуми имају највећу сензитивност и специфичност у откривању неодговарајућег прописивања лекова. (44) Ипак рандомизиована студије примена ових критеријума код старијих од 65 година са одмаклом бубрежном слабошћу показала је да интервенција може смањити недовољно прописивање али да није утицала на придржавање терапији и године живота прилагођене за квалитет. (45)

1.2.4. EURO-FORTA (енг. *Fit for The Aged*)

EURO-FORTA критеријуми представљају резултат консензуса експерата из области геријатрије из неколико европских земаља са циљем развоја јединствених експлицитних критеријума који би уважили специфичност одређених земаља, док би истовремено омогућили широку употребу у Европи. Развио се на основу *FORTA* критеријума који су настали 2008. од стране експерата из Немачке и Аустрије, (46) а касније допуњени 2015. (47)

Садржи 264 лекова/групе лекова удружених са 26 главних индикација, класификованих у једну од 4 класа:

- 1) **Класа А (незамењиви лекови)** чија употреба доноси сигурну корист уколико постоји јасна индикација;
- 2) **Класа Б (корисни)** представља лекове који су показали ефикасност али је она ограничена и постоји одређени мањи ризик од нежељених дејстава;
- 3) **Класа Ц (упитни)** чини лекове са упитном ефикасношћу односно безбедношћу примене и које треба избегавати док
- 4) **Класа Д (избегавати)** чини лекове које треба одмах обуставити код старијих и увести алтернативе. (48)

У поређењу са *Beers* и *STOPP* критеријумима показују мало нижу сензитивност, али изузетно високу специфичност која је приближно специфичности *STOPP* критеријумима. У односу на МАИ, сензитивност износи 52,4%, док је специфичност 78,4%. (44)

1.2.5. IPET критеријуми (енг. *Improving Prescribing in the Elderly Tool, IPET*)

IPET критеријуми (49) садрже 45 различитих лекова из 14 класа који се сматрају неадекватним. Представљају краћу верзију раније развијених Мек-Лаудових критеријума (50). Иако слични *Beers* критеријумима, садрже мање лекова означених као ПИП, а главна предност им је што дају информацију о алтернативним лековима. (33,51)

1.2.6. REMEDI[e]S критеријуми

REMEDIS (енг. *REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors*) је нови алат развијен 2021. од стране француских експерата за процену ПИП-а и представља комбинацију имплицитних и експлицитних критеријума. Садржи алгоритам од 7 корака и покрива све главне категорије потенцијално неодговарајућег прописивања (сувишно, недовољно и погрешно прописивање). Први корак представља проверу индикација за примењене лекове. Потом су остали кораци представљени у виду 6 табела са укупно 104 експлицитних критеријума:

- неадекватне дупликације лекова са потенцијалом за озбиљна нежељена дејства без очекиваног клиничког бенефита,
- изостанак корисних лекова или комбинације лекова,
- лекови чији ризик од нежељеног дејства превазилази потенцијал за клинички бенефит или имају упитну ефикасност,
- лекови којима треба смањити дозе и дужину трајања терапије,
- лекови са потенцијалом да погоршају постојеће хроничне болести или честа акутна стања,
- лекови који ступају у значајне међусобне интеракције.

Значајна карактеристика овог алата је и то што пружа алтернативне терапијске опције. (30)

1.2.7. PROMPT критеријуми (енг. PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments)

PROMPT критеријуми представљају први експлицитни алат развијен са циљем откривања ПИП-а у популацији средовечних пацијената старости од 45 до 64 година. (52) Садржи 22 критеријума организованих према органским системима и по један критеријум везан за инфекције и дупликације односно коришћење лекова из исте групе лекова:

1. гастроинтестинални
2. кардиоваскуларни
3. респираторни
4. централни нервни систем
5. ендокрини систем
6. мускулоскелетни
7. инфекције
8. дупликације.

Иако се превасходно бави сувишним прописивањем, такође је обухваћено и погрешно али и недовољно прописивање (52). По свом облику више подсећа на *STOPP/START* критеријуме него на *Beers*, обзиром да су назначене специјалне околности у којима лек треба избегавати док су код *Beers* критеријума доминатно назначени лекови које треба избегавати у свим ситуацијама. (53) Студија аутора који су развили овај алат показала је изненађујуће високу стопу ПИП-а (42,9 %) код средовечних људи у Ирској. (53) Слично критеријумима развијеним за старије од 65 година, и код коришћења ових

алата број прописаних лекова, старост и коморбидитети уз живот уз лошије услове становања представља главне предикторе неодговарајућег прописивања лекова. Најчешће идентификовани ПИП-ови су били коришћење два лека из исте групе лекова, примена НСАИЛ-ова дуже од 3 месеца, и примена инхибитора протонске пумпе у максималним дозама дуже од 8 недеља. (54) Интересантни су резултати студије у којој су мерени укупни трошкови лечења која није нашла статистички значајну разлику у трошковима лечења код оних који су имали ПИП према *PROMPT* критеријумима и оних са адекватном терапијом. (55)

1.2.8. Алати за откривање ПИП-а код деце

Најпознатија алат за откривање ПИП-а код деце је РОПИ (енг. Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions) развијен у Француској који садржи 108 експлицитних критеријума од тога 80 везаних за неодговарајуће прописивање, док су остали везани за недовољно прописивање. (56) На основу њега развијени је још Британска и интернационална верзија. Ипак систематски преглед који се бавио овом темом закључује да овај алат није погодан за коришћење у другим државама и да је потребно развити алат који неће имати ову лимитацију. (57)

1.3. Софтверски алати за спречавање потенцијално неодговарајућег прописивања лекова (енг. *Clinical Decision Support Systems*)

Традиционални софтверски алати се састоје од софтвера дизајнираног да помогне у доношењу клиничке одлуке, тако што се индивидуалне карактеристике пацијента анализирају коришћењем компјутеризоване базе клиничких знања и процена или препорука базираних на сваком пацијенту појединачно да би се потом приказивали лекару који доноси коначну одлуку. Први софтвери појавили су се седамдесетих година прошлог века и у међувремену су унапређивани. Најчешће се деле на две групе: Софтвери базирани на експлицитним препорукама (knowledge-based) по принципу *IF-THEN* изјава, и софтвери који у себи садрже вештачку интелигенцију, машинско учење и препознавање статистичких шаблона који имају примат у односу на експертско мишљење. У 2013, 41% болница у САД које користе електронске историје болести су користиле ове софтвере. (58) Према приступу давања савета, деле се на пасивне и активне. Пасивни захтевају акцију корисника у смислу отварања новог прозора или клика на одређену опцију, али су због недостатка ефикасности и потребе за сталним укључивањем напуштени. Са друге стране, мана активних је што услед сталног обавештавања могу ометати рад клиничара. (59)

Једна од највећих предности коришћења софтвера је та што смањују инциденцију грешака у прописивању терапије у виду раног откривања интеракција лекова, бољег одређивања адекватних доза, спречавања дупликација терапија, предлагања јефтиније, а подједнако ефикасне алтернативе. Такође, коришћењем електронске историје болести може упозорити уколико је лек контраиндикован код пацијента (алергија, удружене болести...), не постоји јасна индикација или је потребан мониторинг. Студије показују да коришћење софтвера заправо повећава и стопу подударања ординираних терапија и званичних водича, смањује трошкове лечења и повећава квалитет документовања. (58)

Up-to-date® представља пример софтверског алата за спречавање потенцијално неодговарајућег прописивања лекова, који пружа лекарима најновија сазнања базирана на медицини заснованој на доказима (енг. *evidence-based medicine*). Састоји се од базе података и дијагностичких алгоритама и може се користити и у офлајн режиму на свим дигиталним уређајима. Саму базу уређује преко 7000 лекара и експерата, који непрекидно спајају најновија медицинска знања у нову базу препорука тако што користе принципе медицине засноване на доказима, а све у циљу пружања квалитетније здравствене неге. Користи се у преко 190 земаља и чак 90% академских медицинских центара у САД-у. (60) Студија из Јапана је показала да лекари који користе Up-to-date® имају 15 пута мању шансу да направе дијагностичку грешку у односу на оне који не користе КДСС. Његова употреба повезана је и са побољшањем квалитета неге, краћом дужином лечења и морталитета у периоду од три године. Осим поменутог, има и велики едукативни значај те су студенти који су користили и били изложени Up-to-date® платформи имали боље резултате на тестовима. (61)

Лексикомп® , који је интегрални део Up-to-date® , представља фармаколошку базу са свим информацијама у вези лекова. Садржи податке о:

- индикацијама ,

- контраиндикацијама,
- дозама,
- интеракцијама,
- нежељеним дејствима,
- механизму дејства,
- фармакодинамици и фармакокинетици,
- начину примене
- компатибилност интравенских лекова,
- информације за пацијента и
- информације о токсичним кућним препаратима.
- алат за проверу интеракција и
- медицинске калкулаторе. (62)

Студија која је пратила 9 доступних алата за откривање интеракција код пацијената на оралним онколитицима показала је да Лексикомп® има највећу сензитивност и укупан скор перформансе. (63) Интервенције коришћењем Лексикомп® и сличних алата могу повећати проценат адекватно прописаних лекова код бубрежних пацијената за 60%. (64)

1.4. Специфичност пацијената на перитонеумској дијализи

Хронична бубрежна слабост (ХБС) је синдром дефинисан трајним променама структуре и/или функције бубрега у трајању од најмање 3 месеца. (65,66) Структурне промене означавају присуство циста, тумора, малформација и атрофија, док се функционалне промене манифестују хипертензијом, едемима, квантитативним и квалитативним променама урина, лабораторијским абнормалностима односно азотемијом. Обзиром да је гломеруларна филтрација (ГФ) мера екскреторне функције бубрега, а албуминурија мера очувања гломеруларне баријере, ова два фактора су основа за градирање и прогнозу бубрежне слабости. (66)

Према КДИГО (енг. *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) класификацији хронична бубрежна слабост се градира у 6 група према гломеруларној филтрацији (Г1-Г6) и 3 према нивоу албуминурије (А1-А3) мереној односом албумина и креатинина у узорку јутарњег урина (енг. urine albumin creatinine ratio, ACR).

Градирање према гломеруларној филтрацији :

- Г1: ГФ > 90 ml/min/1.73m²
- Г2: ГФ 60 to 89 ml/min/1.73m²
- Г3а: ГФ 45 to 59 ml/min/1.73m²
- Г3б: ГФ 30 to 44 ml/min/1.73m²
- Г4: ГФ 15 to 29 ml/min/1.73m²
- Г5: ГФ <15 ml/min/1.73m² или на хроничној замени бубрежне функције.

Градирање према албуминурији:

- А1: ACR < 30 mg/gm (< 3,4 mg/mmol)
- А2: ACR 30-299 mg/gm (3,4-34 mg/mmol)
- А3: ACR > 300 mg/gm (> 34 mg/mmol). (67)

Хронична бубрежна слабост најчешће је последица хипертензије и дијабетеса, посебно у развијеним земљама и са тенденцијом је сталног раста. (65,66,68) Остали узроци су примарне гломерулопатије попут фокалне гломерулосклерозе, ИГА нефропатије, урођених стања као што је полицистична болест бубрега и аутоимунских болести попут лупуса, васкулитиса итд. (68) Све чешће, узроци су и неадекватна употреба лекова односно коришћење нефротоксичних лекова (НСАИЛ, контраста, нефротоксичних антибиотика). (65,66) Студија из Јапана је показала да употреба лекова који су на *Beers* листи означени као потенцијално неадекватни убрзава прогресију хроничне бубрежне слабости у популацији пацијента старијих од 65 година. Очекивано лекови који су најчешће били означени као ПИП били су нестероидни антиинфламаторни лекови (69) Осим овога, у земљама у развоју значајни узроци су и инфективне болести (попут ХИВ-а у субсахарској Африци, хепатитиса Ц и Б) и примена традиционалних лекова. (65,66) На крају, загађење воде тешким металима и земљишта са пестицидима доводи до ендемске појаве хроничне бубрежне слабости. (65)

Велики број лекова се излучује преко бубрега. Бубрежни клиренс лека представља разлику између процеса чија улога је транспорт лекова из перитубуларних капилара у проксималне тубуле бубрега односно стопе гломеруларне филтрације и тубуларне секреције, и стопе тубуларне реапсорпције која представља рецикулацију лекова из тубула натраг у перитубуларне капиларе. (70) Постоји 5 главних фактора од којих зависи стопа елиминације лека урином, то су:

1. Степен бубрежне слабости
2. Киселост урина
3. Промене у реналном протоку крви
4. Концентрације лека у плазми
5. Молекуларне тежине лека. (71)

Киселост урина је изузетно варијабилна као последица пуферске активности бубрега. Када се киселост плазме повећа, већи број водоникових јона се екскретује што резултира повећањем киселости урина и обрнуто. Због чињенице да је велики број лекова или слаба база или слаба киселина ова појава је од великог значаја. Нпр уколико је лек блага киселина, а урин има алкалну реакцију, олакшава се донирање водоничних јона лека, условљавајући његову поларизацију и ометајући пролазак кроз неполарну ћелијску мембрану тубулоцита. Ова појава доводи до повећаног излучивања лека. (70)

Процес гломеруларне филтрације је сличан механизмима који одликују механизме присутне у ауторегулацији капиларог корита, и зависи од хидростатског и онкотског притиска. Ренални проток крви представља силу хидростатског притиска и директно утиче на гломеруларну филтрацију. Захваљујући ауторегулаторним механизмима ренални проток је релативно константан, када дође до пораста хидростатског притиска рецептори на аферетним алвеолама шаљу сигнал који доводи до контракције глатких мишића чиме се смањује проток и тиме хидростатски притисак. Слично се дешава и код пада протока, са том разликом да услед пада притиска долази до активације ренин-ангиотезин-алдостерон система, који за последицу, осим релаксације аферетне алвеоле, има и реапсорпцију соли и ретенцију воде. (72)

Лекови чија је молекуларна маса већа од 67 KDa се слично албуминима углавном не подлежу гломеруларној филтрацији и не елиминишу се реналним путем. Немачка студија је доказала да код лекова веће молекуларне масе од 50KDa не долази до клинички значаје промене фармакодинамике код појаве бубрежне слабости, обзиром да се клинички значајним ефекат очекује уколико је клиренс смањен за 20% или је дужина полуживота лека продужена за 25%. (73)

Бубрежна слабост доводи до значајних промена у фармакокинетици и фармакодинамци бројних лекова, осим смањења њиховог реналног клиренса доводи и до других поремећаја. Уремијска ентеропатија, мада ретка, може се јавити као последица ХБС и довести до смањења апсорпције лекова. Додатно везивачи фосфора и орални препарати гвожђа који се често користе код ових пацијената такође смањују апсорпцију неких лекова тако што формирају са њима комплексе или тако што смањују киселост средине. (74) Осим тога, хронична бубрежна слабост доводи и до промена у нереналном клиренсу, односно може довести до пада нереналног клиренса, највероватније као последице инхибиције ензима и транспортера уремијским токсинима, али и до њеног

опортунистичког повећања услед повратне регулације пре свега лекова који се елиминишу хепатичним путем. (75,76) Сматра се да сви лекови који се излучују непромењени више од 30% преко бубрега, носе ризик за акумулацију и токсичност код ових пацијената. Такође, лекови чији се активни метаболити излучују преко бубрега (нпр. НСАИЛ), такође носе ризик од акумулације. (76) Хипоалбуминемија уз компетицију ендогених киселина са одређеним лековима за везивање за албумине и остале протеине плазма може довести до повећања нивоа слободног лека у плазми (74,76) што уз промену волумена дистрибуције услед ретенције течности (75) доводе до значајних промена у биорасположивости лекова. Хиперволемија доводи до раста волумен дистрибуције хидрофилних лекова, што може смањити ефикасност лекова и захтевати примену већих доза. (77) Овоме треба придодати и особину већине лекова да се елиминишу кинетиком првог реда, односно што је већа концентрација у крви то је већа стопа елиминације. (78)

Значајно је нагласити да током дијализе може доћи до елиминације одређених лекова. Лекови молекуларне тежине веће од 500 Да се углавном уклањају хемофилтрацијом, док се лекови растворљиви у мастима због великог волумена дистрибуције као и они лекови који се јако везују за протеине због мале количине слободног лека слабије дијализирају. Осим овога величина пора дијализног филтера, проток крви и дијализата укључујући и стопу ултрафилтрације утичу на елиминацију лека. Перитонеумска дијализа (ПД) има нижи клиренс лекова. Најчешће се дијализирају лекови мале величине са малим волуменом дистрибуције заједно са лековима који се везују за протеине због њиховог губитка током ПД. (74) Све ово може за последицу имати превисоке или прениске дозе лекова које могу водити до нежељених дејстава и терапијских неуспеха. (75)

Ипак значајно је рећи да код лекова који имају широки терапијски индекс, корекција доза за 20% нећи имати значајан клинички ефекат. (73) Ипак лекови са веома уским терапијским индексом захтевају строг мониторинг, међу које спадају следећи лекови:

- Аминогликозиди
- Ванкомицин
- Дигоксин
- Литијум
- Варфарин
- Антиконвулзанти
- Амiodарон
- Тироксин
- Микофенолат и такролимус. (79)

Хронична бубрежна слабост, осим промена у фармакокинетици, такође је праћена појавом значајних коморбидитета, што доводи до потребе за коришћењем више лекова и смањења квалитета живота. (53) Услед недовољне продукције ендогеног еритропоетина, а такође и инхибиције еритропоетина услед присуства уремијских токсина, анемија је чест налаз. Ово за последицу има коришћење стимулатора еритропоезе и супституцију гвожђа чија потрошња је повећана услед њиховог коришћења. (65)

Минерална болест костију је такође честа у хроничној бубрежној слабости, а последица је поремећаја хеомстазе калцијума и фосфора. Бубрези под дејством паратиroidног хормона (ПТХ) регулишу серумску концентрацију калцијума и фосфора излучивањем урином. (65) Осим тога, учествују и у хидроксилацији витамина Д у активну форму чији ефекат је повећање апсорпције калцијума и фосфора у цревима (80). Како болест напредује, недостатак активне форме витамина Д расте што доводи до хипокалцемије и секундарног хиперпаратиреодизма и последично до стимулације остеокластне активност. Последица овога је честа примена аналога Д витамина, калцимитетика и везивача фосфора као што су калцијум карбонат, севеламер и лантанум. (65)

Хипертензија представља и прекурсор и последицу хроничне бубрежне слабости. Механизам њеног настанка је мултифакторијалан. Погоршање бубрежне функције доводи до активације система ренин-ангиотензин-алдостерон, што резултира задржавањем воде и соли. Истовремено, долази до повећања тонуса симпатикуса у комбинацији са ендотелном дисфункцијом и васкуларном ригидношћу што доприноси развоју хипертензије. Појава хипертензије уз повећан ниво оксидативног стреса доводи до повећаног ризика од кардиоваскуларних болести. (81) Морталитет од кардиоваскуларних болести код пацијената са гломеруларном филтрацијом нижом од $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ и/или микроалбуминуријом за око 60% већи у односу на пацијенте са нормалном бубрежном функцијом. Слично је и за цереброваскуларне болести: свако смањење ГФ за $10 \text{ ml/min/1.73m}^2$ односно повећање односа албумин:креатинин за 25 mg/mmol повећава ризик од инфаркта мозга за 7% односно 10%. Званични водичи препоручују примену профилактичке антиагрегационе терапије и статина код хроничне бубрежне слабости по истим принципима као и код осталих пацијената. Мета анализа је показала да интензивна антихипертензивна терапија, односно одржавање тензије испод $130/80 \text{ mmHg}$, смањује ризик од прогресије бубрежне слабости али само код пацијената са микроалбуминуријом, и не доводи до смањења mortalитета и кардиоваскуларних догађаја. Током петогодишњег периода само 2% пацијената ће развити терминалну бубрежну слабост пре свега због високе стопе mortalитета од кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести. (65) Процене су да 9 од 10 пацијената који су подвргнути перитонеумској дијализи имају хипертензију, док је она код половине њих резистентна на антихипертензивну терапију. (82)

Студије показују и да су пацијенти у терминалном стадијуму хроничне бубрежне слабости, посебно уколико су трансплантирани, имају и до 9,9 пута већу шансу да развију малигнитет. (65)

Терминална бубрежна слабост (ТБС) није јасно дефинисана и представља последњи стадијум болести. Њена дијагноза заснована је на основу клиничких параметара и процене лекара и представља стадијум болести када је за даље лечење неопходна трајна замена бубрежне функције. Постоје два облика замене бубрежне функције, трансплантација и дијализа. Најчешћа индикација за започињање лечења заменом бубрежне функције је појава уремијских симптома али они нису увек јасно испољени, те их је понекад тешко идентификовати. Неконтролисана хипертензија, ацидоза и хиперкалемија, пад гломерулске филтрације испод $8 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ такође могу бити индикације за отпочињање активног лечења заменом бубрежне функције. Исто тако, терминалном бубрежном слабошћу се

сматра и потреба за заменом бубрежне функције дужа од 30 дана. (83) Број пацијената са терминалном бубрежном слабашћу је у сталном порасту и процене су да ће до 2030. више од 5 милиона људи имати неки од облика хроничне замене бубрежне функције (84)

Постоје две врсте дијализа: хемодијализа (ХД) и перитонеумска дијализа (ПД). Заснивају се на принципу извлачења сувишне течности, корекцији ацидозе и електролитног дисбаланса. За разлику од ХД, перитонеумска дијализа користи перитонеум као дијализну мембрану и спроводи се тако што се преко катетера (Тенкофов катетер), инсертованог у перитонеумску дупљу, улије дијализна течност. Потом, услед осмотског и концентрационог градијента, долази до измене између перитонеумских капилара и дијализата. Стандардни дијализати садрже високе концентрације глукозе (15 до 40 пута веће од серумских концентрација) која својим осмотским потенцијалом доводи до повлачења воде из перитонеумских капилара. Такође, концентрациони градијент доводи до тога да се супстанце попут урее, креатинина и калијума крећу ка дијализној течности, док се бикарбонати крећу у супротном смеру. (85) Осим овога, разлика у хидростатском притиску између системске циркулације и перитонеумске дупље доводи до филтрације течности у перитонеумску дупљу. Степен филтрације се разликује између индивидуалних пацијената и у највећем степену зависи од ауторегулације тонуса прекапиларних сфинктера односно од перфузије перитонеумских капилара, а у мањем степену и од системског крвног притиска. (86) Постоје 3 баријере између дијализата и системске циркулације, мезотелијум, интерстцијум и најважнији капиларни зид на коме се налазе поре. Осмоза течности се одвија преко аквапорина, који дозвољавају само пролазак воде, и интерендотелних пора. Великих интерендотелних пора има веома мало те се сматра да оне не доприносе значајној размени течности и супстанца између дијализа и системске циркулације. Мале интерендотелне поре омогућавају пролазак воде и супстанце величине до 4 нанометара. Обзиром да се глукоза као мали молекул дифузијом пролази кроз ендотелне поре, тако и њен колоидни притисак пада због чега хидростатски притисак у последња 2 сата држања дијализата доприноси ултрафилтрацији за чак 80%. (86)

Перитонеумска дијализа има мањи утицај на хемодинамику, а у последњим годинама услед пада стопе инфекција и других компликација повезаних са третманом, стопа морталитета је сада еквивалентна онима на хроничном програму болничких хемодијализа. (87–89) Студије указују да је преживљавање код млађих од 65 година на ПД програму веће код пацијената који су квалификовани за примену обе методе. (90), посебно код недијабетичара. (89) Мета-анализа која се бавила квалитетом живота код терминалне бубрежне слабости је показала да је квалитет живота бољи код пацијената на ПД у односу на ХД. Аутори студије објашњавају да је ово вероватно последица тога што су пацијенти исцрпљени након хемодијализе због великих хемодинамских промена у краћем временском периоду. Поред тога, анкете су показале да би зарад могућности путовања, што је отежано код ХД, пацијенти били спремни да прихвате скраћење преживљавања за 2 године. (91)

Још једна од предности је и очување резидуалне функције (диурезе) која је повезана и са бољим преживљавањем. (85,87) Потенцијални механизам очувања резидуалне функције је ређа деплеција волумена, односно хемодинамска стабилност и ређи ренални исхемијски инсулти, као и смањено креирање инфламаторних маркера као последице екстракорпоралне циркулације. (89) Битна разлика у односу на ХД је и да су пацијенти на

ПД склони хипокалемији, а сматра се да је она мултифакторијална и последица исхране, честих дијареја, губитка дијализатом, али и хипомагнезијемije која се код њих често јавља. (92)

Значајна мана му је и то што је преживљавање код пацијената са дијабетесном нефропатијом ниже него код хемодијализе (93), осим код дијабетичара млађих од 65 без других коморбидитета. (89) Студије које су се бавиле асоцијацијом између БМИ (енг. Body Mass Index, БМИ) и хроничне примене перитонеуске дијализе немају јасан конклузиван карактер. Поједине студије показују да је код гојазних пацијената преживљавање смањено (94,95), док са друге стране постоје студије које тврде да нема разлике у преживљавању и да пораст БМИ у првог години по започињу перитонеуске дијализе могло имати протективне ефекте. (96)

Постоје две врсте перитонеумске дијализе: континуирана амбулаторна перитонеумска дијализа (КАПД) и аутоматска перитонеумска дијализа (АПД). Код КАПД, перитонеумска шупљина је увек напуњена дијализатом који се мења најчешће 4 пута дневно. Обавља се тако што се преко Y катетера повежу две кесе. Прво се у кесу која је празна и стоји на поду улије дијализна течност која је претходно неколико сати стајала у перитонеумској дупљи, потом се из друге кесе, која се налази изнад катетера и садржи свежи дијализат, улије нова количина раствора у перитонеумску дупљу. Са друге стране, код АПД-а аутоматским циклером врши се 3 до 6 измена током ноћи док пацијент спава. У зависности да ли је очувана резидуална функција, користе се два типа АПД-а. Интермитентна ноћна перитонеумска дијализа користи се код пацијената са очуваном резидуалном функцијом и код ње перитонеумска шупљина остаје празна током дана. Други тип је континуирана циклична перитонеумска дијализа где дијализна течност остаје у перитонеумској шупљини током дана и најчешће се користи код пацијената без резидуалне функције. (85) Примена аутоматске перитонеумске дијализе је у порасту у свету и креће се од 14,6% у земљама у развоју до 47,2% у развијеним државама. Не постоје значајне разлике између КАПД-а и АПД-а у очувању резидуалне бубрежне функције, стопи перитонитиса, одржавању еуволемije, морталитету и квалитету живота повезаног са здрављем. Мана му је лошије уклањање натријума али се може поправити коришћењем икодекстрина и додатним дневним и дужим ноћним изменама. (97)

Перитонитис је и даље главни узрок морбидитета и морталитета и често се компликује вађењем катетера, релапсом и трајним трансфером на хемодијализу. Стопа перитонитиса значајно се разликује у различитим државама и варира од 0,06 епизода/годишње на Тајвану до 1,66 епизода у Израелу. Ове разлике постоје и када се посматрају различити центри унутар исте државе. (87) Упркос томе, перитонитис је компликација која има високу стопу излечења и некада се може лечити и у амбулантним условима. (89)

Још једна значајна компликација је инсуфицијента ултрафилтрација која означава ултрафилтрацију (елиминацију течности из организма) мању од 400мл код четворочасовне измене дијализатом са концентracијом глукозе од 3,86%. Дели се на рану, у прве 2 године од започиња перитонеумске дијализе, и касну. Рана настаје код 4% пацијената и најчешће настаје као последица велике ефективне васкуларне перитонеумске површине, а ређе као последица повећане лимфне ресорпције. (86) Велика ефективна васкуларна перитонеумска површина доводи до брзе дифузије глукозе и раног смањења осмотског градијента. (98)

Касна инсуфицијенција ултрафилтрације се јавља код 21% пацијената и настаје као последица поремећаја на нивоу транспорта слободне воде и транспорта преко интерендотелних пора. Не зна се тачан механизам настанка ове појаве али се сматра да настаје као последица измењене функције аквапорина услед гликолизације, али се не може искључити да долази и до смањења броја рецептора. (99) У ретком случају као последица ендотелно-мезотелне трансформације која настаје услед хроничне инфламације може настати и инкапсулирана перитонеумска склероза која је праћена, поред неуспеха перитонеумске дијализе, и цревном опструкцијом. (86)

Упркос одређеним предностима, перитонеумска дијализа и даље заостаје за хемодијализом у развијеним земљама. Студија из Данске је показала да старији од 70 година, недијабетичари и пацијенти са малигнитетима имају мање шансе да започну ПД, иако је преживљавање у овим групама веће на ПД-у. (88) Код хемодијализе најскупља компонента су људски ресурси, док је код ПД потрошни материјал, те је у већини развијених земаља ХД и скупља метода. Студије показују да је одржавање васкуларног приступа код ХД скупље од санирања последица неуспеха технике ПД, односно трансфера са перитонеумске на хемодијализу (89,97) Осим тога, пацијенти на ПД уз мање дозе стимулатора еритропезе постижу бољу корекцију анемије, чиме даље смањују трошкове лечења. (100) Такође, пад радне продуктивности је значајно већи код хемодијализних пацијената. Подаци из САД-а показују да су годишњи трошкови дијализе код хемодијализних пацијената већи за више од 24 000 америчких долара у поређењу са онима који се лече перитонеумском дијализом. (89)

1.5. Потенцијално неодговарајуће прописивање лекова код терминалне бубрежне слабости

Неодговарајуће прописивање лекова често је заступљено код пацијената који имају терминалну фазу бубрежне инсуфицијенције и потребу за терапијском заменом бубрежне функције посебно код старијих од 65 година. Системски преглед који се бавио ПИП-ом код пацијената са хроничном бубрежном слабошћу показао је да се преваленција ПИП-а код хоспитализованих пацијената креће између 9,4% и 81,1%, а слично је и код пацијената праћених амбулаторно (13%-80,5%). Код пацијената корисника домова је била нешто нижа и кретала се између 16% и 37,9%. (101) Мада студије на општој популацији показују да је хоспитализација повезана са већом учесталосћу ПИП-а (7), студија у којој је праћен ефекат хоспитализације на ПИП-а пацијената са хроничном бубрежном слабошћу старијих од 65 година показала је да преваленција ПИП-а на отпусту била мања него на пријему. Интеракције између лекова и неадекватна доза били су најчешћи разлог ПИП-а на пријему, међутим интеракције између лекова остале се најчешћи узрок ПИП-а и на отпусту уз неефикасну терапију. (38)

Забрињавајућа је и велика дискрепанција између званичних водича и примењене терапије: студија из Уједињеног Краљевства показује да је 64,7% пацијената имало ПИП према Британском националном формулару (БНФ), иако већина идентификованих лекова није имала потенцијал за озбиљна нежељена дејства. (102) Студија из 2021. која је такође користила БНФ као референцу за ПИП, показала је да 3,9% пацијената са хроничном бубрежном слабошћу има бар 1 лек који је контраиндикован, а виши градус бубрежне слабости био је повезан са већом учесталосћу ПИП-а. Код пацијената са хроничном слабошћу градуса 5, аспирин, лерканидипин и метформин били су најчешће означени лекови као контраиндиковани. Око четвртине пацијената имало је бар 1 високо ризични лек, али је супротно контраиндикованим лековима њихова учесталост била већа код пацијената са нижим градусом односно градусом 3. (103) Према БНФ групе лекова које су најчешће неправилно прописиване (преко 15%) биле су:

- аналгетици,
- системски антибиотици,
- анти-тромботични лекови,

а у значајном проценту (5-10%) и системски антихисаминици, блокатори калцијумових канала, диуретици, лекови за лечење болести костију, лекови за поремећаје ацидитета. (102)

Студија из Јапана код пацијената са хроничном бубрежном слабошћу је показала да присуство 2 или више ПИП-а је повезано са ризиком од пада гломеруларне филтрације за 30%. (104)

Хемодијализни пацијенти су у великом ризику од компликација повезаних са применом лекова у односу на општу популацију како због смањеног клиренса лекова тако и веће учесталости полифармације, већег броја коморбидитета и већег процента примењених лекова за које је потребан пажљив мониторинг. (4) Студија у Јапану идентификовала је потенцијално неодговарајуће прописивање код 57% хемодијализних пацијената старијих од 65 година. Најчешће неправилно прописани лекови су били H2

блокатори (31%) и то пре свега фамотидин у нередукованим дозама. Други најчешће идентификовани су били кардиоваскуларни лекови међу којима највише антиромботични и алфа-блокери. (4)

Утврђено је да главни узроци неодговарајућег прописивања лекова код пацијената на хемодијализи који су подвргнути антибиотској терапији били неадекватна доза и фреквенца примене лекова. (105) Дугогодишње подвргавање хемодијализи, прописивање више лекова, лечење од стране више лекара били су главни фактори за повећање учесталости ПИП-а код старијих пацијената на хемодијализи, док су терцијарне установе са мултидисциплинарним приступом имале нижу стопу ПИП-а. (4)

Студија из Србије која се бавила анализом прескрипције хемодијализних пацијента старијих од 65 година коришћењем *Beers* критерија показала је да 21% има бар један лек означен као ПИП. Већи број лекова и кормобидитета, краћи период лечења хемодијализом, као и уколико пацијенти нису питали о могућим нежељеним дејствима лекова били су повезани са већом инциденцијом идентификованих потенцијално неодговарајуће прописаних лекова. Најчешће идентификовани лекови као ПИП били су бензодиазепини (52,3%) и метил-допа (31,6%). (106)

2. Циљеви рада и хипотезе

Циљеви рада:

- Утврдити учесталост неодговарајућег прописивања лекова код пацијената подвргнутим перитонеалној дијализи
- Утврдити факторе који су повезани са неодговарајућим прописивањем лекова у овој популацији

Радне хипотезе истраживања:

- Учесталост неодговарајућег прописивања лекова у овој популацији већа је него код пацијената са нормалном бубрежном функцијом
- Број прописаних лекова представља фактор повезан са настанком неодговарајућег прописивања лекова.
- Број коморбидитета повезан је са већом учесталошћу неодговарајућег прописивања лекова.
- Старост пацијента повезана је са већом учесталошћу неодговарајућег прописивања лекова.
- Аналгетици и антимикиробни лекови су најчешће неодговарајуће прописивани лекови.

3. Материјал и метод

3.1. Врста студије и испитивана популација

Врста студије:

Истраживање је спроведено као клиничка опсервациона студија пресека.

Популација:

Истраживачку популацију чинили су пацијенти оба пола, старости веће од 18 година који су на терапији хроничне замене бубрежне функције перитонеалном дијализом. Истраживање је спроведено над 145 испитаника. Спроведено је у више клиничких и клиничко-болничких центара у Србији који су опремљени за перитонеумску дијализу (Универзитетски Клинички центар Србије, Универзитетски Клинички центар Крагујевац, Клиничко-болнички центар Звездара, Клиничко-болнички центар Земун). Подаци се нису скупљали у Универзитетском Клиничком центру Ниш пошто из техничких разлога нису били у могућности да обезбеде прикупљање података. Подаци су прикупљани у периоду од 1. маја 2020. до 31. децембра 2021. Сви пацијенти који су укључени у студију су претходно обавештени о циљевима истраживања и дали су своју писмену сагласност за учешће у студији. Студија је обављена у складу са свим применљивим смерницама, чији је циљ да осигурају правилно спровођење и сигурност особа које учествују у овом научном истраживању, укључујући Основе добре клиничке праксе, Хелсиншку декларацију, Закон о здравственој заштити Републике Србије.

За ово истраживање је добијено одобрење од стране Етичког комитета Универзитетског клиничког центра Србије (број 570/6, датум 31.07.2020.).

3.2. Критеријуми за укључивање и искључивање

Критеријуми за укључивање:

- Индикована терапија хроничне замене бубрежне функције перитонеалном дијализом.
- Старији од 18 година.
- Бар један прописан лек.
- Потписан пристанак од стране пацијента.

Критеријуми за искључивање:

- Дијагноза акутног перитонитиса
- Непотпуна документација
- Пацијент који одбија сарадњу
- Дијагностикована деменција

Узорковање

За потребе истраживања коришћен је “згодни” узорак консекутивног карактера. Релевантни подаци су прикупљени од свих пацијента који испуњавају поменуте критеријуме, а дошли су на преглед у клинику у периоду од 01.05.2020. до најкасније 31.12.2021. године (односно до прикупљања довољног броја испитаника према калкулацији величине узорка).

3.3. Испитиване варијабле

Одговори су формулисани са да или не, одређени упоређивањем података добијених увидом у медицинску документацију и имплицитних и експлицитних критеријума. Од имплицитних критеријума користили смо: *Lexicomp* (107), *The Renal Drug Handbook 5th edition* (108) и *Medication Appropriateness Index (MAI)* (35), док смо од експлицитних критеријумима користили: *Beers* (39) критеријуме.

Главни исход је адекватност прописане терапије приказана као зависна категоријска варијабла са два исхода: одговарајућа и потенцијално неодговарајућа терапија. Прву групу односно одговарајућу терапију чине оне терапије који су у потпуности у складу са водичима и критеријумима и чији је МАИ мањи од 3, док другу групу чине све остале терапије. Такође адекватност терапије је приказана и као зависна континуирана варијабла где МАИ представља нумерички изражен степен неадекватности терапије.

МАИ је израчунат коришћењем 10 критеријума према упуствима из оригиналне валидационе студије (35). То су следећи критеријуми:

- Индикација
- Ефективност
- Доза
- Дирекција (дато упуство за коришћење)
- Практичност дирекција
- Непотребна дупликација односно коришћење 2 лека из исте групе лекова
- Дужина терапије

- Присуство лек-лек интеракције
- Присуство лек-болест/здравство стање интеракције
- Исплативост лека

Информације о лековим доступне на *Up-to-date* платформи (109) су коришћене да се утврди да ли су индикација за коју је прописан лек, дужина примене терапије као и дирекције у складу са сажетком карактеристика лека. Одсуство индикације за собом повлачи и одсуство ефикасности, неадекватну дужину и трошкове терапије. Ипак водич за употребу МАИ предвиђа изузетак од овог правила и то у случају када је био пожељан одређени клинички ефекат, као на пример смањење мокраћне киселине, иако није постојала јасна индикација (нпр. гихт), клинички ефекат је постигнут те је ту само означено одсуство индикације. (35) Ефикасност терапије за млађе од 65 година била је претпостављена уколико је постојала индикација, док су за старије од 65 година коришћени *Beers* критеријум како би се означила терапија која би у овој популацији има већи ризик од нежељених дејства него потенцијалан бенефит (40). Адекватност терапије је процењена коришћењем петог издања књиге *The Renal Drug Handbook* (108). *Lexicomp* (107) је коришћен како би се утврдило присуство контраиндикација и интеракција типа Д између лекова. Контраиндикација је доносила додатне поене и за критеријум индикација и ефикасност. Интеракције између лека и болести као и присуство дупликација односно примене два лека из исте групе лекова је анализирано коришћењем додатка који је јавно доступан уз МАИ приручник на сајту Новозеландске комисије за квалитет здравља и безбедност (110). Напослетку уколико лек није био покривен републичким здравственим осигурањем док је постојао алтернативни еквивалент који јесте или је коштао више од 10% у односу на фармацеутски еквивалент, такође је означен као потенцијално неодговарајуће прописивање.

Иако првобитно планирана за коришћење *EURO FORTA* критеријуми (12) нису коришћени из разлога немогућности адекватног скорирања и тиме математичког приказа степена неадекватности прописане терапије, чиме би била онемогућена адекватна анализа фактора који доводе до потенцијално неодговарајућег прописивања лекова.

Независне континуалне варијабле су:

- Старост,
- Тежина
- Витални знаци
- Клиренс креатинина
- број прописаних лекова на пријему
- број прописаних лекова на отпусту,
- доза сваког појединачног лека
- дужина коришћења лекова,
- дужина примене перитонеалне дијализе,
- дужина хоспитализације.
- Број хоспитализација у претходних годину дана
- Диуреза
- Ултрафилтрација
- Артеријски крвни притисак

Подаци о њима добијени су увидом у медицинску документацију и изражени нумерички.

Независне категоријске варијабле добијене су увидом у медицинску документацију, и изражене квалитативно:

- **Пол:** мушки/женски
- **Заштићено име**
- **Генеричко име**
- **Модалитет примене:** орална, интравенска, интрамускуларна, интраперитонеална, депо-препарати, инхалациона, топикална.
- **Групе прописаних лекова:** антибиотици (Бета-лактами, макролиди, хинолони), антидепресиви, антиепилептици, седативи, бета-блокатори, АЦЕ инхибитори, диуретици, ендокринолошки опоидни аналгетици, антиреуматици, кортикостероиди, антихистаминици, антиастматици, антилипидемици, орални контрацептиви.
- **Суплементи**
- **Дијагнозе-према МКБ-10**
- **Врста дијализне процедуре:** хронична амбулаторна перитонеална дијализа (ЦАПД) и аутоматска перитонеална дијализа (АПД)
- **Присуство алергије:** да/не
- **Степен образовања**
- **Историја претходних озбиљних нежељених дејства лекова:** да/не
- **Повишен крвни притисак током редовног прегледа:** да/не
- **Претходне хируршке интервенције (искључујући пласирање перитонеумског катетера)**

Збуњујуће варијабле добијене су увидом у медицинску документацију или интервјуом са пацијентима, оне су:

- Конкомитатне болести, континуална варијабла, која је приказана нумерички *Charlson Comorbidity Index*-ом (111),
- Конкомитатна терапија, категоријска варијабла, која је формирано тако што су се лековима додељивале вредности према АТЦ класификацији
- Навике су приказане категоријским варијаблама, а подаци су добијени интервјуом.
 - Пушење (да, бивши пушач, не),
 - Кафа (више пута дневно, једном дневно, никад),
 - Алкохол (свакодневно, понекад, никад)

Лабораторијске анализе: ККС, биохемијска анализа крви, степена умањења уреје (енг. Urea Reduction Ratio), *single-pool* индекса Kt/V, микробиологија

3.4. Снага студије и величина узорка

Величина групе је одређена на основу снаге студије и вероватноће статистичке грешке првог типа. Очекивана снага студије тј вероватноћа да ћемо открити разлику која постоји међу групама је 80%, док је вероватноћа грешке првог типа (α) 0,05, за двосмерно тестирање хипотезе. Укупна величина узорка (енг. total sample size) износи 138, а израчуната је на основу програма *G power* (112) и коришћењем логистичке регресије. На основу доступних литературних података из сличне студије (113) издвојили смо вредност количника вероватноће (енг. *odds ratio*, OR) који је био 0,55 док је вероватноћа предиктора у контролној групи ($\Pr(Y=1|X=1) H_0$) била 0,638.

3.5. Статистичка обрада података

Добијени подаци из медицинских историја и интервјуа су прво нумерички кодирани, унети у табеле и проверени за грешке. Нормалност расподеле је испитивана на основу особина расподеле (асиметрија, спљоштеност, присуство екстремних вредности, Шапиро-Вилков тест). Непрекидне променљиве су представљене мерама централне тенденције и мерама варијабилности коришћењем параметријских (Студентов т-тест) или непараметријских тестова (Ман-Витнијев У-тест) у зависности од нормалности расподеле. Категоријске променљиве су изражене учесталашћу и процентуалном заступљеношћу разлика између група. Веза између две категоријске променљиве је анализирана применом χ^2 -теста независних узорака или на основу Фишеровог теста тачне вероватноће.

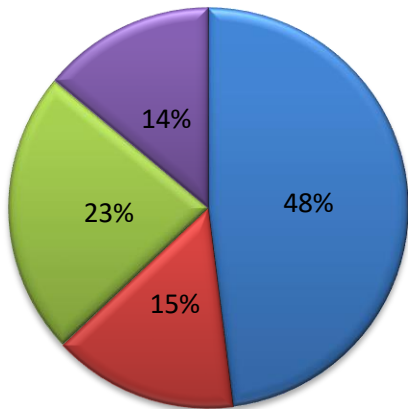
Утицај независних и збуњујућих варијабли на зависну варијаблу је анализиран коришћењем мултипле линеарне регресије. Пре примене регресије проверено је да ли су задовољене све претпоставке исправности модела (енг. *Regression Assumptions*). Квалитет модела је проверен анализом варијансе и коефицијента детерминације.

Резултати су сматрани статистички значајни ако је вероватноћа нулте хипотезе била мања или једнака 0,05. Сви прорачуни су направљени коришћењем Статистичког пакета за социјалне науке (енг. *Statistical Package for the Social Sciences*) верзија 18.0

4. Резултати

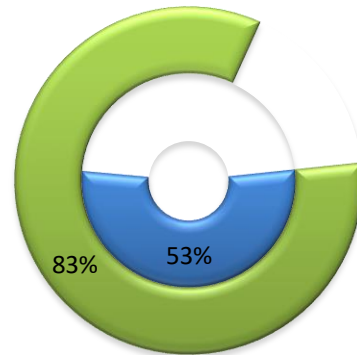
4.1. Опште карактеристике популације

Укупно 145 пацијената је задовољило све критеријуме за укључивање у студију. Просечна старост пацијената била је $60,4 \pm 14,5$ година, од којих 42,8% чине старији од 65 година. Просечна тежина пацијената била је $73,51 \pm 15,2$ Kg. Најчешће коришћени модалитет перитонеумске дијализе био је континуирана амбулаторна перитонеумска дијализа. Ранију нежељену реакцију на лекове пријавило је 47 (33,8%) испитаника, која је код 32 (22,1%) регистрована као алергијска реакција. Просечан број нефролога који је прописивао терапију био $3,19 \pm 1,613$, док је 57 (60,7%) пацијената имало једну или више хоспитализација у задњих годину дана. Основне карактеристике популације приказане су у следећим графиконима и табелама.



■ УКЦ Србије ■ УКЦ Крагујевац
■ КБЦ Звездара ■ КБЦ Земун

График 1. Дистрибуција испитаника према центрима



■ Пол, мушки (n=77) ■ Тип ПД, КАПД (n=121)

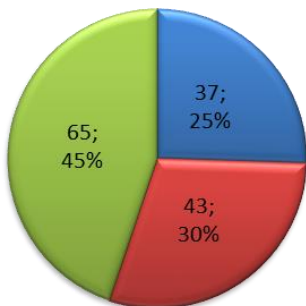
График 2. Дистрибуција испитаника према полу и типу перитонеумске дијализе (ПД)

Табела 1. Дистрибуција коморбидитета пацијената на перитонеумској дијализи.

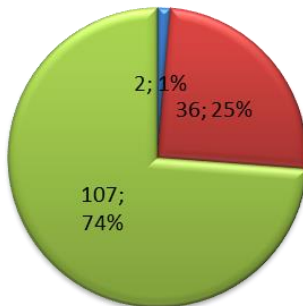
Коморбидитет	п (%)	Коморбидитет	п (%)
ХТА	134 (92,4%)	Поремећај функције тироиде	19 (13,1%)
АП	15 (10,4%)	лТУ	19 (13,1%)
АФ	12 (8,3%)	мТУ	2 (1,4%)
АКС	19 (13,1%)	Пептички улкус	11 (7,6%)
СИ	30 (20,7%)	Инконтиненција	14 (9,7%)
ЦВИ/ТИА	10 (6,9%)	Епилепсија	5 (3,5%)
Периферна васкуларна болест	22 (15,2%)	Паркинсонова болест	2 (1,4%)
ХОБП	10 (6,9%)	Психијатријска болест	11 (7,6%)
DM са компликацијама	43 (29,7%)	Руптура ахилове тетиве	5 (3,5%)
DM без компликација	7 (4,8%)		

ХТА-хипертензија, АП-ангина пекторис, АФ- атријална фибрилација, АКС- акутни коронарни синдром, СИ- срчана инсуфицијенција, ЦВИ/ТИА- Цереброваскуларни инсулт/транзиторни исхемијски атак, ХОБП- хронична обструктивна болест плућа, ДМ- Дијабетес мелитус, лТУ-локализован солидни тумор, мТУ- местастатски солидни тумор

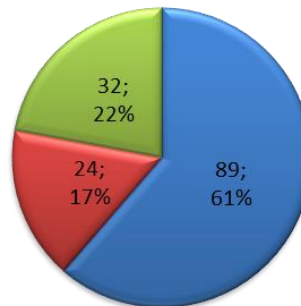
Да ли конзумирате цигарете?



Да ли конзумирате алкохол?



Да ли конзумирате кафу?



■ Да ■ Бивши пушач ■ Не

■ Свакодневно ■ понекад ■ не

■ Свакодневно ■ понекад ■ не

График 3. Графички приказа навика пацијената

Табела 2. Поређење честих коморбидитета по половима.

Коморбидитет	Мушкарци	Жене	χ^2 (df)	p
	п(%) у оквиру пола			
Хипертензија	72 (93,5%)	62 (91,2%)	0,46 (1)	0,830
Ангина пекторис	6 (7,8%)	9 (13,2%)	0,64 (1)	0,423
Срчана инсуфицијенција	25 (32,5%)	5 (7,4%)	12,39(1)	0,000
Дијабетес	32 (41,6%)	18 (26,5%)	3,79 (2)	0,150
Ментална болест	3 (3,9%)	8 (11,8%)	2,16 (1)	0,141

Табела 2. Остале релевантне карактеристике популације које се не могу категорисати по групама.

<i>Варијабла</i>	Средина ± SD (медијана, IQR) или n (%)
<i>Претходно лечени ХД</i>	29 (20,0%)
<i>Дужина лечења ПД (године)</i>	3,533 ± 3,272 (2,50, 2,50)
<i>Употреба икодекстрина</i>	40 (28,8%)
<i>Ранији перитонитис</i>	42 (29,0%)
<i>Број перитонитиса по пацијенту</i>	0,5 ± 0,948 (0,00, 1,00)
<i>Резидуална диуреза (мл)</i>	986,58 ± 785,239 (900,00, 1175,00)
<i>Ултрафилтрација (мл)</i>	1208,518 ± 596,915 (1200,00, 900,00)
<i>Повишена ТА на редовном прегледу</i>	50 (37,6%)
<i>Систолна ТА (mmHg) на редовном прегледу</i>	133,91 ± 19,524 (130,00, 20,00)
<i>Дијастолна ТА (mmHg) на редовном прегледу</i>	77,67 ± 10,527 (80,00, 13,00)
<i>Просечан број попијених кафа по дану</i>	1,61 ± 0,702 (2,00, 1,00)
<i>Просечан број конзумираних цигарета по дану</i>	13,28 ± 7,628 (10,00, 10,00)

ПД-перитонеумска дијализа, ТА- артеријска тензија.

Табела 3. Просечне вредности лабораторијских параметара

<i>Лабораторијске анализе</i>	Средина ± SD (медијана; IQR)
<i>Серумски хемоглобин</i>	104,4 ± 15,41 (105; 19,3)
<i>Ц-реактивни протеин</i>	9,63 ± 18,53 (3,1; 6,8)
<i>Серумска гликемија</i>	6,6 ± 2,56 (6,0; 2,5)
<i>Укупни холестерол</i>	5,2 ± 1,68 (5,0; 1,6)
<i>Триглицериди</i>	1,8 ± 0,88 (1,7; 0,98)
<i>Серумски албумин</i>	35,4 ± 4,52 (36,0; 6,0)
<i>Паратхормон</i>	515,9 ± 382,88 (456; 553,95)
<i>Серумска уреа</i>	18,8 ± 14,65 (16,75; 7,65)
<i>Серумски креатинин</i>	738,2 ± 328,96 (709; 316)
<i>Мокраћна киселина</i>	331,82 ± 72,49 (320; 80)
<i>ТСАТ</i>	31,29 ± 10,2 (31; 12)
<i>Феритин</i>	421,8 ± 388,11 (317; 350)
<i>Серумски натријум</i>	138,5 ± 3,7 (139; 5)
<i>Серумски калијум</i>	4,3 ± 0,68 (4,3; 0,9)
<i>Серумски калцијум</i>	2,25 ± 0,2 (2,24; 0,27)
<i>Серумски фосфор</i>	1,53 ± 0,47 (1,48; 0,61)

ТСАТ-сатурација трансферина.

Најчешће коришћени лекови су антихипертензивни и то пре свега диуретици, као и антиулкусна терапија. Детаљан приказ заступљености примене појединачних група лекова приказан је у табели 4.

Табела 4. Приказ заступљености употребе најчешће коришћених група лекова у испитиваној популацији.

Фармаколошка група лекова	n (%)
Диуретици хенлеове петље	109 (75,2%)
Бета блокатори	106 (73,1%)
Калцијумски везивачи фосфора	106 (73,1%)
Блокатори калцијумских канала	105 (72,4%)
АЦЕ-инхибитори/АРБ	101 (69,6%)
Инхибитори протонске пумпе	98 (67,6%)
Аналози витамина Д	68 (46,9%)
Еритропоетин-стимулирајући агенси	63 (43,4%)
Статини	60 (41,4%)
Антидијабетици	50 (34,5%)
Периферни/централни алфа-антиадренергици	43 (29,6%)
Ацетил-салицилна киселина	42 (29%)
Инхибитори ксантин-оксидазе	32 (22%)
Бензодиазепини	31 (21,4%)
Аналози паратхормона	9 (6,2%)
Антидепресиви	9 (6,2%)
НСАИЛ	5 (3,4%)
Антипсихотици	2 (1,4%)

N-број пацијената, (%) -процентуално у односу на укупан број испитаника. НСАИЛ-нестероидни антиинфламаторни лекови; АЦЕ-ангиотезин-конвертујући ензим, АРБ-блокатори ангиотензинског рецептора.

Степен образовања

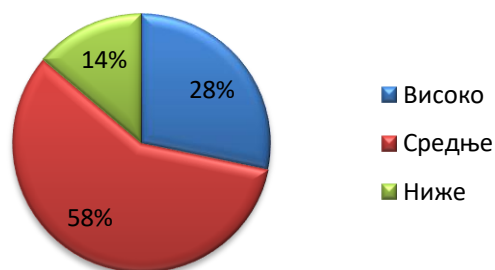


График 4. Степен образовања пацијената на перитонеумској дијализи.

4.2. Најчешће потенцијално неодговарајуће прописани лекови према МАИ критеријумима

Укупан број прописаних лекова био је 1313 односно $8,99 \pm 3,317$ лекова по пацијенту. Просечан МАИ скор по испитанику био је $11,7 \pm 9,55$, док је 13,79% испитаника имало МАИ скор нижи од 3. Од укупног броја прописаних лекова 65 (4,95%) лекова је није имало јасну индикацију према МАИ критеријумима (табела 5.), а код 55 (4,19%) лекова ризик од нежељеног дејства превазилазио је потенцијални бенефит (табела 6.). Чак 251 (19,1%) прописани лек ступао је у интеракције са другим лековима са ризиком нивоа Д или су били контраиндиковани за истовремену употребу (табела 8.). У наставку су табеларно приказани резултати према МАИ критеријумима, разврстани по класама и групама лекова

Табела 5. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова (ППП) према критеријуму индикација, разврстано по класама и групама лекова.

Класа лекова	Број ППП лекова
Централни нервни систем	
Седативи (N05B,N05C)	24
Метаболички лекови	
Препарати за лечење гихта (M04)	20
Антидијабетици (A10)	2
Хиполипемиси (C10)	1
Кардиоваскуларни лекови	
Терапија болести срца (C01)	5
Диуретици (C03)	2
Антихипертензиви (C07-C09)	1
Антианемици (B03)	5
Гастроинтестинални лекови	
Лекови за поремећаје ацидитета (A02)	2
Модификатори метаблизма Са и Р	
Витамин Д и ПТХ аналози (A11CC, H05A)	1
Аналгетици/НСАИЛ (N02, M01A)	1
Полистирен-сулфонат (Сорбистерит®) (V03AE01)	1
Укупно	65

НСАИЛ-нестероидни антиинфламаторни лекови; ПТХ- паратхормон.

Табела 6. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова (ППП) према критеријуму ефективност, разврстано по класама и групама лекова.

Класа лекова	Број ППП лекова
Централни нервни систем	
Седативи (N05B,N05C)	17
Антиепилептици (N03)	2
Кардиоваскуларни лекови	
Централни/периферни α блокери (C02)	7
Терапија болести срца (C01)	6
Диуретици (C03)	5
Антихипертензивни (C07-C09)	2
Метаболички лекови	
Хиполипемизи (C10)	3
Антидијабетици (A10)	2
Гастроинтестинални лекови	
Лекови за поремећаје ацидитета (A02)	2
Пропулзиви (A03F)	2
Модификатори метаблизма Са и Р	
Витамин Д и ПТХ аналози (A11CC, H05A)	2
Аналгетици/НСАИЛ (N02, M01A)	2
Антимикробни лекови (J01-J05)	2
Полистирен-сулфонат (Сорбистерит®) (V03AE01)	1
Укупно	55

НСАИЛ-нестероидни антиинфламаторни лекови. ПТХ- паратхормон.

Табела 7. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова (ППП) према критеријуму адекватна доза, разврстано по класама и групама лекова.

Класа лекова	Број ППП лекова
Модификатори метаблизма Са и Р	
Везивачи фосфора (V03AE, A12AA04)	12
Кардиоваскуларни лекови	
Антихипертензивни (C07-C09)	10
Централни/периферни α блокери(C02)	2
Диуретици (C03)	3
Метаболички лекови	
Антидијабетици (A10)	8
Хиполипемизи (C10)	3
Централни нервни систем	
Антиепилептици (N03)	3
Лекови за терапију деменције (N06D)	1
Гастроинтестинални лекови	
Лекови за поремећаје ацидитета (A02)	2
Разни лекови	
Антимикробни лекови (J01-J05)	5
Респираторни лекови (R03)	3
Укупно	52

Табела 8. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова (ППП) према критеријуму присуство лек-лек интеракције, разврстано по класама и групама лекова.

Класа лекова	Број ППП лекова
Кардиоваскуларни лекови	
Антихипертензиви (C07-C09)	69
Централни/периферни α блокери(C02)	25
Диуретици (C03)	5
Антикоагуланси(B01)	4
Терапија болести срца (C01)	1
Модификатори метаблизма Са и Р	
Везивачи фосфора (V03AE, A12AA04)	65
Витамин Д и ПТХ аналози (A11CC, H05A)	3
Централни нервни систем	
Антиепилептици (N03)	6
Антидепресиви (N06A)	3
Антипсихотици (N05A)	2
Гастроинтестинални лекови	
Лекови за поремећаје ацидитета (A02)	3
Метаболички лекови	
Хиполипемизи (C10)	2
Препарати за лечење гихта(M04)	1
Аналгетици/НСАИЛ (N02, M01A)	3
Разни лекови	
Антианемици (B03)	23
Терапија болести тироиде (H03)	10
Антимикробни лекови (J01-J05)	8
Системски кортикостероиди (H02)	6
Респираторни лекови (R03)	1
Остали лекови	11
Укупно	251

НСАИЛ-нестероидни антиинфламаторни лекови. ПТХ- паратхормон. Остали лекови-лекови који нису класификовани у осталим групама.

Табела 9. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова (ППП) према критеријуму присуство лек-болест интеракције, разврстано по класама и групама лекова.

Класа лекова	Број ППП лекова
Кардиоваскуларни лекови	
Диуретици (C03)	7
Терапија болести срца (C01)	3
Метаболички лекови	
Антидијабетици (A10)	6
Хиполипемизи (C10)	3
Аналгетици/НСАИЛ (N02, M01A)	5
Гастроинтестинални лекови	
Лекови за поремећаје ацидитета (A02)	2
Разни лекови	
Системски кортикостероиди (H02)	1
Полистирен-сулфонат (Сорбистерит®) (V03AE01)	1
Тиоктинска киселина	1
Укупно	29

НСАИЛ-нестероидни антиинфламаторни лекови.

Табела 10. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова (ПИП) према критеријуму адекватна дирекција разврстано по класама и групама лекова

Класа лекова	Број ПИП лекова
Метаболички лекови	
Хиполипемиси (C10)	60
Кардиоваскуларни лекови	
Антихипертензиви (C07-C09)	26
Антикоагуланси (B01)	4
Централни/периферни α блокери (C02)	2
Укупно	92

Табела 11. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекова (ПИП) према критеријуму практична дирекција разврстано по класама и групама лекова.

Класа лекова	Број ПИП лекова
Кардиоваскуларни лекови	
Антихипертензиви (C07-C09)	17
Модификатори метаблизма Са и Р	
Витамин Д и ПТХ аналози (A11CC, H05A)	1
Централни нервни систем	
Антиепилептици (N03)	1
Разни лекови	
Терапија болести тироиде (H03)	1
Укупно	20

ПТХ- паратхормон.

Табела 12. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекови (ПИП) према критеријуму трајање терапије разврстано по класама и групама лекова.

Класа лекова	Број ПИП лекова
Централни нервни систем	
Седативи (N05B,N05C)	24
Метаболички лекови	
Препарати за лечење гихта (M04)	20
Хиполипемиси (C10)	2
Антидијабетици (A10)	1
Кардиоваскуларни лекови	
Терапија болести срца (C01)	5
Диуретици (C03)	2
Антихипертензиви (C07-C09)	1
Гастроинтестинални лекови	
Лекови за поремећаје ацидитета (A02)	2
Модификатори метаблизма Са и Р	
Витамин Д и ПТХ аналози (A11CC, H05A)	1
Аналгетици/НСАИЛ (N02, M01A)	1
Разни лекови	
Антианемици (B03)	5
Полистирен-сулфонат (Сорбистерит®) (V03AE01)	1
Укупно	65

ПТХ- паратхормон. НСАИЛ-нестероидни антиинфламаторни лекови.

Табела 13. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекови (ПИП) према критеријуму дупликација лекова, разврстано по класама и групама лекова.

Класа лекова	Број ПИП лекова
Гастроинтестинални лекови	
Лекови за поремећаје ацидитета (А02)	3
Модификатори метаблизма Са и Р	
Витамин Д и ПТХ аналози (А11СС, Н05А)	2
Укупно	5

ПТХ- паратхормон.

Табела 14. Број потенцијално неодговарајуће прописаних лекови (ПИП) према критеријуму трошкови терапије разврстано по класама и групама лекова. ПТХ- паратхормон.

Класа лекова	Број ПИП лекова
Кардиоваскуларни лекови	
Антихипертензиви (С07-С09)	28
Антикоагуланси (В01)	19
Диуретици (С03)	5
Терапија болести срца (С01)	4
Централни/периферни α блокери (С02)	2
Метаболички лекови	
Препарати за лечење гихта (М04)	20
Антидијабетици (А10)	5
Хиполипемиси (С10)	4
Централни нервни систем	
Седативи (N05B, N05C)	24
Антиепилептици (N03)	1
Антипсихотици (N05A)	1
Гастроинтестинални лекови	
Лекови за поремећаје ацидитета (А02)	5
Модификатори метаблизма Са и Р	
Витамин Д и ПТХ аналози (А11СС, Н05А)	1
Везивачи фосфора (V03AE, A12AA04)	0
Аналгетици/НСАИЛ (N02, M01A)	1
Разни лекови	
Антианемици (В03)	5
Терапија болести тироиде (Н03)	1
Полистирен-сулфонат (Сорбистерит®) (V03AE01)	1
Укупно	124

ПТХ- паратхормон. НСАИЛ-нестероидни антиинфламаторни лекови.

4.3. Најзначајније лек-лек интеракција

Лек-лек интеракције регистроване су код 69,2% прописаних лекова, односно $6,04 \pm 4,9$ лек-лек интеракције по пацијенту. Од укупног броја 135 (15.98%) лек-лек интеракција је категорисано као ниво Д, док су 4 означене као контраиндиковане. Контраиндикована је била истовремена примена парикалцитола и алфакалцидола, дарунавира и лерканидипина, ритонавира и лерканидипина, и на крају примена аспирина и кетролака која има висок ризик од озбиљних медицинских компликација. Висок ризик имало је и 13 (1.84%) интеракција класификованих у категорију Ц и 10 (7,5%) у категорији Д. У табели 13 приказане су интеракције са високим ризиком за озбиљне медицинске последице, класификоване према потребној реакцији за њихово спречавање.

Табела 13. Интеракције највеће озбиљности које је открио Лексикомп®.

Листа интеракција са високом ризиком од озбиљних медицинских последица према Лексикомп®-у			
Лекови укључени у интеракцију		Број ЛЛИ	Ефекат интеракције
Листа лекова са ризиком нивоа Х			
Ацетисалицилна Киселина (АСА)	Кеторолак	1	Кеторолак (системски) може повећати ризик од крварења и смањити кардиопротективни ефекат АСА.
Листа лекова са ризиком нивоа D			
Спиринолактон	КСЛ	3	Калијумове соли могу повећати хиперкалемију у комбинацији са диуретицима који штеде калијум.
НСАИЛ	ССРИ	1	ССРИ могу повећати антиромбоцитни ефекат НСАИЛ. НСАИЛ могу смањити ефикасност ССРИ.
Ламотригин	Валпроат	1	Валпроат може повећати штетне/токсичне ефекте ламотригина и серумску концентрацију.
Метадон	Тразодон	1	Опиоидни агонисти могу бити потенцирани ЦНС депресорима.
Аминофилин	Ципрофлоксацин	1	Ципрофлоксацин може повећати концентрацију деривата теофилина у серуму због инхибиције ЦИП1А2.
Халоперидол	Хлорпромазин	1	Хлорпромазин може потенцирати ефекат продужења QT интервала халоперидола.
Калцијум полистирен сулфонат	Гастал® (ALOHMgCO ₃)	1	Калцијум полистирен сулфонат + Алуминијум хидроксид може повећати ризик од опструкције црева.
Апиксабан	НСАИЛ	1	НСАИЛ могу повећати ризик од крварења са Апиксабаном.
Клозапин	Амиодарон	1	Амиодарон може потенцирати ефекат клозапина на QT интервал и повећати његову серумску концентрацију.
Клозапин	Бензодиазепини	1	Бензодиазепини могу појачати нежељени/токсични ефекат клозапина
Листа лекова са ризиком нивоа С			
Спиринолактон	АЦЕИ/АРБ	6	Диуретици који штеде калијум могу међусобно испотенцирати хиперкалемијски ефекат.
Клопидогрел	Пантопразол	6	Пантопразол може смањити активне метаболите клопидогрела.
Хинолони	Кеторолак	1	НСАИЛ могу повећати неуроексцитацију хинолона и концентрацију у серуму.

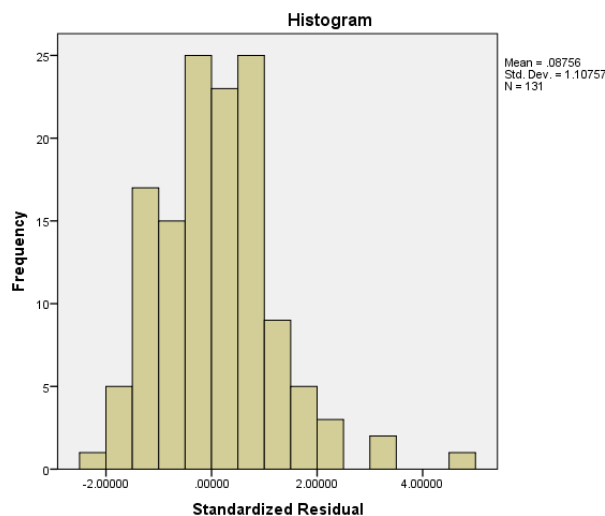
АСА- ацетилсалицилна киселина, НСАИЛ- нестероидни антиинфламаторни лекови, ССРИ- селективни инхибитори поновног преузимања серотонина, АЦЕИ/АРБ- инхибитори ензима који конвертује ангиотензин/блокатори ангиотензин-рецептора, ЦНС-централни нервни систем

4.4. Анализа фактора повезаних са већим бројем прописаних лекова

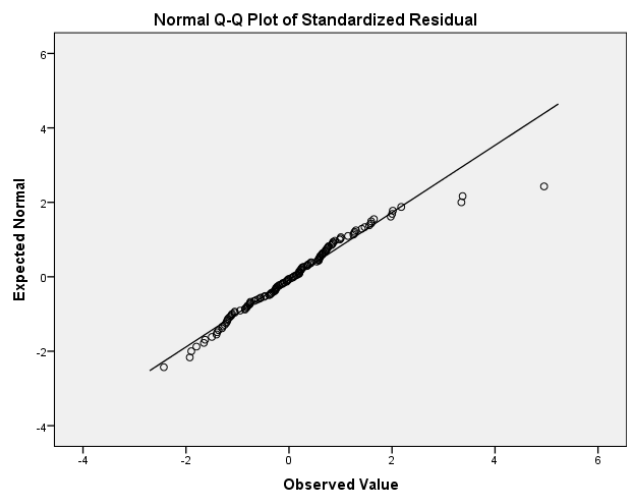
Вишеструка линеарна регресија, метод условног брисања уназад, је коришћен како би се испитали потенцијални фактори који би могли бити повезани са већим бројем прописаних лекова. Модел је укључио следеће предикторе:

- Медицински центар
- Пол
- Старост
- Тежина
- Степен стручне спреме
- Присуство алергије на лекове
- Чарлсонов скор коморбидитета
- Дужина третмана перитонеумским дијализама
- Тип перитонеумске дијализе
- Претходан третман хемодијализама
- Број нефролога који је прописивао терапију
- Број хоспитализација у задњих годину дана
- Број перитонитиса
- Повишен крвни притисак на редовном месечном прегледу
- Ниво хемоглобина
- Резидуална диуреза
- Ультрафилтрација
- Конзумирање алкохола
- Конзумирање дувана
- Конзумирање кафе.

Колмогоров-Смирнов тест је коришћен за проверу нормалности расподеле резидуа (sig. 0,62). Дистрибуција резидуа приказана је у следећим графиконима 4. и 5.



Графикон 4. Хистиограм дистрибуције резидуа



Графикон 7. П-П дијаграм регресије стандардизованих резидуала

Све претпоставке мултипле регресије су задовољене укључујући линеарност, одсуство мултиколинеарности, независност мерења и нормалност дистрибуција резидуа. Није било атипичних тачака. Адекватност модела била је задовољавајућа ($F = 10.556$, $df1 = 8$, $df2 = 113$, $p = 0.000$, $R \text{ square} = 0.471$), а предиктори који су укључени у крајњи модел приказани су у табели 12.

<i>Predictors</i>	B (CI 95%)	P value
<i>Тежина</i>	.049 (.11 – .572)	.006
<i>Чарлсон коморбидити индекс</i>	.924 (.641 – 1.207)	.000
<i>Број перитонитиса</i>	0.529 (.111 – .947)	.014
<i>Хипертензија на прегледу</i>	1.416 (.475 – 2.356)	.004
<i>Пол</i>	1.208 (.185 – 2.231)	.021
<i>Старост</i>	-0.097 (-.138 – -.055)	.000
<i>Број лекара који су прописивали терапију</i>	.308 (.027 – .588)	0.32

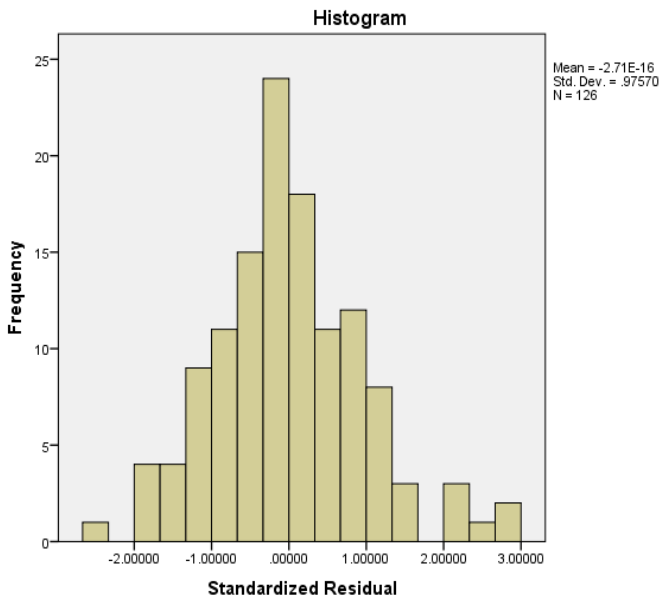
Табела 12. Статистички значајни предиктори већег броја прописаних лекова.

4.5. Анализа фактора повезаних са вишим МАИ скором

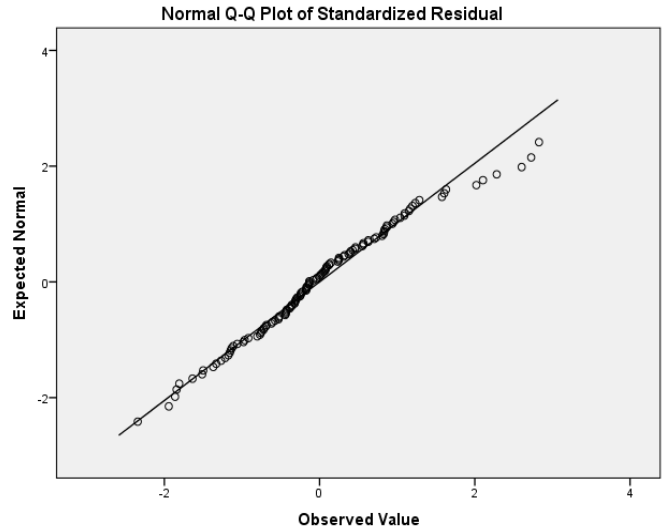
Потенцијални предиктори МАИ су анализирани коришћењем вишеструке линеарне регресије, методом условног брисања уназад. Комплетан скуп потенцијалних предиктора чинили су:

- Медицински центар
- Пол
- Старост
- Тежина
- Степен стручне спреме
- Присуство алергије на лекове
- Претходна нежељена дејства лекова
- Број прописаних лекова
- Чарлсонов скор коморбидитета
- Дужина третмана перитонеумским дијализама
- Тип перитонеумске дијализе
- Претходан третман хемодијализама
- Број нефролога који је прописивао терапију
- Број хоспитализација у задњих годину дана
- Број претходних хируршких интервенција
- Претходни перитонитис
- Повишен крвни притисак на редовном месечном прегледу
- Систолни притисак на редовном месечном прегледу
- Дијастолни притисак на редовном месечном прегледу
- Ниво хемоглобина
- Резидуална диуреза
- Ултрафилтрација
- Конзумирање алкохола
- Конзумирање дувана
- Конзумирање кафе.

Нормалност расподеле стандардизованих резидуа модела тестирана је Колмогоров-Смирновим тестом, који је показао да резидуе прате нормалну расподелу (sig. 0,77). Дистрибуција резидуа приказана је у следећим графиконима 6. и 7.



Графикон 6. Хистиограм дистрибуције резидуа



Графикон 7. П-П дијаграм регресије стандардизованих резидуала

Све претпоставке мултипле регресије су задовољене укључујући линеарност, одсуство мултиколинеарности, независност мерења и нормалност дистрибуција резидуа. Пет атипичних узорака је искључено из анализе. Адекватност модела била је задовољавајући ($F = 31.733$, $df1 = 6$, $df2 = 111$, $p = 0.000$, $R \text{ square} = 0.632$), а предиктори који су ушли у финални модел приказани су у табели 13.

<i>Предиктори</i>	В (ЦИ 95%)	Р вредност
<i>Тежина</i>	.065 (.009 – .120)	.022
<i>Чарлсон коморбидити индекс</i>	.738 (.332 – 1.144)	.000
<i>Број прописаних лекова</i>	1.503 (1.209 – 1.798)	.000
<i>Хипертензија на прегледу</i>	2.672 (.267 – 5.076)	.030
<i>Систолни притисак на прегледу</i>	-.076 (-.134 – -.018)	.011
<i>Конзумација алкохола</i>	-2.126 (-.391 – -3.861)	.017

Табела 13. Статистички значајни предиктори већег МАИ скорa.

5. Дискусија

Наша студија открила је да је потенцијално неодговарајуће прописивање лекова честа појава код пацијената на хроничном програму замене бубрежне функције перитонеумском дијализом. Позитивни предиктори ПИП-а у овој субпопулацији пацијената били су повећан број коморбидитета, повећана телесна маса, повишен крвни притисак и број прописаних лекова. Са друге стране, негативни предиктори били су конзумирање алкохола и виши систолни крвни притисак.

Посматрана популација била је упоредива са популацијама посматраним у претходним студијама на пацијентима леченим хроничним програмом перитонеумским дијализама у погледу дистрибуције година и пола (114), тежине (115), употребе континуиране амбулаторне перитонеумске дијализе (116), коморбидитета (117). Значајна разлика била је у просечном броју лекова по пацијенту. У канадској студији просечан број је био 16,7 лекова (118), што је значајно више у односу на 8,9 колико је било у нашој студији. Ова дискрепанца може се преписати већем проценту дијабетичара у њиховом узорку (65,9%) у односу на нашу (34,5%). Такође, наша популација је била нешто млађа са већим процентом особа женског пола што је могло утицати на већи број прописаних лекова.

У нашој студији, користили смо МАИ критеријуме за откривање потенцијално неодговарајућег прописивања. (35–37) МАИ критеријуми конструисани су са циљем процене адекватности лекова код пацијената старијих од 65 година. Тиме објашњавамо разлику у резултатима између наше и Авадове студије (44) у погледу ефективности. Обе студије користиле су *Beers* критеријуме за процену ефективности, али је наша студија укључила и млађе од 65 година чија ефективности је била претпостављена уколико је постојала јасна индикација за дати лек. Осим овога, постоји јасна дискрепанца у броју идентификованих интеракција између наше студије и Авада и сарадника. (44) Разлика у овим резултатима може се објаснити тиме да у њиховој студији није истакнуто који софтвер је коришћен за детекцију лек-лек интеракције док је наш избор био Лексикомп софтвер који има највећу сензитивност у односу на друге тренутно доступне алате (63).

Примена **фуросемида** код пацијената са очуваном резидуалном диурезом (РД), односно диурезом већом од 100мл на дан, доказано доводи до повећања диурезе, натриурезе и секреције калијума (119,120), овај ефекат може смањити потребу за додатним изменама и побољшати контролу волемије. (121) Код пацијената са РД мањом од 100мл примена фуросемида, осим одсуства ефекта на бубреге, не доводи ни до корисних ефеката на срчану хемодинамику (122), те је у нашој студији означено као одсуство индикације и ефикасности. Исто правило је употребљено и код пацијената са умереном до тешком хипокалемијом обзиром да му је једно од примарних дејстава да повећава секрецију калијума чиме се хипокалемија може додатно погоршати.

Терапија асимптоматске хиперурикемије **инхибиторима ксантин-оксидазе** код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу и даље је предмет неслагања. Према званичном сажетку карактеристика лека доступном на *UpToDate*-у (109), индикације за примену алопуринола су терапија гихта, превенција рекуретне нефрокалкулосе, лечење хиперурикемије код синдрома туморне лизе, односно није индикован за лечење

асимптоматске хиперурикемије. Мета анализа показала је да лечење асимптоматске хиперурикемије инхибиторима ксантин-оксидазе успорава прогресију бубрежне слабости и смањује крвни притисак (123). Студија на пацијентима на хроничном програму ПД је такође показала и да успорава опадање резидуалне бубрежне функције. (124) Ипак, нежељена дејства укључујући осип, леукопенију, тромбоцитопенију и дијареју су пријављени код 3-5% пацијената. Осим тога, синдром хиперсензитивности на алопуринол за који присуство бубрежне слабости представља додатни фактор ризика, резултира смртним исходом у чак 25% случајева. (125) У нашој студији, код пацијената који нису имали индикацију према сажетку карактеристика лека, са вредностима мокраћне киселине у реферетном опсегу, примена инхибитора ксантин-оксидазе означена је као одсуство јасне индикације, али не и ефикасности обзиром да је циљани ефекат постигнут.

Према *beers* критеријумима, **нестероидне антиинфламаторне лекове** треба избегавати код старијих од 65 година због повећаног ризика од гастроинтестиналног (ГИТ) крварења (40). Њихова употреба код терминалне бубрежне слабости повезана је са повећаним ризиком од морталитета, како од последица ГИТ крварења, (126) тако и од кардиоваскуларних догађаја. (126,127) Овоме треба додати и њихову особину да често ступају у интеракције са другим лековима са некада озбиљним медицинским последицама. Код једног пацијента је регистрована истовремена примена кеторолака и ацетилсалицилне киселине (енг. acetylsalicylic acid, АСА), која је означена нивоом ризика Х са могућим озбиљним медицинским последицама. (107) Студије показују да је истовремена примена НСАИЛ заједно са ниским дозама АСА повезана са повећаним ризиком од крварења, али и са повећаним ризиком од кардиоваскуларних догађаја. (128) Ова интеракција је резултат реверзибилне инхибиције СОХ-1 рецептора на тромбоцитима од стране НСАИЛ. Инхибиција компетицијом која настаје након примене НСАИЛ спречава дејство АСА који иреверзибилно инактивира СОХ-1 рецепторе чиме остварује своје ефекат односно спречава агрегацију тромбоцита. Ефекат ове интеракције зависи од интервала узимања лека и дозе, као и потенцијала НСАИЛ за везивање за СОХ-1 рецепторе. Студија у којој је истражен утицај интервала између примене ацетилсалицилне киселине и нестероидних антиинфламаторних лекова на пацијенте са повећаним ризиком од венског тромбоемболизма који захтевају аналгезију и тромбопрофилактику показала је да повећање интервала и коришћење слабих инхибитора овог ензима може смањити ризик од ове интеракције. (129) Ипак, и појединачна примена НСАИЛ може довести до ове интеракције. (128) Кеторолак, као релативно селективни СОХ-1 инхибитор, се посебно мора избегавати у овој комбинацији (130). Осим ове интеракције, идентификоване су још 2 значајне интеракције са нивоом ризика Д. Мета-анализа је показала да примена селективних инхибитора преузимања серотонина у комбинацији са НСАИЛ може значајно повећати ризик од крварења, (131) ова интеракција настаје због инхибиције преузимања серотонина од стране тромбоцита, што последично смањује њихову способност агрегације која је већ смањена због инхибиције СОХ-1 (132). Употреба нових директних оралних антикоагуланса (НОАК) којима припада аликсабан, такође је повезан са већом стопом крварења механизмима веома сличним горе поменутих. Ово се посебно може манифестовати код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу обзиром да се 80% аликсабана излучује бубрегом. Појави гастроинтестиналног крварења код примене НСАИЛ на првом месту доприноси и инхибиција синтезе простагладина чиме се ремети гастрична мукозна баријера. (133) Напослетку, мада мањег степена ризика али такође са могућим озбиљним последицама је и употреба хинолона у комбинацији са НСАИЛ који

могу потенцирати њихов проконвулзивни ефекат, посебно код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу. (107) Студија из Пољске показује да 4,5% пацијената на перитонеумској дијализи свакодневно узима НСАИЛ, најчешће због коштано-зглобних болова и главобоље, а скоро половина одлуку о томе доносе без консултације са лекаром или фармацеутом (134). У нашој студији свега 2.7% пацијената је пријавило или је имало у својим медицинским извештајима податак о коришћењу НСАИЛ, што значи да је велики број остао изостављен, те је укупан МАИ скор у одређеном степену вероватно потцењен.

Употреба **бензодиазепина** (БДЗ) код старијих од 65 година повезан је са широким спектром нежељених дејстава, укључујући летаргију, конфузност, повећан ризик од падова и прелома. Дуготрајна употреба повезана је са апстиненцијалном кризом, која код веће зависности може изазвати и синдром делиријум тременс, као и конвузију па чак и смрт. Новије студије су употребу ових лекова повезале и са бржим когнитивним опадањем (135), која је у популацији пацијената на перитонеумској дијализи често и повезано са чешћим неуспехом технике (136). Студија из Минесоте показала је да је ризик од средње до тешке деменције у овој популацији 2,5 пута већи него у општој популацији и да је присутна код 60% пацијената. (137) Поред претходно наведених података, неопходно је узети у обзир и да је просечна старост наших испитаника нешто већа у односу на њихову (57 у односу на 60), као и да је старост била значајан предиктор овог феномена. Према *beers* критеријумима, ови лекови се могу употребити код конвулзија, поремећаја понашања у рем спавању, у алкохолној апстиненцијалној кризи, озбиљном генерализованом анксиозном поремећају, и за периоперативну анестезију. (40) Упркос овако уском спектру индикација за које се примена бензодиазепина код старих сматра бенефицијалном, студија из Швајцарске је показала да сваки 5 пацијент у примарној заштити има прописан бар један лек из ове групе, (138) што је у складу са нашим налазима. У нашој студији су лекови из ове групе били прописани чак 24 пута без јасне индикације, а у 17 случајева лек је требало избегавати према *beers* критеријумима. (40) Клоназепам припада фамилији бензодиазепена али се примарно користи као антиепилептик, због чега смо га сврстали у ту групу, ипак као и код други БДЗ, треба га избегавати код старијих од 65 година. (40) Осим овога, обзиром да припадају истој групи лекова не чуди чињеница да је истовремена примена клоназепам са другим БДЗ, означена као интеракција нивоа Д са ризиком од озбиљних медицинских последица у контексту повећаног ризика од испољавања токсичних дејстава лека. (107)

Као што је већ поменуто у уводу, минерална болест костију је честа појава код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу, због чега је велика употреба **лекова који регулишу ниво ПТХ, Са и Р**. Последњи КДИГО водич саветује одржавање нивоа ПТХ између 130-600pg/ml (139), а вредност испод 100 pg/ml повезана је са лошијим исходом. (140) У случају једног испитаника имали смо истовремену примену два антагониста витамина Д, што се сматра дупликацијом терапије и контраиндиковано је, те је ризик од испољавања нежељених дејстава лекова код такве употребе већи од потенцијалног бенефита. Осим овога, обзиром да је перикалцитол био уведен као други лек, означили смо га и као одсуство индикације. Мада прозвођачи нису изричито забранили истовремену употребу аналога витамина Д са паралелним препаратима, постоји значајан ризик од интоксикације приликом овакве употребе. (107) Код пацијента који је имао благу хипокалцијемiju (Са 2.13 mmol/l, доња граница референтних вредности у нашој лабораторији је 2.15 mmol/l), а који је у терапији имао синакалцет, нисмо означили

примену лека као контраиндиковано, иако је према званичном сажетку карактеристика лека доступном на *Uptodate*-у контраиндикована примена овог лека уколико су вредности ниже од референтних. Разлог за ово је што званични КДИГО водич из 2017. године (141) не саветује обуставу терапије код благе, асимптоматске, хипокалцијемije, а велика европска студија на пацијентима на хемодијализи је показала да је хипокалцијемija честа (код чак 2/3 пацијената), транзитрна и да не доводи до веће стопе кардиоваскуларних догађаја и смрти.(142)

Примена **везивача фосфата на бази алуминијума** у терминалном стадијуму бубрежне слабости може довести до акумулације алуминијума због немогућности излучивања урином и појаве токсичности (143) која се може манифестовати анемијом, болешћу костију и неуротоксичношћу. (144,145) Повећана серумска концентрација алуминијума може потицати и од контаминације дијализата. Канадска студија показала је да пацијенти на перитонеумској дијализи са очуваном резидуалном функцијом имају ниже концентрације алуминијума али, парадоксално, и да уколико је већи клиренс креатинина, због веће експозиције дијализној течности, може доћи до веће акумулације. (145) Ипак, одређени аутори сматрају да су везивачи фосфора на бази алуминијума ефикасни и безбедни, обзиром да данас постоје бројни механизми да се избегне контаминација дијализата и пијаће воде алуминијумом, за које се сматра да су били главни извори алуминијума у прошлости. (146) Упркос свему наведеном, њихова примена није препоручена КДИГО водичем из 2017. сем у посебним ситуацијама, и то у трајању до 4 недеље код рефракторних облика хиперфосфатемije и појаве нежељених дејстава приликом примене других везивача фосфора. (141) Обзиром да смо посматрали хроничну терапију, у нашој студији примена везивача фосфора на бази алуминијума означена је као одсуство ефикасности и индикације. Ипак одсуство могућности за примену ових лекова, као и других некалцијумских везивача фосфора, севеламера и лантанума, довела је до примене калцијумских везивача у већим дозама од препоручених. КДИГО водич препоручује да максималне дневне дозе калцијумских везивача фосфора не прелазе 1500мг елементарног калцијума (139) што је еквивалентно 3750мг калцијум карбоната, због чега смо у нашој студији као горњу границу ставили на 4 грама калцијум карбоната дневно. Веће дозе могу довести до депоновања калцијума у меким ткивима, као и гастроинтестиналних тегоба. Треба назначити да у нашој земљи нису широко доступни други везивачи фосфора, као и да се доста конзумирају млечни производи и процесуирано месо који су главни извори фосфора (147) што објашњава високу стопу идентификованих прекорачење препоручене дозе у овој групи лекова. Калцијум-карбонат такође ступала у интеракције са бројним лекова смањујући њихову ефикасност услед алкализације желудачне киселине и смањења апсорпције других лекова, а алкализацијом урина може утицати и на убрзање односно смањење излучивања лекова који се елиминишу овим путем. Ово се посебно односи на бифосфонате, флуорохинолоне, тетрациклине, тироидне хормоне, инхибиторе протонске пумпе, суплементе гвожђа и антихипертензиве. (148) У нашој популацији 3 најчешће интеракције нивоа Д биле су примена овог лека са препаратима гвожђа, хормонима штитасте жлезде и фосиноприлом. Примена гвожђе-фумарата са овим леком, означена је ризиком нивоа Д према Лексикомпу због сличности у фармаколошким карактеристикама овог лека и гвожђе-сулфата чију апсорпцију калцијум-карбонат смањује за 15%.(107) Интересантно је да нису сви препарати гвожђа погођени овом интеракцијом, швајцарска студија је показала да гвожђе (III)-хидроксид полималтазни комплекс не интерагује са овим леком (149), а обзиром да је регистрован у

нашој земљи представља могућу алтернативу. Фосиноприл, представља једини лек из групе инхибитора ацетил-холин естеразе који ступа у интеракције нивоа Д са калцијум-карбонатом, мада медицински значај ове интеракције није утврђен, (107) ипак треба размотрити алтернативе. Примена калцијум-карбоната са левотироксином смањује концентрацију слободног лека у крви и доводи до виших нивоа тиреотропних хормона, односно доводи до тога да је потребно применити већу дозу лека да би се постигла жељена концентрација. (150) Систематски преглед радова о истовременој примени левотироксина и везивача фосфора код пацијената на дијализи показао је да сви везивачи фосфора, посебно лантанум, повећавају нивое тиреотропних хормона. Међутим, чини се да калцијум-ацетат нема значајан утицај на нивое лека. Имајући у виду да се левотироксин обично узима пола сата пре доручка, треба размотрити примену везивача фосфора за време других оброка. (151)

Повишене вредности калијума (К) због немогућности елиминације урином су честа појава код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу због немогућности стварања урина, посебно у околностима када је потребно корисити лекове чији ефекат може утицати на повећање нивоа К, као што су бета-блокатори, АЦЕ инхибитори/АРБ итд. Ипак процене су да једна трећина пацијената на перитонеумској дијализи има снижен ниво К што носи повећан ризик од кардиоваскуларних догађаја. Етиологија је мултифакторијална и укључује лошу нутрицију, медијацију и губитке преко дијализата, а може бити и последица сниженог нивоа серумског магнезијума. (92) У ретким случајевима постоје повишене вредности К, због чега се у терапију могу увести **јоноизмењивачке смоле које везују калијум** из црева и тиме ефикасно снижавају његов ниво (152,153). Према информацијама о лековима доступним на *Uptodate* платформи, примена калцијум-полистирен-сулфоната је контраиндикована у стањима са повећаним ризиком од хиперкалцијемije, међу којима је терцијарни хиперпаратиреодизам који је имао једини наш испитаник који је користио овај лек. (109) Јапанска студија на пре-дијализним пацијентима (хронична бубрежна слабост стадијума IV-V) показала је да калцијум-полистирен сулфонат ефикасно смањује ниво К, а да не утиче у значајној мери на ниво Са и Mg, као и да снижава ниво паратхормона. (154) Ипак потребне су даље студије које би утврдиле ефикасност и безбедност примене овог лека код дијализних пацијената. Примена овог лека заједно са Гасталом[®] који представља комбинацију алуминију-хидроксида и магнезијум-карбоната, означено је као интеракција нивоа Д, са ризиком настанка цревне опструкције. (107)

Дијабетесна нефропатија представља један од најчешћих узрока терминалне бубрежне слабости, због чега не изненађује чињеница да је примена лекова који снижавају ниво шећера у крви у овој популацији веома честа. Бројне студије доказују ефикасност примене **инхибитора** натријум-глукозног котранспортера типа 2 - СГЛТ2 (енг. sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor) у превенцији прогресије бубрежне слабости и смањењу ризика од кардиоваскуларних догађаја. (155–159) Велика рандомизована студија примене дапаглифлозина код хроничне бубрежне слабости (160) показала је да СГЛТ2 смањују ризик од погоршања бубрежне функције за 47% и појаву терминалне бубрежне слабости за 36%, као и ризик од морталитета за 31%. Оно што је посебно битно назначити је да ово није ограничено само на пацијенте са дијабетесом и да нежељене реакције која обично прате примену оралних хипогликемика попут кетоацидозе, хипогликемије, акутног бубрежног оштећења и других нису регистроване у већем степену него код пацијената са

нормалном бубрежном функцијом. Пацијенти на хроничној терапији перитонеумским дијализама најчешће употребљавају дијализате базирани на глукози, што због продуженог излагања мезотелијалних ћелија перитонеума глукози и њеним производима узрокује оштећење и губитак ових ћелија. Ово за последицу има губитак интегритета и хемостазе перитонеума са последичном фиброзом, што води смањењу ултрафилтрационе способности као и прекиду перитонеумске дијализе. Студија на мишевима из Кине показује да примена СГЛТ2 инхибитора смањује ниво шећера у мезотелијалним ћелијама што би могло имати позитиван ефекат на превенцију појаве фиброзе. (161) Иако постоје бројне назнаке да би Емпаглифлозин, као и други СГЛТ2 инхибитори, могао бити коришћен у будућности за регулацију шећера код пацијената на перитонеумској дијализи, његова примена и ефикасност у овој популацији није испитана и контраиндикована је према званичном сажетку карактеристика лека (109) те је у нашој студији означен као одсуство индикације и ефикасности. Обзиром да HbA1C није узиман у редовним месечним анализама, код пацијената који су имали дугодолујући инсулин, а гликемију наше изнад препоручених 7,8 mmol/l (162), означили смо као потенцијално субдозирани. Битно је нагласити да постоји могућност да анализе нису рађене наше и да је заправо гликорегулација добра. Иако се метаболити глимпериде излучују урином и неопходна је редукција дозе услед теденције акумулације и ризика од хипогликемије, (162) идентификовали смо један пример субдозираниости, односно доза је била мања од 1 mg дневно. Студије су показале да се ефективне дозе овог лека креће у распону од 1 до 8mg дневно, (163) односно дозе која је препоручена као минимална за инцијацију од стране приручника је 1 mg дневно. (108)

Триметазидин припада групи **антиангинозних лекова** и у употреби је последњих 40 година. Инхибирајући 3-кетоацил коензим А тиолазу у митохондријама спречава оксидацију масних киселина чиме стимулише оксидацију глукозе и смањује интрацелуларну ацидозу током исхемије. Не утиче на коронарни проток, артеријски притисак и нема инотропни ефеката, што га чини погодним за употребу са другим лековима у коронарној болести (164) која је честа у нашој испитиваној популацији. Мета-анализа показала је да његова примена пре коронарографије може смањити оксидативни стрес и тиме ризик од појаве контрастом-индуковане нефропатије. (165) Интересантан је и закључак мултицентричне европске студије која је обухватила пацијенте са оштећењем бубрежне функције до стадијума IV (ГФР 15-29 мл/мин), која је показала да смањена бубрежна функција доводи до повећања системског излагања триметазидину, обзиром да се он пре свега елиминише урином, али због широког терапијског опсега не доводи до повећане појаве нежељених дејства лекова, без обзира на бубрежну функцију и старост испитаника. (166) Осим тога, пољска студија на хемодијализним пацијентима, иако са релативно малим узорком, такође указује да значајно побољшава функцију леве коморе и смањује ниво параметара оксидативног стреса, а није било ни регистрованих нежељених дејстава. (167) Ипак његова примена код тешке бубрежне слабости, укључујући и дијализу, према званичном сажетку карактеристика лека је и даље контраиндикована. (109)

Дислипида није ретка појава код пацијената са хроничном бубрежном слабошћу. (168) Студија из региона показује да нивои холестерола не варирају значајно између различитих стадијума бубрежне слабости, док ниво триглицерида линеарно расте и достиже врхунац у четвртном стадијуму. (169) Мета-анализа је показала да снижавање

нивоа триглицерида смањује стопу кардиоваскуларних догађаја. (170) Употреба **фибрата** код пацијената са благом до умерено смањеном бубрежном функцијом такође доводи до боље контроле нивоа липида и смањења кардиоваскуларног ризика. Поред тога, доводи и до смањења албуминурије (171), а тајванска студија показује да би могао имати чак и протективни ефекат на бубрежну функцију и одложити започињање дијализе. (172) Ефекат снижења нивоа липида и оксидативни стрес перзистира и код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу, али њихова ефикасност у смањењу инциденције кардиоваскуларних догађаја и морталитета није доказана како у старијој (173), тако и у млађој популацији пацијената (174). Фибрати се у највећој мери излучују урином, док се слабо дијализирају, што може довести до токсичне акумулације лека (109), те је и повећан ризик од појаве рабдомиолизе, посебно уколико се користи заједно са статинима (175). Њихова употреба је контраиндикована у овој популацији према сажетку карактеристика лека. (109) Када је у питању лечење дислипидемије статинима у овој популацији, резултати указују да значајно смањују морталитет од свих узрока, али и да због свог антиинфламаторног дејства смањују ризик од карцинома. Ипак њихова ефикасност у спречавању кардиоваскуларних болести није доказана. (176) Искључујући аторвастатин који се елиминира преко урина до 1%, за остале статине неопходна је корекција дозе према бубрежној функцији. Ова студија је такође показала и да су липофилни статини (симвастатин, правастатин) нешто ефикаснији у смањењу морталитета. (177) У нашој студији, примена росувастатина у дозама већим од 10 mg, односно у дозама већим од препоручених у приручнику за дозирање, (108) означено је као потенцијално неадекватна доза. Значајно је напоменути да се ова група лекова метаболише углавном преко CYP3A4, због чега треба водити рачуна приликом примене лекова који се такође метаболишу преко овог ензима, као што су често примењивани дихидропиридински блокатори калицијумових канала (амлодипин, лерканидипин, нифедипин...). (178) Конзумирање грејпфрута може значајно утицати на концентracије ових лекова у крви, о чему ће бити више речи касније, због чега је изостанак информације да се конзумација ове намернице избегава током примене ових лекова означено као потенцијала неодговарајуће прописивање у категорији дирекције. (179)

Примена **стимулатора еритропоезе** (енг. erythropoietin stimulating agent, ESA) је честа код пацијената на перитонеумској дијализи због анемије чији је механизам настанка објашњен у уводу. Поред смањења потребе за трансфузијама, њихова употреба повезана је и са смањеним ризиком од деменције. (180) Процене су да примену ових лекова захтева и до 90% пацијената на дијализи, (181) у нашој студији је у тренутку интервјуа лекове из ове групе имало је упола мањи број пацијената, што је вероватно последица привремене обуставе због добро регулисане анемије (просечна вредност хемоглобина била је 104), а могуће у одређеном степену и последица ненамерног изостанка уношења у медицински извештај. Код 5 пацијената њихова примена је означена као одсуство индикације, обзиром да су вредности хемоглобина биле више од 11g/dl, како је препоручено према сажетку карактеристика лека. (109) Насупрот томе, КДИГО водич из 2012. саветује прекид примене ESA уколико су вредности хемоглобина изнад 11,5g/dl. (182) Раније студије указују да висока циљана вредност хемоглобина, посебно изнад 13g/dl, може повећати ризик од кардиоваскуларних догађаја и смрти услед повећане вискозности крви. (183) Примена ESA до вредности хемоглобина од 11g/dl није повезана са повећаним ризиком од свих типова инфаркта, што оставља распон 11-13g/dl зоном у којој бенефит примене лека постепено губи примат у односу на ризик. (184) Обзиром да вредности код наших пацијената нису прелазиле 13g/dl, када је ризик већи од могућег бенефита, одлучили смо се да не означимо

ово као одсуство ефективности. Треба назначити и да постоји могућност да је примена лека ипак била заустављена када је вредност хемоглобина прешла циљану границу, али је ненамерно изостављено помињање у медицинском извештају.

Примена **бета блокатора** означена је као одсуство индикације код једног пацијента обзиром да није имао ни један од коморбидитета (укључујући и *off-label* употребу) за чије лечење се лек користи према информацијама о лековима доступним на *UptoDate*-у. (109) Додатно, селективни блокатор β 1-адренергичких рецептора метопролол-своје дејство може остварити тек при дозама од 100мг/дневно (185), а обзиром да приручник не саветује корекцију дозе према бубрежној функцији (108), ниже дозе означене су као потенцијално неадекватне. Примена бисопролола у подељеним дневним дозама уместо у појединачној дози како препоручује произвођач (186), означено је као непрактична дирекција. Напослетку, према званичном сажетку карактеристика лека, са изузетком индикације анксиозности, најнижа ефективна доза овог лека је 50мг дневно. (109) У једном случају ординирана доза је била 25мг, коју смо означили као субдозираност.

Према *beers* критеријумима, лекови који делују преко алфа1 рецептора, **алфа1-блокатора** (алфа-адренергичких антагониста) и централних **алфа1-адренергичких агониста**, код пацијената старијих од 65 година треба избегавати. (40) Због свог релаксирајућег ефекта на глатке мишиће крвних судова и простате, употреба алфа-адренергичких антагониста нашла је примену у лечењу артеријске хипертензије и бенигне хиперплазије простате. Систематски преглед примене алфа-адренергичких антагониста код старијих од 65 година чији је циљ био да прати повезаност њихове примене са већим ризиком од падова, ортостатске хипотензије, еректилне дисфункције и деменције, показао је да су резултати различитих студија као и мета-анализа међусобно конфликтни и да имају бројне методолошке проблеме те да се не може са сигурношћу тврдити да су ризици од ових нежељених дејстава већи него код примене алтернативних лекова. (187) Њихова примена код пацијената са хроничном бубрежном слабошћу показала је да смањују инциденцију кардиоваскуларних догађаја и смрти али и да доводе до брже прогресије бубрежне слабости. Смањујући системски васкуларни отпор смањује се накнадни отпор срца и успорава прогресија срчане слабости. (188) Будући да је смањење еластичности крвних судова честа појава код хроничне бубрежне слабости (189) постоји додатан ризик од настанка хипоперфузије бубрега услед наглог пада крвног притиска. Последица тога може бити додатно погоршање бубрежне функције (188) што код пацијената са очуваном резидуалном функцијом може бити од великог значаја као што је већ објашњено у уводу. Ипак новија јапанска студија примене алфа блокатора код пацијената на хемодијализи није доказала већу инциденцију падова и прелома и показала да у високо ризичним групама може смањити морталитет од свих узрока. (190) Да примена лекова који делују преко алфа1 рецептора код старијих од 65 година који започињу хемодијализу није фактор ризика за морталитет потврдила је и америчка студија. (42) Обзиром да се моксонидин елиминише урином (191) и да је код бубрежне слабости неопходно редуковати дозу, код два пацијената смо регистровали дозе веће од максималних препоручених. (108) Централни алфа-адренергички агонисти свој ефекат испољавају стимулацијом пресинаптичких рецептора лажним неуротрансмитерима што за последицију има инхибицију секреције катехоламина негативном повратном спрегом. (192) Њихова употреба код старих са терминалном бубрежном слабошћу повезана је са већом учесталошћу хоспитализација услед падова. (193) Додатно, примена препарата гвожђа заједно са метил-допом може

значајно смањити апсорпцију метил-допе за више од 50% (194), док примена ове групе лекова са бета блокаторима може довести до дисфункције синоатријалног чвора и појачати инхибирајући ефекат бета-блокатора на атриовентрикуларни чвор. Са друге стране, бета-блокатори могу потенцирати појаву такозваног „*rebound effect*“ код престанка примена лекова који делују преко алфа рецептора. (107)

Амјодарон је лек који се често користи за лечење коморских и преткоморских аритмија. Међутим постоји повећан ризик од токсичне акумулације и испољавања нежељених дејстава код старијих од 65 година. Ово је пре свега последица дугог полуживота лека уз нешто већу дистрибуцију код старих због већег процента масног ткива. (195) Према *beers* критеријума, осим када пацијента који имају срчану слабост или значајну хипертрофију леве коморе, препорука је да се амјодарон избегава код старијих од 65 година као примарна терапија за атријалну фибрилацију. (40) Због инхибиције цитохрома П450, амјодарон ступа у броје интеракције са лековима који делују преко овог ензима као што су варфарин, дигоксин, бензодиазепини, статинин, нестероидни антиинфламаторни лекови. Његова употреба са варфарином може повећати ризик од крварења, а употреба заједно са бета-блокаторима и блокаторима калцијумових канала може узроковати брадиаритмију. (195) Једина интеракција нивоа Д идентификована у нашој популацији је са клозапином. Као што смо навели у табели интеракција, амјодарон може потенцирати ефекат клозапина на QT интервал и повећати његову серумску концентрацију. (107)

Још један случај где смо примену лекова означили као контраиндиковану због конкомитантне терапије је примена **лерканидипина** са антивирусним лековима, **дарунавиром и ритонавиром**, који се користе у лечењу хепатитиса. Иако је Лексикомп® ову интеракцију означио као контраиндиковану, саме клиничке последице су мање озбиљне и последица су повећања концентрације лерканидипина услед инхибиције СYP3A4 те се правилним редуковањем дозе могу избећи озбиљне нежељене реакције попут хипотензије (107). Ипак ова интеракција је могла лако да се избегне применом других блокатора калцијумских канала, нпр. амлодипина, чији ризик од интеракције са овим антивирусним лековима значајно мањи. (196)

Наиме, (за разлику од Авадове студије (44)) у медицинским извештајима наших испитаника одсутне су биле информације у погледу лек-храна интеракција односно правилног узимања лека са храном. Ово је посебно важно код пацијената који користе антилипемике и лекове за кардиоваскуларне болести на чију фармакокинетику грејпфрута може значајно утицати преко СYP P450 3A4. (197) Цитохром P450 3A4 се налази у ентероцитима и хепатоцитима што значи да лекови примењени *per os* се метаболишу два пута пре него што уђу у системску циркулацију. Фуранокумарин присутан у грејпфруту у интеракцији са СYP 3A4 ствара реактивне метаболите који се ковалентно везују за место активације ензима, узрокујући тиме иререверзибилну деактивацију. Инхибиторни ефекат у танком цреву трајаће све док се не синтетишу нови ензими. (197) Ефекат грејпфрута на концентрацију лекова регистрован је само код оралне ко-примене лекова, што говори у прилог томе да се фумарокумарин слабо апсорбује и да не постиже довољну концентрацију у хепатоцитима како би испољио ефекат. Осим тога, грејпфрут инхибира пумпе за избацивање лекова П-гликопротеин у ентероцитима што додатно помаже апсорпцији лекова. Односно интеракција се може избећи уколико је размак употребе лека

и грејпфрута већи од 10 до 12 часова. (178) Блокатори калцијумових канала, посебно деривати дихидропиридина, као што су нифедипин, амлодипин, фелодипин и пре свега ларканидипин се метаболишу преко овог ензима. (178) Осим блокатора калцијумових канала, често коришћени лекови у нашој популацији за регулацију нивоа холестерола, инхибитори хидроксиметил-глутарил-коензим А редуктазе, такође се метаболишу преко цитохрома (CYP) 3A4, што може довести до појачања њиховог ефекта али и ризика од нежељених реакција. Примена сока од грејпфрута у великим количинама заједно са симвастатином може довести до пораста серумске концентрације до чак 9 пута (179) али она у великој мери зависи и од других фактора попут унете количине као и генетских и других фактора средине. Британска студија која је испитивала примену аторвастатина уз сок од грејпфрута у уобичајним количинама конзумације (300мл дневно), није показала значајно повећан ризик од рабдомиолизе и оштећења јетре код здравих појединаца. (198) Фармакокинетске студије су показале да нема теденцију акумулације код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу као и да је ниво лека сличан оном код здравих појединаца (199), осим тога грејпфрут није део националне кухиње испитиване популације, те је нејасно у којој мери је клинички значајно одсуство информација о могућим ризицима упоредне примене грејпфрута и статина. Напоследку, правастатин, росувастатин и флувастатин нису погођени овом интеракцијом. (197)

Као диуретик који штеди калијум, спиронолактон у комбинацији са калијум-хлоридом прави интеракцију нивоа Д, са ризиком настанка озбиљних медицинских последица. Осим ове интеракције и примена са АЦЕ инхибитора/АРБ, иако интеракција нивоа Ц, такође као и у претходно поменутој интеракције може изазвати хиперкалемију (107) и последичан поремећај срчаног ритма и смрт. Обзиром да пацијенти са терминалном бубрежном слабошћу показују склоност ка хиперкалемији, примена спиронолактона захтева строг мониторинг, (109) те је и према МАИ упуству означен као „присуство интеракције са болешћу“. (35) Ипак, мета-анализа је показала да примена спиронолактона код пацијената на дијализи може смањити морталитет и инциденцију кардио-цереброваскуларних догађаја без повећања инциденције тешких хиперкалемија. (200) Треба узети у обзир и чињеницу да је 1/3 пацијената на перитонеумској дијализи погођена хипокалијемизмом и да студије показују да је спиронолактон ефикасан у терапији хипокалемије код пацијената на перитонеумској дијализи. Осим што блокира губитак калијума преко дисталних тубула, такође блокира и губитак преко гастроинтестиналног тракта, али и губитак преко знојних жлезда и коже. Такође, смањује крвни притисак и повећава преживљавање. (92) Обзиром да безбедност примене дозе веће од 50мг дневно код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу није испитана, односно да произвођач није дао упутство за примену у овој популацији, (109) примену доза већих од 50мг дневно означили смо као потенцијално неадекватну.

Аминофилин представља лек који се користи пре свега код егзерцербације симптома и реверзибилне опструкције плућа у стањима као што је астма и друге хроничне плућне болести. (201) Новије студије указују да би могао имати улогу у превенцији акутног оштећења бубрега након кардиохируршких интервенција (202) и примене контраста (203). Елиминише се доминантно хепатичним путем и није потребна редукција дозе код терминалне бубрежне слабости, али се код старијих од 60 година због смањеног клиренса лекова и већег ризика од испољавања нежељених реакција не саветује примена доза већих од 500мг дневно (осим уколико серумска концентрација није задовољавајућа).

(204) Канадска студија на старима показала је да је примена ципрофлоксацина заједно са теофилином повезана са повећањем серумске концентрације за скоро два пута због инхибиторног дејства ципрофлоксацина на цитохром П450 преко кога се он метаболише. (205) Лексикомп® је ову интеракцију означио ризиком нивоа Д са озбиљним медицинским последицама (107). Високе дозе овог лека могу изазвати поремећаје срчаног ритма и конвулзију. (201)

Поред деменције, чију високу учесталост у овој популацији сам већ навео, и друге психијатријске болести су честе код пацијента са терминалном бубрежном слабошћу на хроничној терапији перитонеумским дијализама. Међу њима, најчешће се јавља депресија, која погађа отприлике једну шестину појединаца, а затим анксиозност, која погађа нешто мањи део. Значајно је да је корејска студија (206) открила да 28,3% пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом на терапији хроничном перитонеумском дијализом имало најмање једну психијатријску дијагнозу, што указује на значајан диспарат у поређењу са 7,6% пријављених у нашој студији. Аутори поменуте студије сугеришу да инциденција психијатријских болести може бити нешто нижа међу пацијентима који се подвргавају ПД у поређењу са ХД, и, слично нашој популацији, пацијенти у обе кохорте оклевају да пријаве психијатријске проблеме. Сходно томе, стварна преваленција психијатријских поремећаја у нашој популацији је вероватно потцењена, што је можда утицало на индекс прикладности лекова. МАИ скор, који класификује употребу бензодиазепина као неоправдану у одсуству јасних индикација, могао би бити прецењен због овога. Осим овога, могуће је да је дошло до изостанка анализе одређених лекова, посебно у погледу интеракција, обзиром да антипсихотици (207) и антидепресиви (208) често супају у интеракције са другим лековима. Ипак наша популација је имала нешто већу стопу употребе антипсихотика (2,1% у односу на 0,6%), што сугерише да је највероватније изостала пријава лакших депресивно/анксиозних поремећаја што иде у прилог горе наведеном. Значајне интеракције регистроване у овој групи лекова са могућим озбиљним медицинским последицама биле су:

- Ламотригин-валпроат: Валпроат може повећати штетне/токсичне ефекте ламотригина и серумску концентрацију;
- Метадон-тразодон: Опиоидни агонисти могу бити потенцирани ЦНС депресорима;
- Халоперидол-хлорпромазин: Хлорпромазин може потенцирати ефекат продужења QT интервала халоперидола; (107)

Треба истаћи и интеракцију нивоа Ц, са могућим озбиљним медицинским последицама између клопидогрела и пантопразола коју смо детектовали. (107) Мета-анализа студија истовремене примене клопидогрела и инхибитора протонске пумпе, показала је повећан ризик од нефаталних кардиоваскуларних догађаја, али није утицала на морталитет. (209) Рандомизована студија на здравим волонтерима показује да употреба инхибитора протонске пумпе нема значајан ефекат на време агрегације тромбоцита, док је интеракција деклансопразола и лансопразола са клопидогрелом минимална, ако уопште и постоји. (210) Иако у нашој популацији није детектована истовремена примена есомеппразола и омеппразола са клопидогрелом, вреди напоменути да је њихова комбинована употреба према званичним сажецима карактеристика лекова означена као контраиндикувана. (204)

Код двоје пацијената старијих од 65 година регистрована је употреба метоклопрамида, који се налази на *Beers* листи лекова које треба избегавати у овој популацији. (40)

Мада је наша студија обухватила специфичну популацију пацијената који су на хроничном програму замене бубрежне функције перитонеумском дијализом, наша студија детектовала је сличне факторе који утичу на потенцијално неодговарајуће прописивање лекова као и студије на другим популацијама. Слично нашој студији, бројне студије су показале да велики **број прописаних лекова** представља најзначајнији предиктор ПИП-а (8,211–213). Он је такође и значајан фактор ризика за испољавање нежељених дејства лекова. (214) Осим овога, велики број прописаних лекова носи и повећан ризик од потенцијалних лек-лек интеракција, вероватно као последицу укључивања великог броја специјалиста у лечење пацијента без адекватне међусобне сарадње. (214) Са друге стране број **коморбидитета** и повећана телесна тежина су фактори који промовишу употребу већег броја лекова, (10,215) што за последицу може имати и већу појаву ПИП-а. Ипак треба назначити да је наша студија открила да је већи број коморбидитета био независно повезан са већим МАИ скором слично неким ранијим студијама. (8,216)

Студија Слатера и сарадника показала је и статистички значајну повезаност између гојазности и полифармације. (10). Ова веза је такође потврђена и у студији Рикерта и сарадника. (215) Слично овим студијама, у нашој студији пронашли смо позитивну корелацију између повећане **телесне тежине** и броја прописаних лекова али је она такође била и независни предиктор индекса адекватности медијације. Ови резултати су очекивани обзиром на то да је гојазност један од најважнијих фактора ризика за настанак бројних коморбидитета што опет води ка повећаној употреби лекова. Процењује се да је једна трећина светске популације гојазна, а да ће број гојазних особа и даље расти у будућности. (217) Ипак треба назначити да у нашој студији нисмо користили суву телесну тежину већ телесну тежину измерену на последњој контроли. Хиперволемија није редак налаз код пацијената на перитонеумској дијализи. Велика европска студија је показала да је сваки четврти пацијент хиперволемичан. (218) Хиперволемија доприноси већој измереној килажи, а може бити и узрок отежане контроле артеријског притиска због чега је потребно увести више антихипертензивних лекова што представља додатан ризик за већи МАИ скор.

Наша студија није показала везу између **старости** и ПИП-а, што се може објаснити и разликом у просечној старости наше и популације МоПИМ студије (211) чија просечна старост је била 84,1 годину (док је наша била 60,4 године), као и коришћењем другог алата за откривање ПИП-а. Студија из Хонг Конга која је користила *Beers* критеријуме потврђује ове закључке, у њиховој студији пацијенти старости између 65 и 69 година били су у највећем ризику да имају бар 1 неодговарајуће прописан лек. (219) Треба нагласити да либанска студија на пацијентима са одмаклом бубрежном слабошћу такође није нашла повезаност између старости и веће инциденције ПИП-а. (213) Осим овога, у нашој студији старост је била негативни предиктор броја прописаних лекова док је у Слатеровој студији старост била значајан ризик за полифармацију, (10) ово може објаснити већу учесталост ПИП-а у односу на нашу студију. Велика америчка студија је дошла до закључка да је старост негативно повезана са ПИП-ом али је потврдила позитивну повезаност са полифармацијом. (220) Систематски преглед код пацијената на хроничном програму

перитонеумским дијализама показује да је код млађих пацијента лошије комплијанса код спровођења адекватног броја и времена трајања дијализа, као и спровођења прописане дијете. (221) Наша хипотеза је да би ово могло утицати на повећану употребу лекова како би се лечиле последице инсуфицијетне дијализе. Пример овога би била употреба већег броја антихипертензива у циљу лечења хипертензије која би заправо била последица хиперволемије, што делимично објашњава разлику у нашим резултатима у односу на раније студије које нису изучавале ову субпопулацију.

Наша студија није нашла везу између **пола** испитаника и потенцијално неодговарајућег прописивања лекова што је потврђено и у неким ранијим истраживањима. (213,222) Ипак, бројна истраживања су показала да женски пол представља фактор ризика за ПИП у популацији старијој од 65 година. (223–228) Овакви закључци су потврђени и у једној студији која је обухватила млађу популацију. (53) Једно од понуђених објашњења је било да је ПИП повезан са дистрибуцијом коморбидитета, односно да су хипертензија, дијабетес и психијатријски поремећаји чешћи код особа женског пола, као и већи број прописаних лекова. (228) Наша студија такође потврдила да је женски пол позитиван предиктор већег броја прописаних лекова али анализом карактеристика наше популације, утврдили смо да не постоје статистички значајне разлике у дистрибуцији поменута три коморбидитета међу половима у нашој популацији, што у одређеном степену може објаснити разлику у броју регистрованих ПИП лекова. Примена различитих алата за утврђивање адекватности терапије такође може бити разлог неслагања. У студији Авада и сарадника (44), примена *STOPP* и *FORTA* критеријума потврдила је да је пол статистички значајан предиктор. Са друге стране када су коришћени МАИ критеријуми, као у нашој студији, није доказана статистичка значајност. Обзиром да је наша студија показала да је старост негативно повезана са бројем прописаних лекова, дуговечност жена не може бити објашњење ове појаве. Напослетку, у једној студији је разлог примене већег броја лекова код жена објашњен и већом склоношћу особа женског пола да пријављују своје медицинске проблеме у односу на особе мушког пола. (229) Из овога се може претпоставити да су жене вероватно и истраживачима давале прецизније податке на интервју о коришћеним лековима, што је уз прецизније податке о индикацијама за коришћење истих односно присутним коморбидитетима утицало да МАИ скор не буде последично виши.

Велика шведска студија показала је да су особе нижег **степенa образовања**, посебно женског пола, изложене већем ризику од ПИП-а. (230) Студија Авада (44) и Мухамада (231) и њихових сарадника такође су потврдиле везу између нижег степена образовања и ПИП-а. Понуђено објашњење ове појаве је да су пацијенти са нижем степеном образовања имали тешкоће у успостављању добре комуникације са лекарима, као и у информисању о сопственом здравственом стању, што им је онемогућило и активно учешће у свом лечењу. Осим овога, истакнуто је да старији пацијенти са ниским степеном образовања чешће били непланирано хоспитализовани и то пре свега због немогућности да разумеју инструкције дате од стране здравствених радника. (231) У уводу смо већ рекли да је когнитивно опадање честа појава код пацијената на перитонеумској дијализи. (137) Она би могла имати сличан ефекат на разумевање здравствених инструкција као и низак степен едукације, што би могло објаснити због чега у нашој студији едукација није била значајан предиктор ПИП-а. Студија Томелајна и сарадника донекле потврђује наше закључке. У

њиховој студији ниво едукације није био значајан предиктор ПИП-а, док је лош функционални статус био. (232)

Већа стопа испољавања **нежељених дејстава** лекова код пацијената код којих је регистровано присуство ПИП лекова потврђена је у ранијим студијама. (6,233) Присуство **алергије** на лекове може утицати на избор терапије, али може довести и до одлагања третмана и примене субоптималне алтернативне терапије. (234) У нашој студији, присуство алергије на лекове као и ранија појава нежељених реакција на лекове нису биле статистички значајани фактори ризика за потенцијално неодговарајуће прописивање. У студији Балдонија и сарадника (229) нађена је статистички значајно већа учесталост ПИП-а код оних пацијената који су раније искусили нежељено дејство лекова, које је најчешће и било последица коришћења лекова који су означени као ПИП према *Beers* критеријума. Њихова студија је рађена на пацијентима који су били старији од 65 година, што може и бити разлог што смо ми имали мањи број пријављених ранијих НДЛ у односу на њих (45,5% у односу на 33,8% у нашој испитиваној популацији). (229) Наиме, систематском преглед који се бавио пријављивањем испољавања нежељених дејстава лекова од стране самих пацијента показује да су високообразовани и људи старије животне доби склонији пријављивању НДЛ у односу на остале групације. (235) У нашој студији просечна старост је била 60,4 година са релативно малим удеом високообразованих испитаника што може објаснити разлику у учесталости пријаве ранији нежељених реакција на лекове.

Резултати наше студије су слични студији Слатера и сарадника и показују негативну корелацију између **конзумације алкохола** и МАИ. (10) Њихова студија је показала да је учестала конзумација алкохола била повезана са мањим бројем прописаних лекова, што је последично смањило вероватноћу присуства потенцијалног неодговарајуће прописаних лекова. Још једна студија је потврдила овај закључак. (236) Шапер и сарадници (237) су објаснили ову појаву чињеницом да пацијенти који доживљавају своје здравствено стање као озбиљније су склонији да смање унос алкохола док је италијанска студија дошла до закључка да би овај феномен могао бити последица недовољног пријављивања здравствених проблема обзиром да они који доживљавају своје здравље као добро су и мање мотивисани да прекину са лошим навикама. (238) Закључак новозеландске студије да људи са субјективном перцепцијом бољег здравља имају мањи број ПИП лекова говори у прилог овој хипотези. (239) Анализа фактора повезаних са применом већег броја лекова у нашој студији није показала везу између употребе алкохола и већег броја прописаних лекова. Ово говори у прилог томе да би перцепција здравља у нашој популацији пре него употреба мањег броја лекова, могла имати ефекат на број ПИП лекова.

Наша студија није утврдила корелацију између **пушења** и повећаног МАИ скорa. Овај закључак је у складу са претходним студијама које су донеле сличан закључак. (232,236,239) У оквиру наше студије испитивали смо и повезаност између конзумирања кафе и повишеног МАИ скорa али нисмо нашли статистички значајну корелацију. У сличној студији на пацијентима који су били на хроничном програму лечења хемодијализама у нашој земљи (240) кафа је идентификована као значајан предиктор ПИПа. Ова веза је била објашњена чешћим појавама несанице услед конзумирања кофеина и потребом за додатним узимањем лекова. Једна од разлика у односу на нашу студију је

методологија у подели испитаника. У њиховој студији, учесници су били подељени на две групе - групу која конзумира кафу и групу која не конзумира кафу. Међутим, у нашој студији, група која конзумира кафу је додатно подељена на две подгрупе - оне који свакодневно конзумирају кафу и оне који повремено конзумирају кафу. Важно је напоменути да је процентуално број учесника који не конзумирају кафу сличан у обе студије. Најзначајнија разлика се односи на просечан број кафа које се пију у току једног дана. У поменутој студији, просечан број кафа дневно износио је 1,83, док је у нашој студији био нижи и износио 1,61. Осим овога, у њиховој студији су коришћени *START* критеријуми, што може утицати на број идентификованих ПИП-ова као што је био случај у Авадовој студији у погледу пола. (44)

Студија код пацијената на перитонејској дијализи је показала да нешто више од 40% пацијената има хипертензију резистентну на антихипертензивну терапију. (82) Наша студија је открила наизглед контрадикторан налаз: Док је присуство повишеног артеријског крвног притиска било повезано са вишим МАИ скором, истовремено изоловано нижи систолни артеријски притисак је имао исти ефекат без обзира да ли је пацијент и даље испуњавао критеријуме нерегулисаног односно повишеног крвног притиска. Присуство дијагнозе хипертензије као фактор ризика за ПИП потврдила је и Румунска студија, која слично нашој није нашла везу између женског пола и старости и веће учесталости ПИП-а. (241) Ипак у нашој студији је постојао значајно већи проценат пацијената са дијагнозом хипертензије у поређењу са њиховом студијом. Осим овога, у нашој студији смо због великог броја пацијената са дијагнозом хипертензије одлучили да анализирамо да ли је неадекватно регулисана артеријска тензија на редовној месечној контроли фактор ризика за ПИП. Наши резултати потврђују да је неадекватно регулисан притисак фактор ризика за употребу већег броја лекова као што је показано и у ранијим студијама. (242) Отуда не изненађује наш закључак да је нерегулисан крвни притисак значајан фактор и у предикцији појаве ПИП-а. Као што је већ поменуто, према *Beers* критеријумима (40), алфа-блокери и централни алфа агонисти су лекови чију примену треба избегавати код старијих од 65 година. Ови лекови имају потентније дејство на смањење систолног крвног притиска него на дијастолни притисак (243,244), а ова разлика би могла бити још израженија код старијих. Студија примене метилдопе показала је да када се овај лек примени, систолни притисак се смањује за 21,6% код старих док је код млађих људи тај проценат значајно мањи и износи око 11,7%. (193) Додатно, раније студије су указивале да су алфа-блокери повезани са већом инциденцијом хоспитализација због хипотензије код сениора са терминалном бубрежном слабошћу (188), мада новија јапанска студија код пацијената на хемодијализи није показала већу инциденцију падова и прелома у односу на оне који ове лекове не користе. (190) Обзиром да ово нису лекови првог избора за лечење хипертензије они се обично преписују пацијентима са неадекватно регулисаним артеријским притиском. Такође, значајно доприносе МАИ скору када се користе код старијих од 65 године код којих имају потентнији ефекат на снижење систолног артеријског притиска. Сходно томе, овај феномен разјашњава перзистентност хипертензије код таквих пацијената упркос уоченом смањењу систолног притиска и последично већи ризика за потенцијално неодговарајуће прописивање. Такав закључак додатно потврђује чињеница да промене у дијастолном артеријском крвном притиску нису имале статистички значајан утицај на индекс адекватности терапије, иако би то могло бити делимично маскирано чињеницом да је дијастолни притисак у нашој популацији и сам по себи нижи због смањене еластичности крвних судова као последице старења (245), а која

је и пратећа појава хроничне бубрежне слабости (189). Детаљном претрагом литературе нисмо нашли друге студије које су на овај начин испитивале везу између нерегулисане хипертензије и неодговарајуће прописане терапије.

У нашој судији испитали смо и повезаност између остварене ултрафилтрације, резидуалне диурезе и дужине лечења перитонеумском дијализом са већим МАИ скором. Као што смо рекли у уводу, пацијенти са очуваном резидуалном диурезом захтевају мање измена и имају мањи ризик од хиперволемије. Са падом резидуалне диурезе све теже је регулисати крвни притисак. (246) Иако је наша студија показала да је нерегулисан крвни притисак повезан са већим МАИ скором, што сам детаљније објаснио раније, резидуална диуреза није била значајан предиктор већег броја прописаних лекова као и вишег МАИ скор. Како је објашњено у уводу, временом због дуготрајне примене перитонеумске дијализе услед гликолизације аквапорина (99) и ендотелно-мезотелне трансформације перитонеума (86) смањује се учинак ултрафилтрације, што би могло имати ефекат на одржавање еуволемике. Ипак наша студија није нашла везу између дужине лечења перитонеумском дијализом и остварених ултрафилтрација са применом већег броја лекова, као и вишег МАИ скор. Закључак систематског прегледа који се бавио разликама између модалитета перитонеумске дијализе је да, осим побољшања квалитета живота, не постоје значајне клиничке разлике између аутоматске перитонеумске дијализе и континуиране амбулаторне перитонеумске дијализе. Студије приказане у ово систематском прегледу говоре у прилог томе да је код КАПД-а нешто боља контрола крвног притиска (због бољег уклањања натријума) и фосфора, мада је и чешћи неуспех технике као и мања комплијанса. (247) Обзиром да је у нашој земљи једини регистровани везивач фосфора калцијум-карбонат, употреба АПД би могла промовисати употребу већих доза овог лека услед недостатка алтернатива. Осим овога, лошија контрола крвног притиска би такође могла да утиче на већи број прописаних лекова као и на МАИ скор. Ипак у нашој студији, модалитет перитонеумске дијализе није био значајан предиктор броја прописаних лекова и вишег МАИ скор.

Инхибитори гастричне секреције се често користе у лечењу пацијената на перитонеумској дијализи. Мета-анализа показује да ова група лекова може бити фактор ризика за појаву перитонитиса, и то Х2 блокатори више него инхибитори протонске пумпе. Прецизан механизам настанка перитонитиса није разјашњен, претпоставка је да промене у киселости гастроинтестиналног тракта доприносе поремећајима цревне флоре. Поред тога, ови агенси могу имати модулаторне ефекте на имуни одговор тела, чиме се повећава вероватноћа транслокације цревних бактерија. (20) Резултати студије које су рађене након поменуте мета-анализе су такође конфликтне. Док резултати јапанске студије (21) сугеришу да су инхибитори протенске пумпе повезани са већом стопом перитонитиса, резултати аустралијске студије (22) говоре у прилог томе да нема повезаности. Хронична употреба ових лекова у сврху заштите желудачне слузнице у већим дозама од минималних означен је као неодговарајуће прописивање лекова са високом преваленцом у бројним студијама. (7,14,16,17) У нашој студији смо испитали да ли би број **претходних епизода перитонитиса** био повезан са вишим МАИ скором. Ипак резултати наше студије указују да не постоји статистички значајна повезаност између ових појава.

Бројна истраживања су показала да присуство потенцијално неодговарајуће прописивања лекова представља фактор ризика за пријем у болницу (248–252),

првенствено у установе ургетног збрињавања, пре свега због учесталијег испољавања нежељених реакција на лекове. Додатно, неколико ранијих студије сугеришу да сама хоспитализација може повећати инциденцију ПИП-а (7,239,253), што резултира већом преваленцијом ПИП-а након хоспитализације. Ирска студија је показала значајно повећање од 72% у вероватноћи појаве ПИП-а након хоспитализације, посебно код особа женског пола и особа са већим бројем прописаних лекова. (7) Можда најбоље објашњење ове појаве је дато у студији Скалеса и сарадника (254), која је показала да значајан број пацијената наставља са продуженим коришћењем лекова који су иницијално ординирани профилактички или за лечење акутних стања. Због тога велики број пацијента има лекова за које уопште више нема индикације. Посебно су угрожени стари и они са бројним коморбидитетима, а као пример начешћег постхоспиталног ПИП-а била је антиулкусна терапија у маскимальним дозама. Супротан закључак имала је аустралијска студија на пацијентима са хроничном бубрежном слабашћу старијих од 65 година која је показала да је терапија на отпусту имала мањи МАИ скор у односу на терапију на пријему, ипак важно је нагласити да је ова студија искључила пацијенте који су на хроничном програму замене бубрежне функције неким од модалитета дијализе. (38) Наши пацијенти због бројних коморбидитета и саме природе болести имају већи број прописаних лекова у односу на општу популацију, а веома често и у односу на пацијенте са другим хроничним болестима. (255) Ово их класификује, према закључку Скалеса и сарадника (254), у групу са повећаним ризиком за појаву ПИП-а након хоспитализације. Због тога смо желели да испитамо да ли би број хоспитализација у задњих годину дана могао утицати на већи број прописаних лекова и виши МАИ скор у популацији пацијената лечених ПД-ом. Резултати наше студије не говоре у прилог томе да постоји статистички значајна веза између броја хоспитализација и поменутих појава. Вреди напоменути да пацијенти на хроничном програму лечења перитонеумским дијализама пре примене нове терапије често долазе на консултацију са нефрологом код кога се редовно контролишу, чак и када им ту терапију пропише специјалиста друге гране медицине. Овај стални нефролошки надзор, игра кључну улогу у смањењу ризика од неодговарајућег прописивања лекова. У прилог томе иду и резултати наши студије који указују на то да број различитих нефролога који су укључени у бригу о пацијенту не утиче значајно на обим прописаних лекова или МАИ скор. Иако су претходна истраживања сугерисала да већи број лекара (4) који прописују лекове може утицати на акумулацију прописаних лекова и појаву већег броја ПИП лекова, наше истраживање сугерише да такав феномен не важи у домену специјалиста исте гране медицине, односно специјалиста нефрологије.

Студија из Јапана на пацијентима на хроничном програму лечења хемодијализама показује да је нижа стопа неодговарајућег прописивања у болницама које су наставне базе и са више различитих специјалиста. (4) У нашој студији нисмо нашли статистички значајне разлике у адекватности прописивања терапије у четири медицинска центра у којима смо радили истраживање. Ово се може објаснити чињеницом да су све установе у којима је рађено истраживање наставне базе и да могу обезбедити мултидисциплинарни приступ, са напоменом да клиничко-болнички центри имају нешто мању покривеност субспецијалистима у односу на универзитетске клиничке центре.

У ранијим студијама прелазак са хроничног програма хемодијализе на хронични програм перитонеумске дијализе био је фактор ризика за рани неуспех технике и морталитет код ПД-а. Ова појава је објашњења бржим падом резидуалне бубрежне

функције током обављања хемодијализе што би могло водити у ранији неуспех технике као и смањено преживљавање. Осим овога у ранијим опсервационим студијама је показано да ови пацијенти имају и већи ризик од перитонитиса у првој години у односу на оне који су замену бубрежне функције започели са перитонеумском дијализом. (256) Француска студија показује да је дужи боравак на ХД-у пре трансфера на ПД повезано са смањеним преживљавањем. (257) Као што је раније назначено, битна разлика између ова два модалитета дијализе је да су пацијенти на хемодијализи сколони хиперкалемији док је код перитонеумске дијализе ситуација обрнута. (92) Белгијска студија показала је да је и клиренс фосфора већи код ХД-е у односу на ПД-у (258) што би уз смањење резидулане бубрежне функције могло имати још већи значај. Серумски калцијум и ПТХ су такође повишени код пацијената на ПД-у. (259) Све ово би могло имати значај уколико би пацијенти наставили да користе терапију прописану током обављања хемодијализе, иако су се клиничке околности променила. У нашој студији испитали смо да ли су пацијенти који су претходно лечени хемодијализама у ризику од неодговарајућег прописивања али нисмо нашли статистички значајну везу између ових појава.

Утицај хируршких интервенција на адекватност прописане терапије није детаљно истражена и више је базиран на одређене грпе лекова. Антибиотици су често неадекватно прописани, студија из Италије показује да је то био случај код 79,4%% пацијената од тога 22,9% није имало сигурне знаке инфекције или индикације за профилаксу. (260) Код пацијената код којих је рађена репарација вентралне херније, полифармација је била удружена са већим ризиком од интрахоспиталних компликација, дужином хоспитализације, чешћим кардиоваскуларним догађајима и на крају и чешћим развојем постоперативног делиријума. (261) Исто тако, већи је и ризик од рехоспитализације у првих 90 дана након оперативног лечења деформитета кичменог стуба. (262) Студија са Исланда показује да 54% пацијената којима су ординирани ИПП у профилактичке сврхе током хируршке интервенције настављају и након 3 месеца и даље да узимају ове лекове у идентичним дозама. (263) Обзиром да је велики број прописаних лекова фактор ризика за неодговарајуће прописивање, у нашој студији испитали смо и да ли би број претходних хируршких интервенција утиче на адекватност прописане терапије, али нисмо детектовали статистички значајну разлику.

Напоследку испитивали смо и да ли би вредност хемоглобина могла бити предиктор адекватности терапије, обзиром да због природе болести већина наших пацијената захтева стални мониторинг и примену ЕСА препарата. (182) У нашој студији хемоглобин није био значајан предиктор адекватности терапије. Претрагом литературе нисам нашао студије које су се бавиле везом између ове две варијабле.

5.1. Снага и ограничења студије

Снага студије је у њеном мултицентричном карактеру, великом узорку и двострукој провери података. Такође и у примени напредних софтверских решења за проверу интеракција. Напоследку и непристрасност истраживача приликом анализе прописане терапије, обзиром да није учествовао у ординирању исте.

Студија има одређена ограничења. Прво, подаци су прикупљени од стране независног истраживача, а не ординирајућег лекара због чега иако су подаци двоструко проверени, путем интервјуа са пацијентима и анализом медицинске документације, могуће је да је дошло до пропуштања информација, како због немогућности пацијената да се сете одређених детаља, тако и због намерног или ненамерног изостављања одређених података у медицинским извештајима. Исто тако, важно је напоменути да је могуће да је део пацијената био лечен и испитиван и ван примарног медицинског центра, због чега је могуће да су одређени коморбидитети, лекови и индикације изостављени. Све ово би могло резултирати прецењивањем или потцењивањем степена адекватности прописивања лекова. Напоследку, МАИ скор је развијен и валидиран за популацију старију од 65 година, иако је раније коришћен и у млађој популацији (264), нисмо нашли валидациону студију која се специфично односи на ову млађу субпопулацију.

6. Закључак

- Потенцијално неодговарајуће прописивање лекове је честа појава код пацијената лечених хроничном перитонеумском дијализом, више од 4/5 пацијената имало је МАИ скор виши од 3, док је просечан број прописаних лекова по пацијенту био скоро девет.
- Позитивни предиктори потенцијално неодговарајућег прописивања у овој субпопулацији пацијената били су повећан број коморбидитета, повећана телесна маса, повишен крвни притисак и број прописаних лекова. Са друге стране, негативни предиктори били су конзумирање алкохола и виши систолни крвни притисак.
- Старост, супротно очекиваном, није била повезана са потенцијално неадекватним прописивањем и показала је негативну корелацију са бројем прописаних лекова.
- Седативи су били најчешће неодговарајуће прописани лекови у категорији индикације и ефикасности. Везивачи фосфора у категорији адекватности дозе. Антихипертензиви су имали највише лек-лек интеракција, непрактичних дирекција и трошкова терапије, док су диуретици имали највише лек-болест интеракција. Неадекватна дирекција се најчешће односила на хиполипемике.
- Најзначајнија идентификована интеракција ризика нивоа X са могућим озбиљним медицинским последицама била је код истовремене примене ацетисалицилне киселине и кеторолака.
- Тежина, пол, број коморбидитета, број перитонитиса, повишен крвни притисак на редовном прегледу, били су фактори позитивно повезани са већим бројем прописаних лекова код пацијената на хроничној замени бубрежне функције перитонеумском дијализом, док је старост била негативно повезана са овом појавом.
- Број прописаних лекова био је најзначајнији предиктор потенцијално неодговарајућег прописивања.
- Особе мушког пола чешће су имале дијагнозу срчане слабости, док није постојала статистички значајна разлика у дистрибуцији хипертензије, дијабетеса, ангине пекторис и менталних болести између полова.
- Најчешће коришћени лекови су били диуретици, бета блокатори, калцијумски везивачи фосфора, блокатори калцијумских канала и ихибитори ацетилхолин-естереза/блокатори алдостеронских рецептора.

- Клиничари треба да обратe посебну пажњу када уводе нови лек код пацијената на хроничном програму перитонеумским дијализама. Повећан ризик од неодговарајуће прописивања је посебно изражен код особа које имају велики број прописаних лекова, велики број коморбидитета, повећану телесну тежину и лоше регулисан крвни притисак.

7. Литература

1. Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and Outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(2):200–9.
2. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: A systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1415–27.
3. O'Connor MN, Gallagher P OD. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29(6):437–52.
4. Kondo N, Nakamura F, Yamazaki S, Yamamoto Y, Akizawa T, Akiba T, et al. Prescription of potentially inappropriate medications to elderly hemodialysis patients: prevalence and predictors. *Nephrol Dial Transplant [Internet].* 2015 Mar;30(3):498–505. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfu070>
5. Lopez-Rodriguez JA, Rogero-Blanco E, Aza-Pascual-Salcedo M, Lopez-Verde F, Pico-Soler V, Leiva- Fernandez F, et al. Potentially inappropriate prescriptions according to explicit and implicit criteria in patients with multimorbidity and polypharmacy. MULTIPAP: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237186.
6. Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, Chrischilles EA, Kaboli PJ. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. *Ann Pharmacother.* 2010;44(6):957–63.
7. Pérez T, Moriarty F, Wallace E, McDowell R, Redmond P, Fahey T. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in older people in primary care and its association with hospital admission: Longitudinal study. *BMJ.* 2018;363:k4524.
8. Xu Z, Liang X, Zhu Y, Lu Y, Ye Y, Fang L, et al. Factors associated with potentially inappropriate prescriptions and barriers to medicines optimisation among older adults in primary care settings: A systematic review. *Fam Med Community Heal.* 2021;9(4):1–15.
9. Projovic I, Vukadinovic D, Milovanovic O, Jurisevic M, Pavlovic R, Jacovic S, et al. Risk factors for potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(1):93–107.
10. Slater N, White S, Venables R et al., Slater N, White S, Venables R, Frisher M. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open.* 2018;8(3):e020270.
11. Oktorá MP, Denig P, Bos JHJ, Schuiling-Veninga CCM, Hak E. Trends in polypharmacy and dispensed drugs among adults in the Netherlands as compared to the United States. *PLoS One.* 2019;14(3):1–15.
12. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;314(17):1818–31.

13. Zhang N, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. An Increasing Trend in the Prevalence of Polypharmacy in Sweden: A Nationwide Register-Based Study. *Front Pharmacol.* 2020;11(March):1–10.
14. Moriarty F, Cahir C, Bennett K, Hughes CM, Kenny RA, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and its association with health outcomes in middle-aged people: a prospective cohort study in Ireland. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Oct 16;7(10):e016562. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-016562>
15. Rancourt C, Moisan J, Baillargeon L, Verreault R, Laurin D, Grégoire JP. Potentially inappropriate prescriptions for older patients in long-term care. *BMC Geriatr.* 2004;4:1–9.
16. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J BK. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69(5):543-52.
17. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* [Internet]. 2008 Jan 5;336(7634):2–3. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39406.449456.BE>
18. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *QJM* [Internet]. 2008 Jan 21;101(6):445–8. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcn035>
19. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA* [Internet]. 2006 Dec 27;296(24):2947. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.296.24.2947>
20. Zhong H-J, Lin D, Lu Z-Y, Yang W-Y, Chen Y. Use of gastric-acid suppressants may be a risk factor for enteric peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2019 Apr;44(2):209–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.12769>
21. Maeda S, Yamaguchi M, Maeda K, Kobayashi N, Izumi N, Nagai M, et al. Proton pump inhibitor use increases the risk of peritonitis in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(11):e0224859. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31697753>
22. Walia N, Rao N, Garrett M, Yates K, Malone S, Holmes C. Proton pump inhibitor use and the risk of peritoneal dialysis associated peritonitis. *Intern Med J* [Internet]. 2023 Mar;53(3):397–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34719853>
23. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F. NSAID and aspirin use by the elderly in general practice: Effect on gastrointestinal symptoms and therapies. *Drugs and Aging.* 2003;20(9):701–10.
24. Young EH, Pan S, Yap AG, Reveles KR, Bhakta K. Polypharmacy prevalence in older adults seen in United States physician offices from 2009 to 2016. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(8):e0255642. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0255642>

25. Mekonnen AB, Redley B, de Courten B, Manias E. Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(11):4150–72.
26. Murillo-Muñoz MM, Gaviria-Mendoza A, Machado-Alba JE. Potential prescribing omissions in patients with cardiovascular disease. *Int J Clin Pract.* 2019;73(12):1–8.
27. Thomas RE, Nguyen LT, Jackson D, Naugler C. Potentially inappropriate prescribing and potential prescribing omissions in 82,935 older hospitalised adults: Association with hospital readmission and mortality within six months. *Geriatr.* 2020;5(2).
28. Moriarty F, Cahir C, Bennett K, Fahey T. Economic impact of potentially inappropriate prescribing and related adverse events in older people: A cost-utility analysis using Markov models. *BMJ Open.* 2019;9(1):1–9.
29. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: A systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(1):1–11.
30. Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier JP, et al. REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol [Internet].* 2021;77(11):1713–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03145-6>
31. Muhlack DC, Hoppe LK, Stock C, Haefeli WE, Brenner H SB. The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(12):1633–44.
32. Curtin D, Gallagher PF, Mahony DO. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. 2019;1–10.
33. Chang, C. B., & Chan DC. Comparison of Published Explicit Criteria for Potentially Inappropriate Medications in Older Adults. *Drugs Aging.* 2010;27(12):947–957.
34. Jones J, Hunter D. Qualitative Research: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ [Internet].* 1995 Aug 5;311(7001):376–80. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.311.7001.376>
35. Hanlon J, Schmader K, Samsa G et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(10):1045–51.
36. Hanlon, J. T., Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs&aging.* 2013;30(11):893–900.
37. Hanlon JT, Schmader KE, Hanlon, J. T., Schmader KE. The Medication Appropriateness Index: A Clinimetric Measure. *Psychother Psychosom.* 2022;91(2):78–83.
38. Tesfaye WH, Wimmer BC, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD, McKercher C, et al.

The effect of hospitalization on potentially inappropriate medication use in older adults with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019;35(6):1119–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2018.1560193>

39. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* [Internet]. 1991 Sep;151(9):1825–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1888249>
40. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94.
41. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2023 Jul;71(7):2052–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37139824>
42. Hall RK, Muzaale AD, Bae S, Steal SM, Rosman LM, Segev DL, et al. Association of Potentially Inappropriate Medication Classes with Mortality Risk Among Older Adults Initiating Hemodialysis. *Drugs Aging* [Internet]. 2023 Aug;40(8):741–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37378815>
43. O’mahony D, O’sullivan D, Byrne S, O’connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213–8.
44. Awad, A., & Hanna O. Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: A cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI criteria. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218174.
45. Parker K, Bull-Engelstad I, Benth JŠ, Aasebø W, von der Lippe N, Reier-Nilsen M, et al. Effectiveness of using STOPP/START criteria to identify potentially inappropriate medication in people aged ≥ 65 years with chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Nov;75(11):1503–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31359099>
46. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O’Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person’s Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2008 Feb 1;46(02):72–83. Available from: http://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=1674&doi=10.5414/CP46072&L=0
47. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging* [Internet]. 2016 Jun 11;33(6):447–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40266-016-0371-4>

48. Pazan F, Weiss C, Wehling M et al. The EURO-FORTA (Fit for The Aged) list: international consensus validation of a clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging*. 2018;35(1):35: 61–71.
49. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol* [Internet]. 2000;7(2):103–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10958706>
50. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* [Internet]. 1997 Feb 1;156(3):385–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9033421>
51. Gokula M, Holmes HM. Tools to Reduce Polypharmacy. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2012;28(2):323–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.011>
52. Cooper JA, Ryan C, Smith SM, Wallace E, Bennett K, Cahir C, et al. The development of the PROMPT (Prescribing Optimally in Middle-aged People’s Treatments) criteria. *BMC Health Serv Res*. 2014;14(1).
53. Cooper JA, Moriarty F, Ryan C, Smith SM, Bennett K, Fahey T, et al. Potentially inappropriate prescribing in two populations with differing socio-economic profiles: A cross-sectional database study using the PROMPT criteria. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2016;72(5):583–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-2003-z>
54. Khatter A, Moriarty F, Ashworth M, Durbaba S, Redmond P. Prevalence and predictors of potentially inappropriate prescribing in middle-aged adults: a repeated cross-sectional study. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2021 Jul;71(708):e491–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33606659>
55. Jayasinghe R, Moriarty F, Khatter A, Durbaba S, Ashworth M, Redmond P. Cost outcomes of potentially inappropriate prescribing in middle-aged adults: A Delphi consensus and cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 Jul 18;88(7):3404–20. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15295>
56. Prot-Labarthe S, Weil T, Angoulvant F, Boulkedid R, Alberti C, Bourdon O. POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing. Choonara I, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jun 30;9(6):e101171. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0101171>
57. Li S, Huang L, Chen Z, Zeng L, Li H, Diao S, et al. Tools for Identifying Potentially Inappropriate Prescriptions for Children and Their Applicability in Clinical Practices: A Systematic Review. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 May 18;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.787113/full>
58. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *npj Digit Med* [Internet]. 2020;3(1):1–10. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/s41746-020-0221-y>

59. Wasylewicz ATM, Scheepers-Hoeks AMJW. Clinical Decision Support Systems. In: *Fundamentals of Clinical Data Science* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 153–69. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99713-1_11
60. Kinengyere AA, Rosenberg J, Pickard O, Kanya M. Utilization and uptake of the UpToDate clinical decision support tool at the Makerere University College of Health Sciences (MakCHS), Uganda. *Afr Heal Sci*. 2021;21(2):904–11.
61. Shimizu T, Nemoto T, Tokuda Y. International Journal of Medical Informatics Effectiveness of a clinical knowledge support system for reducing diagnostic errors in outpatient care in Japan : A retrospective study. *Int J Med Inform* [Internet]. 2018;109(September 2017):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.09.010>
62. Elovic A, Pourmand A. Lexicomp App Review. *J Digit Imaging*. 2020;33(1):17–20.
63. Marcath, Lauren A.; Xi, Jingyue; Hoylman, Emily K.; Kidwell, Kelley M.; Kraft, Shawna L.; Marcath, L. A., Xi, J., Hoylman, E. K., Kidwell, K. M., Kraft, S. L., & Hertz DL. Comparison of Nine Tools for Screening Drug-Drug Interactions of Oral Oncolytics. *J Oncol Pract*. 2013;14(6):e368–e374.
64. Such Díaz A, Saez de la Fuente J, Esteva L, María Alañón Pardo A, Barrueco N, Esteban C, et al. Drug prescribing in patients with renal impairment optimized by a computer-based , semi-automated system. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(6):1170(6):1170–7.
65. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
66. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:17088.
67. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF et al. KDIGO 2021 Clinical Practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99(3).
68. Weiner DE. Public health consequences of chronic kidney disease. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 Nov;86(5):566–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
69. Kimura H, Yoshida S, Takeuchi M, Kawakami K. Impact of Potentially Inappropriate Medications on Kidney Function in Chronic Kidney Disease: Retrospective Cohort Study. *Nephron* [Internet]. 2023;147(3–4):177–84. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/526326>
70. Perri D, Ito S, Rowsell V, Shear NH. The kidney--the body's playground for drugs: an overview of renal drug handling with selected clinical correlates. *Can J Clin Pharmacol*

- [Internet]. 2003;10(1):17–23. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12687033>
71. ALDRED E. Drug excretion. In: Pharmacology [Internet]. Elsevier; 2009. p. 133–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780443068980000189>
 72. Kaufman DP, Basit H, Knohl SJ. Physiology, Glomerular Filtration Rate [Internet]. StatPearls. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30968755>
 73. Czock D, Keller F, Seidling HM. Pharmacokinetic predictions for patients with renal impairment: focus on peptides and protein drugs. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012 Jul;74(1):66–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22242561>
 74. Lai KN. A practical manual of renal medicine: Nephrology, dialysis and transplantation [Internet]. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2009. Available from: <https://www.worldscientific.com/worldscibooks/10.1142/7178>
 75. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical pharmacokinetics in kidney disease: Fundamental principles. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(7):1085–95.
 76. Brater DC. Drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2009;86(5):483–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2009.135>
 77. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* [Internet]. 2014 Apr 3;5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2014.00065/abstract>
 78. Borowy CS, Ashurst J V. Physiology, Zero and First Order Kinetics [Internet]. StatPearls. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857881>
 79. Doogue MP, Polasek TM. Drug dosing in renal disease. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2011 May;32(2):69–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21611079>
 80. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The sunshine vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(2):118–26.
 81. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs* [Internet]. 2019 Mar 1;79(4):365–79. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-019-1064-1>
 82. Li D, Huo Z, Liu D, Gong N, Zhang F, Kong Y, et al. Current apparent treatment-resistant hypertension in patients undergoing peritoneal dialysis: A multi-center cross-sectional study. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2022 Apr 2;24(4):493–501. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jch.14455>
 83. Agarwal R. Defining end-stage renal disease in clinical trials: A framework for adjudication. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):864–7.
 84. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access

to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9981):1975–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9)

85. Andreoli MCC, Totoli C. Peritoneal Dialysis. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2020;66(suppl 1):s37–44. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020001300037&tlng=en
86. Krediet RT. Ultrafiltration Failure Is a Reflection of Peritoneal Alterations in Patients Treated With Peritoneal Dialysis. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Dec 20;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.01815/full>
87. Mehrotra R, Devuyst O, Davies SJ, Johnson DW. The current state of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(11):3238–52.
88. Van De Luijngaarden MWM, Noordzij M, Stel VS, Ravani P, Jarraya F, Collart F, et al. Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2940–7.
89. François K, Bargman JM. Evaluating the benefits of home-based peritoneal dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:447–55.
90. Wong B, Ravani P, Oliver MJ, Holroyd-Leduc J, Venturato L, Garg AX, et al. Comparison of Patient Survival Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Among Patients Eligible for Both Modalities. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2018;71(3):344–51. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.08.028>
91. Wang X, Zhang M, Sun N, Chang W. Effects and Clinical Value of Peritoneal Dialysis on Water and Water Balance, Adverse Reactions, Quality of Life, and Clinical Prognosis in Patients with Decompensated Chronic Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022.
92. Hamad A, Hussain ME, Elsanousi S, Ahmed H, Navalta L, Lonappan V, et al. Prevalence and Management of Hypokalemia in Peritoneal Dialysis Patients in Qatar. *Int J Nephrol* [Internet]. 2019 Dec 18;2019:1–6. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijn/2019/1875358/>
93. Tong M, Wang Y, Ni J, Weng N, Chen C, Chen H, et al. Clinical features of patients treated by peritoneal dialysis for over a decade. *Am J Clin Exp Urol* [Internet]. 2017;5(3):49–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181437%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5698598>
94. Unal A, Sipahioglu MH, Kocyigit I, Elmali F, Tokgoz B, Oymak O. Does body mass index affect survival and technique failure in patients undergoing peritoneal dialysis? *Pakistan J Med Sci*. 2014;30(1):41–4.
95. Choi SJ, Kim EJ, Park MY, Kim JK, Hwang SD. Does body fat mass define survival in patients starting peritoneal dialysis? *Perit Dial Int*. 2014;34(4):376–82.

96. Quero M, Comas J, Arcos E, Hueso M, Sandoval D, Montero N, et al. Impact of obesity on the evolution of outcomes in peritoneal dialysis patients. *Clin Kidney J* [Internet]. 2021 Mar 23;14(3):969–82. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article/14/3/969/5893008>
97. Struijk DG. Peritoneal Dialysis in Western Countries. *Kidney Dis*. 2015;1(3):157–64.
98. Pletinck A, Vanholder R, Veys N, Van Biesen W. Protecting the peritoneal membrane: factors beyond peritoneal dialysis solutions. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2012 Sep;8(9):542–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777203>
99. Teitelbaum I. Ultrafiltration Failure in Peritoneal Dialysis: A Pathophysiologic Approach. *Blood Purif* [Internet]. 2015;39(1–3):70–3. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/368972>
100. Duong U, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Teitelbaum I, Kovesdy CP, et al. Mortality associated with dose response of erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol*. 2012;35(2):198–208.
101. Tesfaye WH, Castelino RL, Wimmer BC, Zaidi STR. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *Int J Clin Pract*. 2017;71(7):1–16.
102. O’Shaughnessy M, Allen N, O’Regan J, Payne-Danson E, Mentre L, Davin D, et al. Agreement between renal prescribing references and determination of prescribing appropriateness in hospitalized patients with chronic kidney disease. *QJM An Int J Med* [Internet]. 2017 Oct 1;110(10):623–8. Available from: <http://academic.oup.com/qjmed/article/110/10/623/3738772/Agreement-between-renal-prescribing-references-and>
103. Macrae C, Mercer S, Guthrie B. Potentially inappropriate primary care prescribing in people with chronic kidney disease : *Br J Gen Pr*. 2021;71(708):483–90.
104. Kimura H, Yoshida S, Takeuchi M, Kawakami K. Impact of Potentially Inappropriate Medications on Kidney Function in Chronic Kidney Disease: Retrospective Cohort Study. *Nephron* [Internet]. 2023;147(3–4):177–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36116436>
105. Hui K, Nalder M, Buising K, Pefanis A, Ooi KY, Pedagogos E, et al. Patterns of use and appropriateness of antibiotics prescribed to patients receiving haemodialysis: an observational study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017 Dec 12;18(1):156. Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0575-9>
106. Nedin - Ranković G, M. Janković S, Veličković - Radovanović R, Jović Z, Pešić G, Miličić B, et al. ANALYSIS OF DRUG PRESCRIBING IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS TREATMENT. *Acta Medica Median* [Internet]. 2018 Mar 15;57(1):12–8. Available from: [https://publisher.medfak.ni.ac.rs/AMM_1/2018-html/2018-1-broj/Abs engl/02Gorana Nedin-Rankovic.pdf](https://publisher.medfak.ni.ac.rs/AMM_1/2018-html/2018-1-broj/Abs%20engl/02Gorana%20Nedin-Rankovic.pdf)
107. Lexicomp® Online. Lexicomp Drug Interactions [Internet]. Wolters Kluwer Health, Inc.

Riverwoods, IL. Available from: <https://www.uptodate.com/drug-interactions/?&redirect=true#di-druglist>

108. Ashley, C., Dunleavy, A., Cunningham J. *The Renal Drug Handbook : The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners*. 5th ed. London: CRC Press; 2018.
109. Bosow DS. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc; 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/drug-information/general-drug-information>
110. Health Quality & Safety Commission New Zealand. *Appropriate prescribing toolkit: Tools to guide which medicines should be considered for deprescribing* [Internet]. 2022. Available from: <http://sms.myexperience.health.nz/assets/Medication-Safety/prescribing-toolkit/Use-of-the-Medication-Appropriateness-Index.pdf>
111. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 Jan;40(5):373–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021968187901718>
112. Faul F, Erdfelder E, Buchner A LA. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *BehavResMethods*. 2009;41(4):1149–60.
113. Bo M, Gibello M, Brunetti E, Boietti E, Sappa M, Falcone Y, et al. Prevalence and predictors of inappropriate prescribing according to the Screening Tool of Older People’s Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment version 2 criteria in older patients discharged from geriatric and internal medicine ward. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2019 Jan 11;19(1):5–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ggi.13542>
114. Nessim SJ, Bargman JM, Austin PC, Story K JS. Impact of age on peritonitis risk in peritoneal dialysis patients: an era effect. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):135–41.
115. Diaz-Buxo, J. A., & Shultman DS. Characteristics of long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial Perit Dial*. 1997;13:104–108.
116. Jain AK, Blake P, Cordy P GA. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(3):533–44.
117. Beddhu, S., Zeidel, M. L., Saul, M., Seddon, P., Samore, M. H., Stoddard, G. J., & Bruns FJ. The effects of comorbid conditions on the outcomes of patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med*. 2002;112(9):696–701.
118. Marin JG, Beresford L, Lo C, Pai A, Espino-Hernandez G BM. Prescription Patterns in Dialysis Patients: Differences Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients and Opportunities for Deprescription. *Can J kidney Heal Dis*. 2020;7:2054358120912652.
119. Kjaergaard KD, Jensen JD, Peters CD, Jespersen B. Preserving residual renal function in dialysis patients: an update on evidence to assist clinical decision making. *Clin Kidney J* [Internet]. 2011 Aug 1;4(4):225–30. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article->

lookup/doi/10.1093/ndtplus/sfr035

120. Lamarche C, Pichette M, Ouimet D, Vallée M, Bell R, Ouellet G, et al. Pharmacokinetic and Dynamic of Furosemide in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* [Internet]. 2016 Jan 10;36(1):107–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3747/pdi.2014.00328>
121. Trinh E, Bargman JM. Are Diuretics Underutilized in Dialysis Patients? *Semin Dial* [Internet]. 2016 Sep;29(5):338–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sdi.12483>
122. Hayashi SY, Seeberger A, Lind B, Gunnes S, Alvestrand A, Nascimento MM d., et al. Acute effects of low and high intravenous doses of furosemide on myocardial function in anuric haemodialysis patients: a tissue Doppler study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007 Jan 8;23(4):1355–61. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfm805>
123. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2015 Dec 19;16(1):58. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-015-0047-z>
124. Moeinzadeh F, Naeini E, Mortazavi M. Allopurinol effects on residual renal function in end-stage renal disease patients undergoing peritoneal dialysis: Randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract* [Internet]. 2019;8(4):189. Available from: <http://www.jrpp.net/text.asp?2019/8/4/189/274152>
125. Shin DH. To treat or not to treat asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* [Internet]. 2019 Sep 30;38(3):257–9. Available from: <http://www.krcp-ksn.org/journal/view.html?doi=10.23876/j.krcp.19.074>
126. Lai KM, Chen TL, Chang CC, Chen HH, Lee YW. Association between NSAID use and mortality risk in patients with end-stage renal disease: A population-based cohort study. *Clin Epidemiol*. 2019;11:429–41.
127. Liao Y-C, Chang C-C, Chen T-L, Liu C-C, Chen H-H, Lee Y-W. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and major adverse cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study. *J Nephrol* [Internet]. 2021 Apr 25;34(2):441–9. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40620-020-00830-0>
128. Schjerning Olsen A-M, Gislason GH, McGettigan P, Fosbøl E, Sørensen R, Hansen ML, et al. Association of NSAID Use With Risk of Bleeding and Cardiovascular Events in Patients Receiving Antithrombotic Therapy After Myocardial Infarction. *JAMA* [Internet]. 2015 Feb 24;313(8):805. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.0809>
129. Krauss E, Cronin M, Dengler N, Segal A. Interaction Between Low-Dose Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Compromise Aspirin’s Efficacy in Preventing

- Venous Thrombosis Following Total Joint Arthroplasty. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2020 Jan 1;26:107602962092037. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029620920373>
130. David Waterbury L, Silliman D, Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2006 Jun 15;22(6):1133–40. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079906X112471>
 131. Haghbin H, Zakirkhodjaev N, Husain FF, Lee-Smith W, Aziz M. Risk of Gastrointestinal Bleeding with Concurrent Use of NSAID and SSRI: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2023 May 16;68(5):1975–82. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10620-022-07788-y>
 132. de Abajo FJ. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Platelet Function. *Drugs Aging* [Internet]. 2011 May;28(5):345–67. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/11589340-000000000-00000>
 133. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Jul;72(3):255–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718348265>
 134. Heleniak Z, Cieplińska M, Szychliński T, Rychter D, Jagodzińska K, Kłós A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* [Internet]. 2017 Dec 27;30(6):781–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40620-016-0352-z>
 135. Gress T, Miller M, Meadows C, Neitch SM. Benzodiazepine Overuse in Elders: Defining the Problem and Potential Solutions. *Cureus* [Internet]. 2020 Oct 19; Available from: <https://www.cureus.com/articles/42635-benzodiazepine-overuse-in-elders-defining-the-problem-and-potential-solutions>
 136. Liao J-L, Zhang Y-H, Xiong Z-B, Hao L, Liu G-L, Ren Y-P, et al. The Association of Cognitive Impairment with Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* [Internet]. 2019 May 1;39(3):229–35. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3747/pdi.2018.00180>
 137. Kalirao P, Pederson S, Foley RN, Kolste A, Tupper D, Zaun D, et al. Cognitive Impairment in Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2011 Apr;57(4):612–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638610017816>
 138. Luta X, Bagnoud C, Lambiris M, Decollogny A, Eggli Y, Le Pogam M-A, et al. Patterns of benzodiazepine prescription among older adults in Switzerland: a cross-sectional analysis of claims data. *BMJ Open* [Internet]. 2020 Jan;10(1):e031156. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2019-031156>
 139. Cozzolino M. CKD-MBD KDIGO guidelines: how difficult is reaching the ‘target’? *Clin*

- Kidney J [Internet]. 2018 Feb 1;11(1):70–2. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article/11/1/70/4469412>
140. Cozzolino M, Ciceri P. Serum PTH levels in dialysis: better safe than sorry. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Jan 2;11:204201882097417. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018820974172>
 141. Supplements KI. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7(1):1–59.
 142. Louie KS, Erhard C, Wheeler DC, Stenvinkel P, Fouqueray B, Floege J. Cinacalcet-induced hypocalcemia in a cohort of European haemodialysis patients: predictors, therapeutic approaches and outcomes. *J Nephrol* [Internet]. 2020 Aug 17;33(4):803–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40620-019-00686-z>
 143. Wills MR, Savory J. Aluminum and Chronic Renal Failure: Sources, Absorption, Transport, and Toxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 1989 Jan 27;27(1):59–107. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408368909106590>
 144. Coulson JM, Hughes BW. Dose-response relationships in aluminium toxicity in humans. *Clin Toxicol* [Internet]. 2022 Apr 3;60(4):415–28. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15563650.2022.2029879>
 145. Lavergne V, Ghannoum M, Christie M, Vo V, Tam PW, Ting R, et al. Risk Factors and Consequences of Hyperaluminumemia in a Peritoneal Dialysis Cohort. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* [Internet]. 2012 Nov 1;32(6):645–51. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3747/pdi.2011.00203>
 146. Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, van Eps CL, et al. Do aluminium-based phosphate binders continue to have a role in contemporary nephrology practice? *BMC Nephrol* [Internet]. 2011 Dec 13;12(1):20. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-12-20>
 147. Erem S, Razzaque MS. Dietary phosphate toxicity: an emerging global health concern. *Histochem Cell Biol* [Internet]. 2018 Dec 25;150(6):711–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00418-018-1711-8>
 148. Fritz K, Taylor K, Parmar M. Calcium Carbonate [Internet]. *StatPearls*. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940168>
 149. Funk F, Canclini C, Geisser P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex and Commonly Used Medications. *Arzneimittelforschung* [Internet]. 2011 Dec 21;57(06):370–5. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1296685>
 150. Singh N. Effect of Calcium Carbonate on the Absorption of Levothyroxine. *JAMA* [Internet]. 2000 Jun 7;283(21):2822. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.283.21.2822>

151. Cataldo E, Columbano V, Nielsen L, Gendrot L, Covella B, Piccoli GB. Phosphate binders as a cause of hypothyroidism in dialysis patients: practical indications from a review of the literature. *BMC Nephrol* [Internet]. 2018 Dec 2;19(1):155. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-018-0947-9>
152. Wang X, Chen D, Song X, Wang J, Zhang H. Efficacy and safety of calcium polystyrene sulfonate in patients with hyperkalemia and stage 3–5 non-dialysis chronic kidney disease: a single-center randomized controlled trial. *J Int Med Res* [Internet]. 2023 Apr 16;51(4):030006052311675. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03000605231167516>
153. Dong L, Xu W, Deng Y, Tan J, Qin W. Efficacy and safety of potassium binders in the treatment of patients with chronic kidney disease and hyperkalemia. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2022 Sep;931:175174. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299922004356>
154. Nakayama Y, Ueda K, Yamagishi S ichi, Sugiyama M, Yoshida C, Kurokawa Y, et al. Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis patients with hyperkalemia. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(1):35–44.
155. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019 Nov;7(11):845–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858719302566>
156. De Nicola L, Cozzolino M, Genovesi S, Gesualdo L, Grandaliano G, Pontremoli R. Can SGLT2 inhibitors answer unmet therapeutic needs in chronic kidney disease? *J Nephrol* [Internet]. 2022 May 18;35(6):1605–18. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40620-022-01336-7>
157. Del Vecchio L, Beretta A, Jovane C, Peiti S, Genovesi S. A Role for SGLT-2 Inhibitors in Treating Non-diabetic Chronic Kidney Disease. *Drugs* [Internet]. 2021 Sep 7;81(13):1491–511. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40265-021-01573-3>
158. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet* [Internet]. 2021 Jul;398(10296):262–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621005365>
159. Cherney DZ, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2020 Jan 1;35(Supplement_1):i3–12. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article/35/Supplement_1/i3/5718403
160. Cherney DZI, Verma S. DAPA-CKD. *JACC Basic to Transl Sci* [Internet]. 2021 Jan;6(1):74–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452302X20304708>

161. Zhou Y, Fan J, Zheng C, Yin P, Wu H, Li X, et al. SGLT-2 inhibitors reduce glucose absorption from peritoneal dialysis solution by suppressing the activity of SGLT-2. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;109(July 2018):1327–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.106>
162. Sampanis C. Management of hyperglycemia in patients with diabetes mellitus and chronic renal failure. *Hippokratia* [Internet]. 2008 Jan;12(1):22–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923754>
163. Basit A, Riaz M, Fawwad A. Glimepiride: evidence-based facts, trends, and observations (GIFTS). [corrected]. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2012;8:463–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23028231>
164. Dézsi CA. Trimetazidine in Practice. *Am J Ther* [Internet]. 2016 May;23(3):e871–9. Available from: <https://journals.lww.com/00045391-201605000-00030>
165. Heshmatzadeh Behzadi A, Amoozgar B, Jain S, Velasco N, Zahid U, Abbasi H, et al. Trimetazidine reduces contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography and angioplasty. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 Mar 12;100(10):e24603. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000024603>
166. Nenchev N, Skopek J, Arora D, Samad A, Kaplan S, Domahidy M, et al. Effect of age and renal impairment on the pharmacokinetics and safety of trimetazidine: An open-label multiple-dose study. *Drug Dev Res* [Internet]. 2020 Aug 4;81(5):564–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ddr.21654>
167. Wierzbicki P, Cwetsch A, Fijałkowski P, Wańkiewicz Z. [Influence of trimetazidine on echocardiography parameters and free radical stress index in coronary artery disease and end-stage renal failure patients treated by hemodialysis: preliminary communication]. *Pol Arch Med Wewn* [Internet]. 1999 Jul;102(1):589–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10835920>
168. Kochan Z, Szupryczynska N, Malgorzewicz S, Karbowska J. Dietary Lipids and Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* [Internet]. 2021 Sep 9;13(9):3138. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/9/3138>
169. Zubovic S, Kristic S, Pasic S. Chronic Kidney Disease and Lipid Disorders. *Med Arch* [Internet]. 2016;70(3):191. Available from: <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=230822>
170. Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes. *Circulation* [Internet]. 2019 Oct 15;140(16):1308–17. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998>
171. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of Fibrates in Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Nov;60(20):2061–71. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712043161>

172. Yen C-L, Fan P-C, Lin M-S, Lee C-C, Tu K-H, Chen C-Y, et al. Fenofibrate Delays the Need for Dialysis and Reduces Cardiovascular Risk Among Patients With Advanced CKD. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 May 13;106(6):1594–605. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/106/6/1594/6156972>
173. Ho W-Y, Yen C-L, Lee C-C, Tu Y-R, Chen C-Y, Hsiao C-C, et al. Use of fibrates is not associated with reduced risks of mortality or cardiovascular events among ESRD patients: A national cohort study. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 Nov 9;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.907539/full>
174. Cheng Y-L, Yang H-Y, Wu C-Y, Tsai C-Y, Chen C-Y, Hsiao C-C, et al. Does Statin Therapy Reduce the Risks of Mortality and Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events in Young Adults with End-Stage Renal Disease? Population-Based Cohort Study. *J Clin Med* [Internet]. 2021 May 13;10(10):2097. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/10/2097>
175. Wu J, Song Y, Li H, Chen J. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2009 Dec 16;65(12):1169. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00228-009-0723-7>
176. Sung F-C, Jong Y-C, Muo C-H, Hsu C-C, Tsai W-C, Hsu Y-H. Statin Therapy for Hyperlipidemic Patients With Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: A Retrospective Cohort Study Based on 925,418 Adults in Taiwan. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 Mar 4;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.815882/full>
177. Shin J-I, Fine DM, Sang Y, Surapaneni A, Dunning SC, Inker LA, et al. Association of Rosuvastatin Use with Risk of Hematuria and Proteinuria. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2022 Sep;33(9):1767–77. Available from: <https://journals.lww.com/10.1681/ASN.2022020135>
178. Klotz U. Interaction potential of lercanidipine, a new vasoselective dihydropyridine calcium antagonist. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2002;52(3):155–61.
179. Lilja JJ, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(1):56–60.
180. Hung P-H, Yeh C-C, Sung F-C, Hsiao C-Y, Muo C-H, Hung K-Y, et al. Erythropoietin prevents dementia in hemodialysis patients: a nationwide population-based study. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2019 Sep 5;11(17):6941–50. Available from: <https://www.aging-us.com/lookup/doi/10.18632/aging.102227>
181. Suttorp MM, Hoekstra T, Rotmans JI, Ott I, Mittelman M, Krediet RT, et al. Erythropoiesis-stimulating agent resistance and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol* [Internet]. 2013 Dec 25;14(1):200. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-14-200>
182. Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment:

- reading between the (guide)line(s). *Kidney Int* [Internet]. 2012 Nov;82(9):952–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815556780>
183. Strippoli GF, Tognoni G, Navaneethan SD, Nicolucci A, Craig JC. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. *Lancet* [Internet]. 2007 Feb;369(9559):346–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607601652>
 184. Hung P, Yeh C, Hsiao C, Muo C, Hung K, Tsai K. Erythropoietin Use and the Risk of Stroke in Patients on Hemodialysis: A Retrospective Cohort Study in Taiwan. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021 Jul 20;10(14). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.019529>
 185. Morris J, Dunham A. Metoprolol [Internet]. *StatPearls*. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175538>
 186. Bazroon AA, Alrashidi NF. Bisoprolol [Internet]. *StatPearls*. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22839675>
 187. Mansbart F, Kienberger G, Sönnichsen A, Mann E. Efficacy and safety of adrenergic alpha-1 receptor antagonists in older adults: a systematic review and meta-analysis supporting the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr* [Internet]. 2022;22(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03415-7>
 188. Ahmad S, Neubauer A CJ. Reconsidering α -Blockade for the Management of Hypertension in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):172–4.
 189. London GM. Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Blood Purif* [Internet]. 2018;45(1–3):154–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/485146>
 190. Iseri K, Miyakoshi C, Joki N, Onishi Y, Fukuma S, Honda H, et al. α -Blocker Use in Hemodialysis: The Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Med* [Internet]. 2023 Jul;100698. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2590059523001164>
 191. Vonend O, Marsalek P, Russ H, Wulkow R, Oberhauser V, Rump LC. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* [Internet]. 2003 Sep;21(9):1709–17. Available from: <http://journals.lww.com/00004872-200309000-00021>
 192. Norman K, Nappe TM. Alpha Receptor Agonist Toxicity [Internet]. *StatPearls*. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30522141>
 193. LE R. The use of methyldopa in the elderly. *J R Coll Physicians Lond*. 1981;15(4):239–41, 243–4.
 194. Campbell NR, Campbell RR, Hasinoff BB. Ferrous sulfate reduces methyldopa absorption: methyldopa: iron complex formation as a likely mechanism. *Clin Invest Med* [Internet]. 1990 Dec;13(6):329–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2078911>

195. Srinivasan M, Ahmad L, Bhindi R, Allahwala U. Amiodarone in the aged. *Aust Prescr* [Internet]. 2019 Oct 1;42(5):158. Available from: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/amiodarone-in-the-aged>
196. Lemaitre F, Grégoire M, Monchaud C, Bouchet S, Saint-Salvi B, Polard E, et al. Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for Covid-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT). *Therapies* [Internet]. 2022 Sep;77(5):509–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040595722000658>
197. Bailey, D. G., Dresser, G., & Arnold JM. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ*. 2013;185(4):309–316.
198. Reddy P, Ellington D, Zhu Y, Zdrojewski I, Parent SJ, Harmatz JS, et al. Serum concentrations and clinical effects of atorvastatin in patients taking grapefruit juice daily. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):434–41.
199. Lins RL, Matthys KE, Verpooten GA, Peeters PC, Dratwa M, Stolear J-C, et al. Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2003 May 1;18(5):967–76. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfg048>
200. Liu J, Jia W, Yu C. Safety and Efficacy of Spironolactone in Dialysis-Dependent Patients: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Med* [Internet]. 2022 Mar 17;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.828189/full>
201. Zafar Gondal A, Zulfiqar H. Aminophylline [Internet]. NBK545175 ed. StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing LLC; 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11529259>
202. Shahbazi S, Alishahi P, Asadpour E. Evaluation of the Effect of Aminophylline in Reducing the Incidence of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Anesthesiol Pain Med* [Internet]. 2017 Aug 27;7(4). Available from: <https://brieflands.com/articles/aapm-21740.html>
203. Dai B, Liu Y, Fu L, Li Y, Zhang J, Mei C. Effect of Theophylline on Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012 Sep;60(3):360–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638612005604>
204. Basow S. Denise. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc.; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/drug-information/general-drug-information>
205. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Ciprofloxacin-induced theophylline toxicity: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011 May;67(5):521–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21234553>
206. Lee M-J, Lee E, Park B, Park I. Mental illness in patients with end-stage kidney disease in

- South Korea: a nationwide cohort study. *Kidney Res Clin Pract* [Internet]. 2022 Mar;41(2):231–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34974656>
207. Aburamadan HAR, Sridhar SB, Tadross TM. Assessment of potential drug interactions among psychiatric inpatients receiving antipsychotic therapy of a secondary care hospital, United Arab Emirates. *J Adv Pharm Technol Res* [Internet]. 2021;12(1):45–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33532354>
 208. Nieuwstraten C, Labiris NR, Holbrook A. Systematic overview of drug interactions with antidepressant medications. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2006 Apr;51(5):300–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16986820>
 209. Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis. *J Manag care Spec Pharm* [Internet]. 2016 Aug;22(8):939–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27459657>
 210. Przespolewski ER, Westphal ES, Rainka M, Smith NM, Bates V, Gengo FM. Evaluating the Effect of Six Proton Pump Inhibitors on the Antiplatelet Effects of Clopidogrel. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2018 Jun;27(6):1582–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305718300168>
 211. Baré M, Lleal M, Ortonobes S, Gorgas MQ, Sevilla-Sánchez D, Carballo N, et al. Factors associated to potentially inappropriate prescribing in older patients according to STOPP/START criteria: MoPIM multicentre cohort study. *BMC Geriatr* [Internet]. 2022 Dec 11;22(1):44. Available from: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-021-02715-8>
 212. Nothelle SK, Sharma R, Oakes A, Jackson M, Segal JB. Factors associated with potentially inappropriate medication use in community-dwelling older adults in the United States: a systematic review†. *Int J Pharm Pract* [Internet]. 2019 Sep 6;27(5):408–23. Available from: <https://academic.oup.com/ijpp/article/27/5/408/6066802>
 213. Chahine B. Potentially inappropriate medications prescribing to elderly patients with advanced chronic kidney by using 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria. *Heal Sci reports* [Internet]. 2020 Dec;3(4):e214. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33313424>
 214. Guthrie, B., Makubate, B., Hernandez-Santiago V et al. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med*. 2015;13(74).
 215. Rieckert, A., Trampisch, U. S., Klaaßen-Mielke, R., Drewelow, E., Esmail, A., Johansson, T., Keller, S., Kunnamo, I., Löffler, C., Mäkinen, J., Piccoliori, G., Vögele, A., & Sönnichsen A. Polypharmacy in older patients with chronic diseases: a cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):113.
 216. Díaz Planelles I, Navarro-Tapia E, García-Algar Ó, Andreu-Fernández V. Prevalence of

Potentially Inappropriate Prescriptions According to the New STOPP/START Criteria in Nursing Homes: A Systematic Review. *Healthcare* [Internet]. 2023 Feb 1;11(3):422. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/11/3/422>

217. Andolfi, C., & Fisichella PM. Epidemiology of Obesity and Associated Comorbidities. *J Laparoendosc Adv Surg Tech Part A*. 2018;28(8):919–924.
218. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, et al. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One* [Internet]. 2011 Feb 24;6(2):e17148. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21390320>
219. Zhang H, Wong ELY, Wong SYS, Chau PYK, Yip BHK, Chung RYN, et al. Comparison of adaptive versions of the Hong Kong-specific criteria and 2015 Beers criteria for assessing potentially inappropriate medication use in Hong Kong older patients. *BMC Geriatr* [Internet]. 2021 Jun 21;21(1):379. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34154544>
220. Nguyen K, Subramanya V, Kulshreshtha A. Risk Factors Associated With Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use in Ambulatory Care Among the Elderly in the United States: A Cross-Sectional Study. *Drugs - Real World Outcomes* [Internet]. 2023 May 26; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40801-023-00358-2>
221. Griva K, Lai AY, Lim HA, Yu Z, Foo MWY, Newman SP. Non-adherence in patients on peritoneal dialysis: a systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(2):e89001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586478>
222. San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, García J, et al. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatr* [Internet]. 2015 Apr 9;15:42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887546>
223. Nuñez-Montenegro A, Montiel-Luque A, Martin-Aurioles E, Garcia-Dillana F, Krag-Jiménez M, González-Correa J. Evaluation of Inappropriate Prescribing in Patients Older than 65 Years in Primary Health Care. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Mar 4;8(3):305. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/3/305>
224. Morgan SG, Weymann D, Pratt B, Smolina K, Gladstone EJ, Raymond C, et al. Sex differences in the risk of receiving potentially inappropriate prescriptions among older adults. *Age Ageing* [Internet]. 2016 Jul;45(4):535–42. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afw074>
225. Popović B, Quadranti NR, Matanović SM, Lisica ID, Ljubotina A, Duliba DP, et al. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Jun 21;70(6):737–44. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-014-1667-0>
226. Ukhanova M, Markwardt S, Furuno JP, Davis L, Noble BN, Quiñones AR. Are there sex differences in potentially inappropriate prescribing in adults with multimorbidity? *J Am*

- Geriatr Soc [Internet]. 2021 Aug 6;69(8):2163–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.17194>
227. Livio F, Deutschmann E, Moffa G, Rrustemi F, Stader F, Elzi L, et al. Analysis of inappropriate prescribing in elderly patients of the Swiss HIV Cohort Study reveals gender inequity. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021 Feb 11;76(3):758–64. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/76/3/758/6024833>
 228. Alwhaibi M, Balkhi B. Gender Differences in Potentially Inappropriate Medication Use among Older Adults. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023 Jun 12;16(6):869. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/6/869>
 229. Baldoni A de O, Ayres LR, Martinez EZ, Dewulf N de LS, dos Santos V, Pereira LRL. Factors associated with potentially inappropriate medications use by the elderly according to Beers criteria 2003 and 2012. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2014 Apr 23;36(2):316–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11096-013-9880-y>
 230. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The Influence of Educational Level on Polypharmacy and Inappropriate Drug Use: A Register-Based Study of More Than 600,000 Older People. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2009 Jan;57(1):62–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2008.02040.x>
 231. Sarwar MR, Iftikhar S, Sarfraz M. Influence of Education Level of Older Patients on Polypharmacy, Potentially Inappropriate Medications Listed in Beer’s Criteria, and Unplanned Hospitalization: A Cross-Sectional Study in Lahore, Pakistan. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2018 Aug 24;54(4):57. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/54/4/57>
 232. Tommelein E, Mehuys E, Van Tongelen I, Petrovic M, Somers A, Colin P, et al. Community pharmacists’ evaluation of potentially inappropriate prescribing in older community-dwelling patients with polypharmacy: observational research based on the GheOP³S tool. *J Public Health (Bangkok)* [Internet]. 2016 Oct 3; Available from: <https://academic.oup.com/jpubhealth/article-lookup/doi/10.1093/pubmed/fdw108>
 233. Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Jan;77(1):201–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12161>
 234. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2018 Sep 12;14(S2):60. Available from: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-018-0289-y>
 235. Costa C, Abeijon P, Rodrigues DA, Figueiras A, Herdeiro MT, Torre C. Factors associated with underreporting of adverse drug reactions by patients: a systematic review. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2023 May 29; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11096-023-01592-y>
 236. Zeenny R, Wakim S, Kuyumjian Y-M. Potentially inappropriate medications use in

- community-based aged patients: a cross-sectional study using 2012 Beers criteria. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2017 Jan; Volume 12:65–73. Available from: <https://www.dovepress.com/potentially-inappropriate-medications-use-in-community-based-aged-pati-peer-reviewed-article-CIA>
237. Shaper, A. G., Wannamethee, G., & Walker M. Alcohol and mortality in British men: explaining the U-shaped curve. *Lancet* (London, England). 1988;2(8623):1267–1273.
 238. Antonelli Incalzi R , Corsonello A , Pedone C et al. Depression and drug utilization in an elderly population. *Ther Clin Risk Manag*. 2005;1(1):55–60.
 239. Bala SS, Jamieson HA, Nishtala PS. Factors associated with inappropriate prescribing among older adults with complex care needs who have undergone the interRAI assessment. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019 May 4;35(5):917–23. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2018.1543185>
 240. Rankovic GN, Jankovic S, Radovanovic RV, Jovic Z, Pešic G, Pavlovic S, et al. Potentially inappropriate prescribing of drugs in elderly patients on chronic hemodialysis treatment. *Clin Nephrol* [Internet]. 2018 Jun 1;89(6):453–60. Available from: https://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=16326&doi=10.5414/CN109095&L=0
 241. Sipos M, Farcas A, Leucuta DC, Bulik N-B, Huruba M, Dumitrascu D, et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Potentially Inappropriate Prescribing According to STOPP-2 Criteria among Discharged Older Patients—An Observational Retrospective Study. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023 Jun 7;16(6):852. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/6/852>
 242. Diaconu CC, Cozma M-A, Dobrică E-C, Gheorghe G, Jichitu A, Ionescu VA, et al. Polypharmacy in the Management of Arterial Hypertension—Friend or Foe? *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2021 Nov 23;57(12):1288. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/12/1288>
 243. Heran, B. S., Galm, B. P., & Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;8:CD004643.
 244. Mah, G. T., Tejani, A. M., & Musini VM. Methyldopa for primary hypertension. *Cochrane database Syst Rev*. 2009;4:CD003893.
 245. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Le Dudal K, Filipovsky J, et al. Diastolic Blood Pressure and Mortality in the Elderly With Cardiovascular Disease. *Hypertension* [Internet]. 2007 Jul;50(1):172–80. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089797>
 246. Menon MK, Naimark DM, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2001 Nov;16(11):2207–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11682669>
 247. Roumeliotis A, Roumeliotis S, Leivaditis K, Salmas M, Eleftheriadis T, Liakopoulos V.

- APD or CAPD: one glove does not fit all. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2021 Jun;53(6):1149–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33051854>
248. Cardwell K, Kerse N, Hughes CM, Teh R, Moyes SA, Menzies O, et al. Does potentially inappropriate prescribing predict an increased risk of admission to hospital and mortality? A longitudinal study of the ‘oldest old.’ *BMC Geriatr* [Internet]. 2020 Dec 28;20(1):28. Available from: <https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-020-1432-4>
 249. Albert SM, Colombi A, Hanlon J. Potentially inappropriate medications and risk of hospitalization in retirees: analysis of a US retiree health claims database. *Drugs Aging* [Internet]. 2010 May;27(5):407–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20450238>
 250. Lohman MC, Cotton BP, Zagaria AB, Bao Y, Greenberg RL, Fortuna KL, et al. Hospitalization Risk and Potentially Inappropriate Medications among Medicare Home Health Nursing Patients. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2017 Dec;32(12):1301–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28849426>
 251. Huang C-H, Umegaki H, Watanabe Y, Kamitani H, Asai A, Kanda S, et al. Potentially inappropriate medications according to STOPP-J criteria and risks of hospitalization and mortality in elderly patients receiving home-based medical services. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(2):e0211947. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30735544>
 252. Hall RK, Blumenthal JB, Doerfler RM, Chen J, Diamantidis CJ, Jaar BG, et al. Risk of Potentially Inappropriate Medications in Adults With CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2021 Dec;78(6):837-845.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34029681>
 253. Grina D, Karpavičiūtė J, Minkutė R, Briedis V. Impact of hospitalization on potentially inappropriate prescribing: a cross-sectional study in an acute geriatric hospital in Lithuania. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2020 Jun;42(3):903–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32323108>
 254. Scales DC, Fischer HD, Li P, Bierman AS, Fernandes O, Mamdani M, et al. Unintentional Continuation of Medications Intended for Acute Illness After Hospital Discharge: A Population-Based Cohort Study. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2016 Feb;31(2):196–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26369941>
 255. Naserlallah L, Khatib M, Al-Khulaifi A, Danjuma M. Prevalence and global trends of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023 Feb 10;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1122898/full>
 256. Nessim SJ, Bargman JM, Jassal SV, Oliver MJ, Na Y, Perl J. The impact of transfer from hemodialysis on peritoneal dialysis technique survival. *Perit Dial Int* [Internet]. 2015;35(3):297–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24293665>
 257. Legendre B, Lobbedez T, Couchoud C, Lassalle M, Kazes I, Lanot A, et al. Switch from

Hemodialysis to Peritoneal Dialysis: Does the Time Spent on Hemodialysis Impact Outcomes in Peritoneal Dialysis? *Am J Nephrol* [Internet]. 2022;53(7):542–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35732137>

258. Evenepoel P, Meijers BKI, Bammens B, Viaene L, Claes K, Sprangers B, et al. Phosphorus metabolism in peritoneal dialysis- and haemodialysis-treated patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2016 Sep;31(9):1508–14. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfv414>
259. Morishita M, Matsuo N, Maruyama Y, Nakao M, Yamamoto I, Tanno Y, et al. The differences in acid-base status and the calcium parathyroid axis between peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Nephrol* [Internet]. 2016 Aug;86(2):55–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27345183>
260. Macera M, Calò F, Onorato L, Di Caprio G, Monari C, Russo A, et al. Inappropriateness of Antibiotic Prescribing in Medical, Surgical and Intensive Care Units: Results of a Multicentre Observational Study. *Life (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2021 May 24;11(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34073866>
261. Holden TR, Kushner BS, Hamilton JL, Han B, Holden SE. Polypharmacy is predictive of postoperative complications in older adults undergoing ventral hernia repair. *Surg Endosc* [Internet]. 2022 Nov;36(11):8387–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35182214>
262. Chilakapati S, Burton MD, Adogwa O. Preoperative Polypharmacy in Geriatric Patients Is Associated with Increased 90-Day All-Cause Hospital Readmission After Surgery for Adult Spinal Deformity Patients. *World Neurosurg* [Internet]. 2022 Aug;164:e404–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35552032>
263. Kristjansdottir TR, Sigurdsson MI, Jonsdottir F. [The incidence of postoperative and persistent usage of proton pump inhibitors following surgery]. *Laeknabladid* [Internet]. 2023 May;109(5):243–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37166093>
264. Farris, K. B., Carter, B. L., Xu, Y., Dawson, J. D., Shelsky, C., Weetman, D. B., Kaboli, P. J., James, P. A., Christensen, A. J., & Brooks JM. Effect of a care transition intervention by pharmacists: an RCT. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:406.

БИОГРАФИЈА

Милорад Стојадиновић је рођен 8. септембра 1993. године у Крагујевцу. Након завршетка основне школе и Друге крагујевачке гимназије у Крагујевцу, у школској 2012/2013. години, уписао је Интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу које је успешно завршио 2018. године са просечном оценом од 9.27. Током студија учествовао је у програму професионалне студентске размене 2016. у Клиници за трауматологију, Универзитетске обласна болнице Самара, Русија. Одмах након дипломирања, обавио је приправнички стаж у Универзитетском клиничком центру Крагујевац.

Од 2018. године студент је Докторских академских студија, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. У периоду од 05.2019 - 12.2020. стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије за студенте докторских академских студија, У истом периоду, Милорад је волонтирао у Служби за клиничку фармакологију УКЦ Крагујевац. Од 2018. године активно се бави научно-истраживачким радом, аутор/коаутор у 12 радова у међународно признатим часописима.

Од децембра 2020. ради у Универзитетском клиничком центру Србије, до априла 2021. у јединици полуинтезивног лечења Ковид болнице Батајница, потом до марта 2022. у Пријемно-тријажној служби Ургентног центра, да би потом преко програма 100 најбољих дипломаца добио стално заспослење на Клиници за нефрологију где и сада ради. У октобру 2022. започео је специјализацију из интерне медицине на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

БИБЛИОГРАФИЈА

Радови штампани у часописима на СС/СЦИ листи:

1. Stojadinovic M, Zivkovic Zaric R, Lausevic M, Jemcov T, Komadina L, Petrovic D, et al. Factors Associated with Potentially Inappropriate Prescribing in Patients on Peritoneal Dialysis. *Pharmacology*. 2022 Nov 29;1–7.
2. Radica Zivkovic Zaric, Zaric M, Petar Canovic, Janković SM, M Stojadinovic, Nenad Zornic, et al. Validation of the fear of COVID-19 scale in a central Balkan country - Serbia. *Frontiers in Public Health*. 2022 Aug 23;10.
3. Milosavljevic MN, Kostic M, Milovanovic J, Zaric RZ, Stojadinovic M, Jankovic SM, et al. Antimicrobial treatment of *Erysipelatoclostridium ramosum* invasive infections: a systematic review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2021;63.
4. Janković SM, Bogavac-Stanojević N, Mikulić I, Izetbegović S, Iličković I, Krajnović D, Suljic Mehmedika E, Gojak R., Mehičević A, Gazibera B, Mahmutbegović N, Stojadinović M, et al.. A questionnaire for rating health-related quality of life. *Slovenian Journal of Public Health*. 2021 Oct 20;60(4):260–8.
5. Zaric RZ, Jankovic S, Zaric M, Milosavljevic M, Stojadinovic M, Pejcic A. Antimicrobial treatment of *morganella morganii* invasive infections: Systematic review. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2021 Jun;
6. Stojadinovic M, Pantic N, Andjelkovic M, Stojadinovic M. Comparison among different precursor prostatespecific antigen isoform derivatives on prostate cancer prediction in patients with serum prostatespecific antigen bellow 10 ng/ml. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*. 2020 Jan 1;148(3-4):160–6.
7. Stojadinovic M, Pantic D, Stojadinovic M. External validation of prostate health index-based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2020;148(5-6):292–8.
8. Stojadinovic M, Vukovic I, Ivanovic M, Stojadinovic M, Milovanovic D, Pantic D, et al. Optimal threshold of the prostate health index in predicting aggressive prostate cancer using predefined cost–benefit ratios and prevalence. *International Urology and Nephrology*. 2019 Dec 24;52(5):893–901.
9. Jankovic S, Zaric RZ, Stojadinovic M, Lazic Z, Cekerevac I, Susa R. Risk factors for potential drug–drug interactions in patients with pneumonia. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020 Sep 29;
10. Stojadinovic M, Stojadinovic M, Pantic D. Decision tree analysis for prostate cancer prediction. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2019;147(1-2):52–8.
11. Stojadinovic MM, Pantic DN, Stojadinovic MM. Contemporary Distribution of High-Grade Prostate Cancer in the Circumstances of Opportunistic Testing. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2020 Feb 1;21(4):299–305.

12. Pantic DN, Stojadinovic MM, Stojadinovic MM. Decision Tree Analysis for Prostate Cancer Prediction in Patients With Serum Psa 10 Ng/MI or Less. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. 2018 Dec 1;0(0).

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

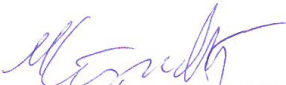
„Неодговарајуће прописивање лекова код пацијената на перитонеумској дијализи“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу _____, 14.04.2023 године,



потпис аутора

Образац 2

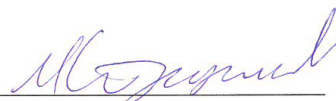
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

„Неодговарајуће прописивање лекова код пацијената на перитонеумској дијализи“

истоветне.

У Крагујевцу, 14.09.2023. године,



потпис аутора

Образац 3

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Милорад Стојадиновић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Неодговарајуће прописивање лекова код пацијената на перитонеумској дијализи“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам


не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 14.01.2023 године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>