



**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΣΤΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ**  
**ΥΓΕΙΑΣ**



**Παρατηρητική μελέτη για την εμφάνιση δευτερογενών ενεργειών από τη  
φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και  
συννοσηρότητες**

**ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΡΟΥΜΠΕΔΑΚΗ**  
**ΤΕ Νοσηλεύτρια**  
**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2020**

**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΣΤΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ**  
**ΥΓΕΙΑΣ**

**“Παρατηρητική μελέτη για την εμφάνιση δευτερογενών ενεργειών από τη  
φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και  
συννοσηρότητες”**

**MARIANNA ΡΟΥΜΠΕΔΑΚΗ**

**Νοσηλεύτρια ΤΕ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

*Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών σπουδών «Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας» .*

**Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:**

**Επιβλέπων καθηγητής:**

**Δρ. Μάριος Σπανάκης** Φαρμακοποιός, Pharm.D., Ph.D., Συνεργαζόμενος Ερευνητής στο Εργαστήριο Πληροφορικής Βίο-Ιατρικής, Ινστιτούτο Υπολογιστικής, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας (Ι.Τ.Ε)

**Συνεπιβλέπων καθηγήτρια:**

**Δρ. Ευρυδίκη Πατελάρου** Αν. Καθηγήτρια, MSc, Ph.D. Σχολή Επιστημών Υγείας, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο

**Μέλος:**

**Δρ. Μιχαήλ Ζωγραφάκης-Σφακιανάκης:** Λέκτορας Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2020**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ) με τίτλο «Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας» του τμήματος Νοσηλευτικής της σχολής επιστημών υγείας του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου. Ο δρόμος για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διατριβής μακρύς γεμάτος όμως με πλούσιες εμπειρίες και βιώματα τόσο σε ερευνητικό όσο και σε ανθρώπινο επίπεδο επικοινωνίας και συνεργασίας. Ως την ελάχιστη δυνατή μνεία με την παρούσα παράγραφο οφείλω να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνηση της και ιδιαίτερα:

Τον Διευθυντή της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων, νεφρολόγο, κ. Τζανάκη Ιωάννη που όχι μόνο μου επέτρεψε την διεξαγωγή της έρευνας αλλά μου στάθηκε ως άνθρωπος και κυρίως ως επιστήμων σε όλη την πορεία με έναν εξαιρετικό τρόπο.

Χωρίς την συμμετοχή των ασθενών με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια δεν θα μπορούσε να διεξαχθεί η ερευνητική φάση. Τους ευχαριστώ ολόθερμα για την πρόθυμη συνεργασία τους.

Τον καθηγητή και επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας κ. Σπανάκη Μάριο για την καθοδήγηση, τις πολύτιμες συμβουλές και παρατηρήσεις επί της οργάνωσης, της δομής και του περιεχομένου της παρούσας εργασίας αλλά και για τον επιδέξιο τρόπο που μου επεσήμανε τα λάθη ή τις παραλείψεις. Κυρίως τον ευχαριστώ διότι μέσα από την πολυδιάστατη επιστημονική του σκέψη και εξόχως τις επικοινωνιακές του συζητήσεις εμπλούτισε τις γνώσεις μου και με βοήθησε στο να διαμορφώσω τεκμηριωμένη άποψη και να μπορώ να την υποστηρίξω με επιχειρήματα.

Κρίνω απαραίτητο να εκφράσω εκ των προτέρων την εκτίμηση μου προς τα υπόλοιπα μέλη της επιτροπής κα Πατελάρου Ευρυδίκη καθώς και τον κ. Ζωγραφάκη-Σφακιανάκη Μιχαήλ για τις χρήσιμες υποδείξεις και τις εύστοχες παρατηρήσεις στον σύνολο της μεταπτυχιακής μου διατριβής.

Ακόμα ευχαριστώ τον κ. Αλεγκάκη Αθανάσιο που ανταποκρίθηκε άμεσα στα ερωτήματα μου σχετικά με την ερευνητική πορεία και μου μεταλαμπάδευσε τα φώτα του ώστε να υλοποιηθεί το ερευνητικό εγχείρημα.

Για την οικογένεια μου, καθώς και για τον Γιώργο, την Δέσποινα και τον Μίλτο θεωρώ πως είναι λίγο δύσκολο να βάλω λέξεις στις ευχαριστίες μου. Υπήρξαν σε όλη αυτήν την πορεία πάντα παρόντες και με κάθε τρόπο συνέβαλαν τα μέγιστα τονίζοντας μου πως: «...Αν προσπαθείς σκληρά να επιτύχεις τους στόχους σου, τελικά δικαιώνεσαι....». Για αυτόν τον λόγο το ελάχιστο που μπορώ να κάνω είναι να τους αφιερώσω το πόνημα τούτο.

# ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

XNN: Χρόνια Νεφρική Νόσος  
ΔΜΣ : Δείκτης Μάζας Σώματος  
XNA: Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια  
eGFR: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης  
KDIGO: Kidney Disease Improving Global outcomes  
KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (National Kidney Foundation)  
PTH: παραθορμόνη ή αλλιώς παραθυρεοειδής ορμόνη  
WHO: World Health Organization  
ADRs: Adverse Drug R

## Πίνακες

<b>Πίνακας 1.</b> Κριτήρια διάγνωσης XNN .....	9
<b>Πίνακας 2.</b> Στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου .....	10
<b>Πίνακας 3.</b> Κλινικά σημεία που χαρακτηρίζουν την νεφρική ανεπάρκεια (Κοτσοβόλης Γ. και Λαζαρίδου Π. Δεκέμβριος 2014) .....	13
<b>Πίνακας 4.</b> Μεταβολές στη φυσιολογία με πιθανό αντίκτυπο στη φαρμακοκινητική φαρμάκων σε ασθενείς με XNN και πιθανή μεταβολή του θεραπευτικού δοσολογικού σχήματος (Lea-Henry et al. 2018).....	24
<b>Πίνακας 5.</b> Κατηγοριοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών που καταγράφονται στη παρούσα μελέτη ...	34
<b>Πίνακας 6.</b> Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στη μελέτη .....	35
<b>Πίνακας 7.</b> Σωματομετρικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στη μελέτη.....	36
<b>Πίνακας 8.</b> Συνήθειες κατανάλωσης καφέ, αλκοόλ, καπνίσματος και συμπληρωμάτων διατροφής από τους συμμετέχοντες .....	36
<b>Πίνακας 9.</b> Αποτελέσματα εργαστηριακών παραμέτρων.....	39
<b>Πίνακας 10.</b> Συχνότητα ανεπιθύμητων δράσεων ανά κατηγορία συστημάτων .....	43

## Διαγράμματα

<b>Διάγραμμα 1.</b> Ποσοστά εμφάνισης συνοδών νοσημάτων .....	37
<b>Διάγραμμα 2.</b> Χρόνος ασθένειας σε μήνες .....	38
<b>Διάγραμμα 3.</b> Αθροιστική συχνότητα ανεπιθύμητων δράσεων ανά κατηγορία συστήματος δράσης .....	41
<b>Διάγραμμα 4.</b> Συχνότητα (%) των κατηγοριών ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων στους ασθενείς της μελέτης.....	42
<b>Διάγραμμα 5.</b> Συχνότητα (%) των κατηγοριών φαρμάκων που λαμβάνουν οι ερωτώμενοι ..	44
<b>Διάγραμμα 6.</b> Αθροιστική συχνότητα φαρμάκων ανά κατηγορία .....	45
<b>Διάγραμμα 7.</b> Συσχέτιση αριθμού φαρμάκων με τον αριθμό των συχνά αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών των ασθενών στη μελέτη.....	48

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	1
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ .....	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT .....	6
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
1.1. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ.....	7
1.1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΩΝ .....	7
1.1.2 ΡΥΘΜΟΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ (estimate Glomerular Filtration Rate, GFR).....	7
1.1.3 ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	8
1.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΧΝΝ .....	9
1.2.1 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ -ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΧΝΝ.....	10
1.2.2 ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	11
1.3 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΧΝΑ .....	12
1.3.1 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	13
1.3.2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ.....	14
1.3.3 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ.....	14
1.3.4 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ .....	15
1.3.5 ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	15
1.4 ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΧΝΑ.....	16
1.4.1 ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΙΑΙΜΙΑ.....	16
1.4.2 ΑΝΑΙΜΙΑ .....	18
1.4.3 ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ.....	19
1.4.4 ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ.....	20
1.4.5 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	20
1.5 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΧΝΑ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	21
1.5.1 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ.....	22
1.5.2 ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ.....	24
1.6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ & ΠΡΟΣΗΛΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΑ.....	25
1.7 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥΣ. 26	
1.7.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ADRs ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΑ .....	27

<b>2</b>	<b>ΣΚΟΠΟΣ</b> .....	<b>30</b>
<b>2.1</b>	<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ</b> .....	<b>30</b>
<b>2.2</b>	<b>ΚΥΡΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ</b> .....	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b> .....	<b>31</b>
<b>3.3.1</b>	<b>ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	<b>31</b>
<b>3.3.2</b>	<b>ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ</b> .....	<b>32</b>
<b>3.3.3</b>	<b>ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΕΙ Η ΜΕΛΕΤΗ</b> .....	<b>32</b>
<b>3.3.4</b>	<b>ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ -ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b> .....	<b>32</b>
<b>3.3.5</b>	<b>ΘΕΜΑΤΑ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΗΘΙΚΗΣ</b> .....	<b>33</b>
<b>3.3.6</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ</b> .....	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	<b>34</b>
<b>4.1</b>	<b>ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ</b> .....	<b>34</b>
<b>4.1.1</b>	<b>ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ</b> .....	<b>34</b>
<b>4.1.2</b>	<b>ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ</b> .....	<b>37</b>
<b>4.1.3</b>	<b>ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ</b> .....	<b>38</b>
<b>4.2</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ &amp; ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ</b> .....	<b>39</b>
<b>4.3</b>	<b>ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ</b> ..	<b>40</b>
<b>5</b>	<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ -ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	<b>50</b>
<b>5.1</b>	<b>ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ</b> .....	<b>50</b>
<b>5.2</b>	<b>ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	<b>57</b>
<b>5.3</b>	<b>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΧΝΑ</b> .....	<b>57</b>
<b>5.4</b>	<b>ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ</b> .....	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	<b>59</b>
<b>6.1</b>	<b>ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ</b> .....	<b>59</b>
<b>6.2</b>	<b>ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ</b> .....	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b> .....	<b>71</b>
<b>7.1</b>	<b>ΈΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΓΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ</b> .....	<b>71</b>
<b>7.2</b>	<b>ΔΕΛΤΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΑ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ</b> .....	<b>75</b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Οι ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο (XNN) αποτελούν μια ειδική κλινική ομάδα ασθενών που απαιτεί εξειδικευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου αλλά και της θεραπείας συνοδών νοσημάτων που δύναται να συνυπάρχουν όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιαγγειακή νόσος και η αρτηριακή υπέρταση. Οι μεταβολές στην φυσιολογία συχνά συνδέονται με αλλαγές στην φαρμακολογική απόκριση αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης δευτερογενών ή ανεπιθύμητων ενεργειών από τα συγχορηγούμενα φάρμακα.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης λαμβάνουν ένα μεγάλο αριθμό φαρμάκων για τη ΧΝΑ και για τα συνοδά νοσήματα τους. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή και η ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων που προκύπτουν από την φαρμακευτική αγωγή και επηρεάζουν τη ποιότητα διαβίωσης των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου πέντε.

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:** Η παρούσα εργασία αποτελεί μια επιδημιολογική ποσοτική μελέτη παρατήρησης χρονικής περιόδου από τον Οκτώβριο έως τον Δεκέμβριο 2018. Ο υπό μελέτη πληθυσμός περιλαμβάνει εξήντα ασθενείς (41 άνδρες και 19 γυναίκες) μέσης ηλικίας 64,83 ±12,93 ετών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα. Εξετάστηκαν δημογραφικοί και κοινωνικοί παράγοντες, ο δείκτης μάζας σώματος, τα αίτια πρόκλησης της νόσου, οι συννοσηρότητες, ο εργαστηριακός έλεγχος, η φαρμακευτική αγωγή –παρεμβάσεις και η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών μέσω ενός ειδικά διαμορφωμένου ατομικού δελτίου καταγραφής σχετιζόμενα με τον φαρμακευτικό αλγόριθμο Naranjo. Οι ανεπιθύμητες δράσεις καταγράφηκαν βάση του ελληνικού εθνικού συνταγολογίου και πληροφοριών για τα φάρμακα από τον ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η καρδιαγγειακή νόσος ήταν οι κυριότερες συννοσηρότητες σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ο πληθυσμός της μελέτης φαίνεται να λαμβάνει κυρίως φωσφοροδεσμευτικά, φάρμακα οστικού μεταβολισμού, αιμοποιητικά και καρδιολογικά φάρμακα. Ως προς την απόλυτη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την φαρμακευτική αγωγή, η απώλεια μνήμης, η υπόταση, οι μυϊκές κράμπες και ο κνησμός ήταν οι κυριότερες και πιο συχνές. Από την ανάλυση των δεδομένων προκύπτει πως ο αυξημένος αριθμός φαρμάκων σχετίζεται με την μη συμμόρφωση στην φαρμακευτική αγωγή και αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση φαίνεται να έχουν μια υψηλή επιβάρυνση όσον αφορά τη χορήγηση φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ΧΝΑ και των συνοδών νοσημάτων. Η ανάλυση των δεδομένων στη παρούσα μελέτη καταγράφει μια συχνή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που δύναται να σχετίζονται με την φαρμακευτική αγωγή. Ο ρόλος του νοσηλευτικού προσωπικού είναι σημαντικός καθώς η αναγνώριση δυνητικών ανεπιθύμητων ενεργειών στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών μπορεί να βοηθήσει το ιατρικό προσωπικό στη βελτίωση της θεραπευτικής αγωγής στα πλαίσια της τεκμηριωμένης καθημερινής κλινικής πρακτικής.

Λέξεις κλειδιά: ADRs, νεφρική ανεπάρκεια, συννοσηρότητες, φαρμακευτική αγωγή.

## **ABSTRACT**

**SUMMARY:** Patients with end-stage renal disease are a clinical group that require specialized therapeutic interventions to treat the complications of the disease but also to treat comorbidities such as diabetes mellitus, cardiovascular disease and arterial hypertension. The changes in physiology, due to the changes in renal function, are often associated with changes in the pharmacological response, thus increasing the risk of secondary or adverse drug reactions (ADRs) from co-administered drugs.

**AIM:** Patients undergoing renal replacement therapy receive a great number of different drugs for their disease and the comorbidities. The aim of this study is to record potentially ADRs that they may impact the quality of life for patients with chronic renal disease stage five.

**METHOD:** This is an epidemiological quantitative observational study of the period from October to December 2018. The study population comprises sixty patients (41 men and 19 women) of average age  $64.83 \pm 12.93$  years who undergo dialysis three times a week. Demographic and social factors, body mass index, causes of disease, comorbidities, laboratory test results, medication interventions, and the reporting of adverse events through a specially designed personal patient's card associated with the Naranjo pharmaceutical algorithm were included and analyzed in the current study. The ADRs were recorded on the basis of the Greek National Formulary for drugs and information received from the European Medicines Agency.

**RESULTS:** Arterial hypertension, diabetes mellitus and cardiovascular disease were the main comorbidities in patients with renal failure. The absolute incidence of adverse drug reactions was memory loss, hypotension, muscle cramps and itching, which were the main and most common observations. This group of patients mainly receives phosphorus-binding pills, bone metabolism drugs, hematopoietic and cardiovascular drugs. The data analysis shows that the increased number of medications is related to non-compliance with medication and an increase in adverse reactions.

**CONCLUSIONS:** Hemodialysis patients have a high level of drug burden resulting in frequent drug-related problems such as ADRs. Guidelines as well as ongoing training by health care staff on therapy administration and prevention of adverse events are important. Furthermore, the role of nursing staff is important in identifying potential ADRs in patients with end-stage renal disease and assist medical staff to improve treatment in the context of evidence-based clinical practice.

**Key words:** ADRs, kidney failure, co-morbidities, medication drugs.



## **A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

#### **1.1.ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ**

##### **1.1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΩΝ**

Οι νεφροί διατηρούν σταθερό τον όγκο και την σύσταση των διαλυμάτων του ανθρωπίνου σώματος και εξισορροπούν τυχόν διακυμάνσεις που επέρχονται από την λήψη τροφής, τον κυτταρικό μεταβολισμό και άλλους παράγοντες όπως η σωματική κόπωση και το περιβάλλον. Στον ανθρώπινο οργανισμό οι νεφροί επιτελούν βασικές λειτουργίες: α) ρυθμίζουν την οξεοβασική ισορροπία, β) αποβάλλουν προϊόντα μεταβολισμού, γ) απομακρύνουν ουσίες, δ) ρυθμίζουν την ηλεκτρολυτική ισορροπία καθώς και την σύσταση του όγκου των υγρών, ε) παράγουν ερυθροποιητίνη & ρενίνη και στ) ενεργοποιούν την βιταμίνη D (Feehally J et al. 2014). Κατά την πειραματική διήθηση τα ούρα διέρχονται από τα ουροφόρα σωληνάρια και τα αθροιστικά σωληνάρια τα οποία αποχετεύουν στους κάλυκες της νεφρικής πυέλου. Μέσω των ουρητήρων τα ούρα συγκεντρώνονται στη κύστη και αποβάλλονται από τον οργανισμό μέσω της ουρήθρας. Οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί με τους οποίους οι νεφροί επιτυγχάνουν την διατήρηση της εσωτερικής ομοιόστασης προϋποθέτει την δομική τους ακεραιότητα και από αυτήν άμεσα εξαρτώμενη είναι η λειτουργική τους ικανότητα (Gilbert& Weiner, 2017).

Η ερυθροποιητίνη εκκρίνεται λόγω της υποξίας που προκαλεί ελαττωμένη διαθεσιμότητα στους νεφρούς και καταλήγει στην συστηματική κυκλοφορία (Feehally Jet al. 2014). Οι ενδοθηλίνες (αγγειοσυσπαστικά πεπτίδια) παράγονται στους νεφρούς και συμβάλλουν στην εξέλιξη της πρωτεϊνουρίας (Kohan DE & Barton M. 2014). Στα νεφρικά σωληνηριακά κύτταρα παράγεται ως τελικό προϊόν η καλσιτριόλη (1,25 διυροξυβιταμίνη D<sub>3</sub>) που βοηθά στην απορρόφηση του ασβεστίου από το λεπτό έντερο, στην επαναρρόφηση του ασβεστίου από τους νεφρούς, στην μείωση της παραθορμόνης και στον οστικό μεταβολισμό (Moyer VA, 2012).

Φυσιολογικά έως και τα 60 έτη οι άνδρες απεκκρίνουν 20-25 mg/kg κρεατινίνη ούρων και οι γυναίκες 15-20 mg/Kg. Στην γήρανση οι ανατομικές αλλοιώσεις έχουν επιπτώσεις και στην φυσιολογία των νεφρών. (Verma V et al. 2012). Έχει παρατηρηθεί σταδιακή ελάττωση του ρυθμού πειραματικής διήθησης (eGFR), μείωση της νεφρικής ροής πλάσματος (από 650 ml/min σε 290 ml/min μετά τα 80 έτη), αυξανόμενη αγγειακή αντίσταση και αύξηση της επίπτωσης της μικρολευκωματουρίας (αλβουμίνη ούρων 30-300mg/24h) κυρίως σε διαβητικούς και υπερτασικούς ασθενείς αλλά και σε ασθενείς χωρίς συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. (Verma V et al. 2012).

##### **1.1.2 ΡΥΘΜΟΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ (estimate Glomerular Filtration Rate, GFR)**

Ο ρυθμός πειραματικής διήθησης (estimate Glomerular Filtration Rate- eGFR) είναι το κλειδί στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Νεφρική κάθαρση είναι η ποσότητα πλάσματος (χωρίς πρωτεΐνες και κύτταρα) που διηθείται-καθαίρεται σε όλα τα πειράματα του νεφρού ανά μονάδα χρόνου (Sime FB et al. 2015). Για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας

έχουν χρησιμοποιηθεί οι καθάρσεις διαφόρων ουσιών όπως η ιουλίνη, η συστατίνη C, η κρεατινίνη και άλλες. Ευρέως χρησιμοποιείται η κρεατινίνη που προέρχεται από τον μεταβολισμό των μυών, απελευθερώνεται στο πλάσμα σε σταθερό ρυθμό, διηθείται στο σπείραμα, δεν επαναροφάται και δεν μεταβολίζεται.

Για τον υπολογισμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) υπάρχουν διάφορες εξισώσεις που βασίζονται τόσο στην τιμή της κρεατινίνης όσο και σε άλλες παραμέτρους όπως το βάρος, την ηλικία, την φυλή, το φύλο, το άζωτο ουρίας αίματος και την αλβουμίνη. Κυριότερη εξίσωση που χρησιμοποιείται στους ενήλικες είναι η Cockcroft-Gault:

$ClCr (ml/min) = (140 - ηλικία) * (ιδανικό \Sigma B)(kgr) / 72 * SCr(mgr/dl)$ , ενώ στις γυναίκες το κλάσμα πολλαπλασιάζεται \*0.85.

Άλλος τρόπος υπολογισμού προκύπτει από τη MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):  $GFR = 175 \times st.SCr - 1.154 \times ηλικία - 0.203 \times (0.742 \text{ σε άνδρες})$ .

Ακόμα η CKD-EPI (Chronic Kidney Disease –Epidemiology Collaboration) χρησιμοποιείται με μεγαλύτερη ακρίβεια για την εκτίμηση του GFR σε άνδρες, γυναίκες αντίστοιχα με την ακόλουθο υπολογισμό:

$SCr \leq 0.7 \text{ mg/dl}, = 144 \times (Scr/0.7) - 0.329 \times (0.993)^{ηλικία}$  ή  $Scr > 0.7 \text{ mg/dl}, = 144 \times (Scr/0.7) - 1.209 \times (0.993)^{ηλικία}$  σε γυναίκες και  $Scr \leq 0.9 \text{ mg/dl}, = 141 \times (Scr/0.9) - 0.411 \times (0.993)^{ηλικία}$  ή αν  $Scr > 0.9 \text{ mg/dl}, = 141 \times (Scr/0.9) - 1.209 \times (0.993)^{ηλικία}$  σε άνδρες<sup>1</sup>.

Για τα παιδιά χρησιμοποιείται η εξίσωση Schwartz:  $K * ύψος (cm) / Pcr (mg / dL)$ . Ο συντελεστής K είναι 0,55 για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών, 0,55 για κορίτσια 13 έως 21 ετών και 0,70 για αγόρια 13 έως 21 ετών (Pierrat A. et al. 2003).

### 1.1.3 ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα παγκοσμίως που μετατρέπεται σταδιακά σε μεγάλη πρόκληση για τον χώρο της υγείας ενώ η αιτιολογία της συνδέεται και με άλλες χρόνιες παθολογικές καταστάσεις με υψηλό επιπολασμό όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα (π.χ. αρτηριακή υπέρταση) και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (Thawornchaisit P et al. 2015). Ιστορικά, από την αρχαιότητα η XNN ήταν δύσκολα αναγνωρίσιμη, εξαιρετικά θανατηφόρα ενώ ακόμα και ο Ιπποκράτης περί το 2500 π.Χ. πίστευε πως το πόσιμο νερό ευθύνεται για λιθιάσεις, δυσκολία στην ούρηση και φλεγμονές στα νεφρά (Κυρίτσης Η και Τρίγκα Κ, 2015). Το 1827 ο Άγγλος ιατρός Bright είναι ο πρώτος που περιέγραψε το νόσημα με συμπτώματα όπως την αρτηριακή υπέρταση, ναυτία και δύσπνοια που οδηγούσε τους πάσχοντες σε θάνατο. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI, 2012) η νεφροπάθεια ορίζεται ως **“ανωμαλία της λειτουργικότητας των νεφρών στην δομή ή την λειτουργία με επιπτώσεις στην υγεία ενός ανθρώπου και εν μέρει συνδεδεμένη με την αιτία, την σοβαρότητα και τον ρυθμό εξέλιξης”**. Τα κριτήρια διάγνωσης της XNN ορίζονται στον **πίνακα 1**.

<sup>1</sup> kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\_calculator.cfm, accessed April 2019

**Πίνακας 1.** Κριτήρια διάγνωσης ΧΝΝ

Δείκτες νεφρικής βλάβης (σε ισχύ 1 ή περισσότεροι)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Αλβουμινουρία (λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων &gt;30mg/gr).</li><li>• Ανωμαλίες στο ίζημα ούρων</li><li>• Ηλεκτρολυτικές διαταραχές λόγω σωληνιακής βλάβης.</li><li>• Ιστοπαθολογικές ανωμαλίες</li><li>• Ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού</li></ul>
Μειωμένο GFR	e GFR <60ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

Βάση των νεότερων οδηγιών της Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI, 2012) η αλβουμινουρία τίθεται ως κριτήριο διάγνωσης βάσει του eGFR ο οποίος συνυπολογίζεται με την κρετινίνη ορού, την ηλικία και το φύλο.

Ο Γριβέας Ι. (2014) αναφέρει πως η ΧΝΝ θεωρείται ασθένεια «παγόβουνο» που οι διαγνωσμένοι συστηματικοί ασθενείς αποτελούν μόνο την κορυφή του, ενώ μέχρι και σήμερα υπάρχει μεγάλος αριθμός αδιάγνωστων περιστατικών που η νόσος υφίσταται με καταστροφικές συνέπειες για την δομή και την λειτουργικότητα των νεφρών με κακή πρόγνωση και συχνές επιπλοκές στους ασθενείς.

## 1.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΧΝΝ

Τα κυριότερα νοσήματα που ευθύνονται για την πρόκληση νεφρικής νόσου είναι (Ζηρογιάννης Π και συν.2005):

1. Πρωτοπαθείς νόσοι των νεφρών, σπειραματονεφρίτιδες, διάμεσες σωληνιακές νεφρίτιδες.
2. Διάμεσες σωληνιακές νεφρίτιδες που οφείλονται σε απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος πχ. Υπερτροφία προστάτη.
3. Κληρονομικές νεφρικές παθήσεις, πολυκυστική νεφροπάθεια, σύνδρομο Alport.
4. Νεφροπάθεια εξαιτίας συστηματικού νοσήματος ή τοξικής βλάβης όπως αρτηριακή υπέρταση, κολλαγονώσεις, ουρική αρθρίτιδα, νεφροπάθεια από φάρμακα.

Οι μηχανισμοί που προτείνονται για την ΧΝΝ σχετιζόμενη με την γήρανση είναι το οξειδωτικό στρες, η απώλεια μιτοχονδρίων, η ενδονεφρική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η νεφρική ισχαιμία, η συσσώρευση προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και οι χρόνιες συνέπειες της αύξησης του ουρικού οξέος (Patel &Holley, 2015). Η ΧΝΝ δύναται να προάγει την γήρανση λόγω των τοξικών μεταβολών στο εσωτερικό περιβάλλον του οργανισμού όπως η τοξικότητα από φώσφορο. Οι ασθενείς με ΧΝΝ πρέπει να εκτιμώνται τακτικά από νεφρολόγο αλλά και από άλλες ειδικότητες ανάλογα με το στάδιο και τις επιπλοκές (Stevens & Levin, 2013).

Σήμερα, επιπρόσθετοι παράγοντες νεφροπάθειας αποτελούν τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι συστηματικές λοιμώξεις, οι λοιμώξεις ουροποιητικού, οι λιθιάσεις ουροποιητικού, οι αποφράξεις του τελευταίου τμήματος του ουροποιητικού, η χρήση τοξικών ουσιών, η γήρανση

του πληθυσμού, ο ανοδικός επιπολασμός της παχυσαρκίας, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση.

Οι παράγοντες αυτοί αποτελούν τις κυριότερες αιτίες της νεφρικής δυσλειτουργίας που αθροιστικά ξεπερνούν κατά πολύ το 50% των αιτιών που οδηγούν σε αιμοκάθαρση (Abboud & Henrich, 2010). Υπάρχουν βέβαια και παράγοντες που αυξάνουν την ευαισθησία στην νεφρική βλάβη όπως το οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου, η μείωση της νεφρικής μάζας, το μικρό σωματικό βάρος κατά την γέννηση και το χαμηλό πνευματικό και οικονομικό επίπεδο.

### 1.2.1 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ -ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΧΝΝ

Βάση των οδηγιών της KDIGO (KDIGO 2012), υπολογίζονται τα στάδια της νεφρικής νόσου βασισμένα στον Ρυθμό της Σπειραματικής Διήθησης- ΡΣΔ (eGFR) προσαρμοσμένο στην επιφάνεια σώματος του ασθενούς και όχι μόνον στην μέτρηση κρεατινίνης ορού. Ο eGFR αποτελεί έναν βασικό νεφρικό λειτουργικό δείκτη που η μείωσή του αντανακλά στην ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας. Η σταδιοποίηση είναι βασισμένη σε εργαστηριακά ευρήματα σοβαρότητας της νόσου, συσχετίζει τον βαθμό της νεφρικής λειτουργίας με τις επιπλοκές της και δείχνει την διαστρωμάτωση των κινδύνων για απώλεια νεφρικής λειτουργίας. Για την εκτίμηση του ΡΣΔ η συχνότερη χρησιμοποιούμενη εξίσωση είναι η Cockcroft-Gault που βασίζεται στην κρεατινίνη ορού, προσαρμοσμένη στο βάρος και το φύλο.

1. 1 ή G1 , πρώιμη βλάβη με φυσιολογικά ή αυξημένο GFR >90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
2. 2ή G2 στάδιο αντιρρόπησης με μικρή ή μείωση του GFR = 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
3. Στα δύο πρώτα στάδια που ο ΡΣΔ είναι >60 απαιτείται και ένδειξη νεφρικής βλάβης.
4. 3 ή G3 στάδιο προ ουραιμίας, ήπια έως μέτρια μείωση του GFR =30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
5. 4 ή G4 στάδιο ουραιμίας (ουραιμικό σύνδρομο) σημαντική μείωση του GFR = 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
6. ή G5 τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας με τιμή GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Πίνακας 2.** Στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου

Στάδιο ΧΝΝ	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Περιγραφή (Νεφρική βλάβη με ...)
1 ή G1	≥ 90	... φυσιολογικό ή αυξημένο GFR
2 ή G2	60 – 89	... ήπια μείωση του GFR
3a ή 3Ga	45 – 59	... ήπια έως μέτρια μείωση του GFR
3b ή 3Gb	30 – 44	... μέτρια έως σοβαρή μείωση του GFR
4 ή G4	15 – 29	... σοβαρή μείωση του GFR
5 ή G5	< 15	Νεφρική ανεπάρκεια (εξωνεφρική κάθαρση)

Η συνήθης ταξινόμηση της ΧΝΝ (**Πίνακας 2**) από την ομάδα μελέτης KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD (2012) έχει επίσης ευρέως υιοθετηθεί και βασίζεται σε τρία θεμελιώδη στοιχεία: α) τη βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος, για τα στάδια 1 και 2 (πρωτεϊνουρία, αλβουμινουρία ύπαρξη κύστεων, ρικνός νεφρός κλπ.), β) την ελαττωμένη λειτουργικότητα, η οποία καθορίζεται από τον υπολογιζόμενο GFR, ανεξάρτητα από τη βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος για τα στάδια 3,4 και γ) την χρονιότητα των βλαβών για την διάκριση από περιπτώσεις οξείας και αναστρέψιμης νεφρικής βλάβης.

Η νεφρική νόσος σταδίου 1 μπορεί σχετικά γρήγορα να εξελιχθεί σε στάδιο 5 (τελικό) ανάλογα την πρωτοπαθή αιτία πρόκλησης και την συνύπαρξη συνοδών νοσημάτων που επιβαρύνουν την νεφρική λειτουργία ενώ συχνά οι ασθενείς δεν εμφανίζουν κανένα σύμπτωμα μέχρι να εισαχθούν στο τελικό στάδιο της νόσου ( Ζηρογιάννης Π και συν., 2005). Το πρώτο στάδιο της ΧΝΝ είναι το αρχικό που μπορεί να υπάρχει νεφρική βλάβη αλλά να μην έχει επηρεαστεί ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Το τρίτο είναι αυτό με τον μεγαλύτερο επιπολασμό με περίπου 2500 νέους καταγεγραμμένους ασθενείς ετησίως (Εθνικό Αρχείο Καταγραφής Ασθενών με Νεφροπάθεια, 2018) .

Το τέταρτο στάδιο λέγεται και προτελικό διότι είναι λίγο πριν το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας που ο ασθενής θα χρειαστεί υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με εξωνεφρική καθαρση. Σημεία κλειδιά για την πορεία της νόσου είναι η διάγνωση σε αρχικό στάδιο, η τροποποίηση της διαιτητικής και χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής με στόχο την επιβράδυνση της εξέλιξης συνεκτιμώντας το τύπο της νεφρικής νόσου, τις συννοσηρότητες, το βαθμός νεφρικής λειτουργίας και τις πιθανές επιπλοκές ( Ζηρογιάννης Π και συν., 2005).

## **1.2.2 ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Η Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ), αποτέλεσμα νεφρικής νόσου, είναι μία κλινική κατάσταση που παρατηρείται μη αναστρέψιμη βλάβη του νεφρικού ιστού. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας που σταδιακά μπορεί να μειωθεί ακόμη περισσότερο με τελικό αποτέλεσμα την αναγκαιότητα νεφρικής υποκατάστασης.

Ως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (renal failure) ορίζεται η παρουσία νεφρικής βλάβης (που διαγιγνώσκεται σε έλεγχο αίματος, ούρων, απεικονιστικό ή παθολογοανατομικό έλεγχο) για χρονικό διάστημα άνω των τριών μηνών με ή χωρίς μείωση του eGFR ή όταν ο eGFR είναι κάτω από 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> για χρονικό διάστημα άνω των τριών μηνών με ή χωρίς παρουσία νεφρικής βλάβης (KDIGO 2012), Venuthurupalli S. et al. 2017).

Παράλληλα δείκτες εκτίμησης της πορείας της νεφρικής νόσου είναι η αλβουμινουρία (λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων –albumin/creatinine ratio ACR, πάνω από 30mg/gr), οι κύλινδροι ερυθροκυττάρων σε υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, τα λιπώδη οβάλ σωματίδια και οι κύλινδροι λιποκυττάρων σε πρωτεϊνουρία.

Σε απεικονιστικό εργαστηριακό έλεγχο δύναται να βρεθούν πολυκυστικοί νεφροί, υδρονέφρωση λόγω απόφραξης, νεφρικές ουλές λόγω εμφράκτων, πυελονεφρίτιδα ή κυστεοουρητική παλινδρόμηση, αρκετά μικροί ή μεγάλοι νεφροί και στένωση νεφρικής αρτηρίας (Inker et al. 2014).

Η νόσος συχνά μπορεί να εκδηλωθεί με την εμφάνιση μιας συνεχούς επιδεινούμενης νεφρικής ανεπάρκειας (βαθμιαίας ή ακόμα και αστραπιαίας) με κυριότερη την λειτουργική αδυναμία του νεφρικού φίλτραρίσματος (Abbound& Henrich, 2010). Θα πρέπει να σημειωθεί

πως με τις μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης δεν επιτυγχάνεται η αποκατάσταση όλων των λειτουργιών που επιτελούν οι φυσιολογικοί νεφροί. Απομακρύνονται τα περιττά προϊόντα του μεταβολισμού και επιτυγχάνεται η ομοιόσταση του ύδατος και των ηλεκτρολυτών. Αντίθετα, η ενδοκρινική λειτουργία του νεφρού δεν υποκαθίσταται.

Βάση της έκθεσης της Ευρωπαϊκής Νεφρολογικής Εταιρείας (ERA -EDTA, European Renal Association -European Dialysis & Transplant Association, 2016) ο αριθμός ασθενών με νεφρική νόσο που εντάχθηκε σε συνεδρίες αιμοκάθαρσης ήταν ιδιαίτερα υψηλός σε σχέση με τις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες (σχεδόν 194 ασθενείς /1.000.000 πληθυσμού) ενώ ταυτόχρονα περίπου εβδομήντα εκατομμύρια ευρωπαίοι έπασχαν από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με μέσο όριο ηλικίας τα 65 έτη, κυρίως άνδρες με πρωτογενή διάγνωση τον σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον οι ετήσιες εκθέσεις του United States Renal Data System (USRDS) για το έτος 2017 κατέγραψαν πως τα πιο συχνά, κυριότερα αίτια νεφρικής νόσου που οδηγούν σε αιμοκάθαρση είναι η Αρτηριακή Υπέρταση και ο Σακχαρώδης Διαβήτης, παρόμοια με τα στοιχεία της ERA -EDTA (Gilbert & Weiner, 2017).

### 1.3 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΧΝΑ

Η κλινική εικόνα της ΧΝΝ, αρχικά μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να περιλαμβάνει μη ειδική (γενική) συμπτωματολογία όπως κόπωση, αδυναμία, ανορεξία, ναυτία, μεταλλική γεύση, αδυναμία συγκέντρωσης, αϋπνία, μυϊκούς σπασμούς, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, διαταραχές ύπνου, συμπτώματα κατάθλιψης και ουραιμικού κνησμού. Αυτά εμφανίζονται συνήθως σε GFR κάτω από 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Webster AC. et al. 2017). Αυτό που καθιστά τόσο δύσκολη την ερμηνεία αυτών των συμπτωμάτων είναι ότι η αιτιολογία τους είναι συχνά πολυπαραγοντική και μπορεί να σχετίζεται με τις συννοσηρότητες, την φαρμακευτική αγωγή ή άλλες επιπλοκές της νεφρικής ανεπάρκειας. Η νόσος όμως είναι μη αναστρέψιμη και συνήθως ακολουθεί μια προοδευτικά δυσμενής πορεία για τον ασθενή καθώς η ανεπάρκεια εξελίσσεται, αναπτύσσεται η κλινική εικόνα της ουραιμίας, η οποία είναι συνέπεια της έξω-και ενδο-εκκριτικής λειτουργίας των νεφρών και διαταράσσει όλα τα όργανα του σώματος.

Στις κλινικές ενδείξεις που υποδεικνύουν ανάγκη άμεσης έναρξης θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας περιλαμβάνονται η εμφάνιση ουραιμικών συμπτωμάτων (περικαρδίτιδα, εγκεφαλοπάθεια, διαταραχές ηλεκτρολυτικής ισορροπίας), σοβαρή μεταβολική οξέωση (pH κάτω από 7,2), υπερκαλιαιμία ή κατακράτηση υγρών που δεν ανταποκρίνεται σε συντηρητική θεραπεία, νευρολογική συμπτωματολογία (επιληπτικές κρίσεις ή νευροπάθεια), ενώ οι ασθενείς μπορεί να υποφέρουν από καχεξία και σημαντικό υποσιτισμό (Venuthurupalli S. et al. 2017). Στους ηλικιωμένους ασθενείς τα ουραιμικά συμπτώματα δύναται να εμφανιστούν με αυξημένη κρεατινίνη ορού στο αίμα, απώλεια πρωτεϊνών στα ούρα, οιδήματα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Η αρτηριακή υπέρταση, η υπερκαλιαιμία, η περιφερική νευροπάθεια, η αναιμία, διαταραχές μεταβολισμού των οστών, είναι μερικές από τις επιπλοκές της ΧΝΝ, που σχετίζονται με μειωμένη ποιότητα ζωής, μείωση των γνωστικών λειτουργιών και φυσικά αύξηση των εισαγωγών στα νοσοκομεία και την χρήση μεγάλου αριθμού φαρμάκων (Webster AC. et al. 2017). Η κλινική εικόνα των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ποικίλει σε μεγάλο βαθμό. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν κάποια από τα κλινικά σημεία που χαρακτηρίζουν τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (**Πίνακας 3**).

**Πίνακας 3.** Κλινικά σημεία που χαρακτηρίζουν την νεφρική ανεπάρκεια (Κοτσοβόλης Γ. και Λαζαρίδου Π. Δεκέμβριος 2014)

<b>Αναπνευστικό</b>	Διάμεσο οίδημα Κυψελιδικό οίδημα Πλευριτική συλλογή	<b>Μεταβολικές διαταραχές</b>	Μεταβολική οξέωση Υπερκαλιαιμία Υποασβεστιαίμια Υπερφωσφαταιμία Υποαλβουμινουρία
<b>Κυκλοφορικό</b>	Υπερογκαιμία Υπέρταση Περικαρδίτιδα Αρρυθμίες αρτηριοσκλήρυνση	<b>Αιματολογικές Διαταραχές</b>	Αναιμία Δυσλειτουργία αιμοπεταλίων Δυσλειτουργία λευκοκυττάρων
<b>Νευρικό</b>	Περιφερική νευροπάθεια Νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος Εγκεφαλοπάθεια	<b>Ενδοκρινικό</b>	Δυσκολία ρύθμισης της γλυκόζης Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός Υπερτριγλυκιδαιμία
<b>Γαστρεντερικό</b>	Ανορεξία Ναυτία Ελαττωμένη γαστρική κινητικότητα Γαστρικά έλκη Γαστρορραγία		
<b>Δέρμα</b>	Κνησμός Εκχυμώσεις	<b>Μυοσκελετικό</b>	Οστεοδυστροφία

### 1.3.1 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Σε ασθενείς, κυρίως τελικού σταδίου 5, η ουραιμική καρδιομυοπάθεια χαρακτηρίζεται από διαστολική δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή υπερτροφία που συνδυαστικά με την ισχαιμία του μυοκαρδίου και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές πιθανά συμβάλλουν στην υψηλή συχνότητα αιφνίδιου θανάτου (Pun PH et al. 2009). Η αρτηριακή υπέρταση κυριαρχεί της κλινικής εικόνας και αναπτύσσεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΝ αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα αγγειακού επεισοδίου. Στα πλαίσια αυτά, ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης μπορεί να επιβραδύνει τον ρυθμό εξέλιξης της νόσου ακόμα και σε ασθενείς με ΧΝΝ (Scolari & Ravani, 2010). Σύμφωνα με μελέτη μετανάλυσης οι περισσότεροι ασθενείς με προοδευτική νεφρική νόσο εμφανίζουν δυσλιπιδαιμία και έτσι η χορήγηση στατινών κρίνεται αναγκαία εφόσον μειώνει τα επίπεδα λιπιδίων, τα καρδιακά συμβάντα και τη πρωτεΐνουρία, εν τούτοις δε βελτιώνει την θνησιμότητα των ασθενών (Stripolli et al. 2008).

### 1.3.2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η οστική νεφρική νόσος περιγράφει ένα ευρύτερο κλινικό σύνδρομο που αναπτύσσεται ως συστηματική διαταραχή του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών εξαιτίας της ΧΝΝ και εκδηλώνεται με ανωμαλίες στον μεταβολισμό των οστών ή με εξωσκελετικές ασβεστώσεις. Η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από μειωμένη νεφρική απέκκριση των φωσφορικών αλάτων με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων φωσφόρου στο αίμα με συνοδό μειωμένο μεταβολισμό της βιταμίνης D (1,25 υδρόξυ vit.D). Παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα ασβεστίου, μειωμένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και διαταραχές της παραθορμόνης ορού. Η υπερφωσφαταιμία, η υπερασβεστιαμία, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, οι αγγειακές ασβεστώσεις ή οι ασβεστώσεις αυξάνουν τον επιπολασμό καρδιακών νοσημάτων που οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα (KDICO, mineral bone disorder, 2017).

Η αύξηση της παραγωγής των φωσφορικών οξέων διεγείρουν την αύξηση της εκρηκτικής παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) με αποτέλεσμα τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που με την σειρά του μειώνει τα επίπεδα ασβεστίου ορού στα οστά, μειώνει την καλσιτριόλη και την παραγωγή βιταμίνης D και ευθύνεται για την υποασβεστιαμία (Copland M. et al. 2016). Οι Yalin AS και συν. (2013) έδειξαν πως σε κάθε αύξηση 1 ng/dl σε επίπεδο ορού του φωσφόρου και του ασβεστίου αυξάνεται έως και 12% ο κίνδυνος εμφάνισης αυτόματου κατάγματος και καλσιφύλαξης στους ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο.

### 1.3.3 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

Η παραθορμόνη ορού (PTH) είναι ρυθμιστής του ασβεστίου στο αίμα και δρα κυρίως στα οστά. Ο Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με ΧΝΑ περιλαμβάνοντας σοβαρές κλινικές επιπτώσεις όπως η νεφρική οστεοδυστροφία και επασβεστώσεις του καρδιαγγειακού συστήματος (Παπαδημητρίου Μ και Αδάμου Αικ., 2019). Όταν η παραθορμόνη αδυνατεί να διορθώσει τα επίπεδα του ασβεστίου στο πλάσμα λόγω οργανικής ανεπάρκειας προκαλείται υποασβεστιαμία με συνοδό αποτέλεσμα την υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων. Συνήθως τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου προάγουν τον Δευτεροπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό μειώνοντας τα επίπεδα ασβεστίου στο πλάσμα με την κλινική εικόνα να χαρακτηρίζεται από διάχυτα άλγη οστών, αυτόματα κατάγματα, μυοπάθεια και κνησμό. Ακόμα υπάρχουν επασβεστώσεις αγγείων και σπανιότερα ισχαιμική νέκρωση ιστών (καλσιφύλαξη) (Παπαδημητρίου Μ και Αδάμου Αικ., 2019).

Η διάγνωση τίθεται με την ανεύρεση υψηλών επιπέδων παραθορμόνης στον ορό αίματος ενώ η φαρμακευτική θεραπεία έγκειται σε ασβεστομιμητικά φάρμακα (Σινακαλσέτη), φωσφοροδεσμευτικά και ανάλογα βιταμίνης D ενώ ενίοτε χρειάζεται και χειρουργική αντιμετώπιση (Τρίγκα Κ. και συν 2011). Ωστόσο συχνά καταγράφονται και μέτριας έντασης ανεπιθύμητες δράσεις από την χορήγηση της Σινακαλσέτης όπως ναυτία, έμετος και διάρροια που αντιμετωπίζονται με τροποποίηση της συνιστώμενης δοσολογίας ενώ θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ΧΝΑ και ταυτόχρονα ηπατική ανεπάρκεια λόγω της πιθανής παρατεταμένης αύξησης των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα. (Bover et al. 2016).



### **1.3.4 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ**

Στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I και II, η διαβητική νεφροπάθεια είναι αποτέλεσμα λειτουργικών και δομικών μεταβολών και εμφανίζεται σε ποσοστό 20-30% των ασθενών αποτελώντας δε την κύρια επιπλοκή της νεφρικής νόσου. Η βλάβη εντοπίζεται στο νεφρικό σπείραμα και προκαλεί συγκεκριμένες λειτουργικές και δομικές διαταραχές (όπως η σπειραματική σκλήρυνση). Η παθοφυσιολογία της είναι πολύπλοκη, κυρίαρχο ρόλο φαίνεται να έχει η υπεργλυκαιμία ενώ η κλινική της εικόνα περιλαμβάνει την λευκωματουρία και την προοδευτική ΧΝΝ. Η διαβητική νεφροπάθεια ορίζεται κλασσικά από την παρουσία πρωτεϊνουρίας είτε σε ασθενείς με τύπο I είτε σε τύπο II με αυξανόμενη συχνότητα περίπου στο 34% των διαβητικών ασθενών (Sorensen et al. 2006). Η ανάπτυξη και η πρόοδος της διαβητικής νεφροπάθειας μπορεί να επιβραδυνθεί με την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και με αύξηση της προσκόλλησης και της προσήλωσης στους θεραπευτικούς στόχους για τη διαχείριση της νόσου από τους διαβητικούς ασθενείς, όμως εξακολουθεί και αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας με τεράστιο οικονομικό κόστος στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης (Ghaderian et al. 2015).

### **1.3.5 ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

Οι ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας παρουσιάζουν ευρύ φάσμα δερματικών παθήσεων οι οποίες πολλές φορές σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο λόγω άμεσης ή έμμεσης απόρροιας του ουραιμικού περιβάλλοντος. Η παθογένεια των δερματικών συμπτωμάτων κυρίως του ουραιμικού κνησμού είναι πολυσύνθετη και βασίζεται στην δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και την ενεργοποίηση μηχανισμών φλεγμονής που επιτείνουν τα συμπτώματα.

Το δέρμα των ασθενών με ουραιμία έχει ένα χαρακτηριστικό απαλό καφεκίτρινο χρώμα, και παρουσιάζει εύκολα μώλωπες. Το 50% των ασθενών εμφανίζει ξηρότητα δέρματος και με εμφανή αποχρωματισμό νυχιών. Το σύνολο των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια παρουσιάζει δερματικές αλλοιώσεις κολαγονικού τύπου και συνδετικού ιστού ενώ ασθενείς που φέρουν μόνιμους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες συχνά αναπτύσσουν δερματικές αλλοιώσεις (Gagnon & Desai, 2013).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι συνήθως τοπική με εναπόθεση λιπαντικών, ενυδατικών κρεμών και αλοιφών με υψηλή περιεκτικότητα σε ύδωρ, έλαια, ιχθυέλαια για την ενυδάτωση του δέρματος. Η μείωση των επιπλοκών επί του δέρματος εντάσσεται επίσης στους θεραπευτικούς στόχους αντιμετώπισης της ΧΝΝ μέσω αύξησης του χρόνου αιμοκάθαρσης, χρήσης βιοσυμβατών μεμβρανών αιμοκάθαρσης υψηλής διαπερατότητας, βελτίωσης της θρέψης, επαρκή έλεγχο του υπερπαραθυρεοειδισμού και μέσω της ρύθμισης των επιπέδων φωσφόρου και ασβεστίου. Επίσης φάρμακα όπως η ναλφουραμίνη, η ναλροξόνη, η πρεγκαμπαλίνη τα αντισταμινικά, η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία και ειδικότερα η φωτοθεραπεία με UV-B έχουν χρησιμοποιηθεί στην συστηματική αντιμετώπιση κυρίως του ουραιμικού κνησμού (Gagnon & Desai, 2013).

## 1.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΧΝΑ

Η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί κλινικό σύνδρομο με ραγδαία αύξηση παγκοσμίως. Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ανισορροπιών στην αιμόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου, της αναιμίας, της υπερλιπιδαιμίας και του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Συχνά οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση λαμβάνουν πλήθος περίπλοκων φαρμακευτικών αγωγών σε σύγκριση με άλλες χρόνιες ασθένειες που τους προδιαθέτει σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στην βιβλιογραφία γίνονται αρκετές αναφορές για την πολυφαρμακία σε ασθενείς με ΧΝΝ για την χρήση πάνω από πέντε διαφορετικών φαρμακευτικών σκευασμάτων ημερησίως ανεξάρτητα της κλινικής ένδειξης (Weir & Fink, 2014). Τα συνήθη προβλήματα από την θεραπευτική αγωγή που προκύπτουν στους συγκεκριμένους ασθενείς σχετίζονται με: α) μη επεξεργασμένες ενδείξεις χορήγησης β) με την ακατάλληλη επιλογή φαρμάκων γ) την ακατάλληλη δοσολογία φαρμάκων δ) τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις ε) τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων και στ) με την μη θεραπευτική συμμόρφωση (Fink et al. 2009).

Επιπλέον συχνά παρατηρείται το φαινόμενο του φαρμακευτικού καταρράκτη. Με τον συγκεκριμένο όρο περιγράφεται η κατάσταση κατά την οποία συμπτώματα που εμφανίζονται και οφείλονται στην ήδη λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή, αντιμετωπίζονται με την συνταγογράφηση νέων φαρμάκων αυξάνοντας τον συνολικό αριθμό της θεραπευτικής αγωγής. Έτσι ο ασθενής επιφορτίζεται με νέες δυνητικά ανεπιθύμητες φαρμακευτικές δράσεις ενώ θα μπορούσε απλά να γίνει αναπροσαρμογή της δόσης ή αντικατάσταση από άλλη φαρμακευτική κατηγορία (Guthrie et al. 2015).

Η συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών ταυτόχρονα μπορεί να παρουσιάζει πληθώρα προβλημάτων που σχετίζονται με: α) την υπερφωσφαταιμία που συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού διεγείροντας την έκκριση της παραθορμόνης αυξάνοντας έτσι το κόστος της οστικής νόσου και της νευρολογικής τοξικότητας, β) στην υπερκαλιαιμία που γίνεται ανακατανομή του καλίου λόγω μεταβολικής οξέωσης, αυξημένης κυτταρικής απελευθέρωσης και μειωμένης αποβολής φαρμάκων από τα νεφρά αυξάνοντας τον κίνδυνο του αιφνίδιου θανάτου, γ) υπέρταση, όπου ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση εμφανίζουν ως παράδοξη αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά την συνεδρία ή μετά το τέλος της που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας και δ) αναιμίας όπου οι περισσότεροι ασθενείς κυρίως λόγω της μειωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης, της απώλειας αίματος που οφείλεται στην ίδια την διαδικασία της αιμοκάθαρσης λόγω πήξης του αίματος εντός του φίλτρου της αιμοκάθαρσης καθώς της αιμορραγικής προδιάθεσης από το πεπτικό σωλήνα (Karamanidou C et al. (2008), Μπίκος Α.Σ. και συν. (2015), Παπαδημητρίου Μ& Αδάμου Α. (2018).

### 1.4.1 ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΙΑΙΜΙΑ

Η διαταραχή στον μεταβολισμό των οστών είναι μια συνηθισμένη επιπλοκή της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (Copland et al. 2016). Η υπερφωσφαταιμία πιθανώς προάγει την ασβεστοποίηση του μυοκαρδίου, των βαλβίδων και των αρτηριών αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. (Ketteler et al. 2013). Σε προοπτική παρατηρητική μελέτη το 2009 (Isakova et al. 2009), συμμετείχαν 8610 ασθενείς που

βρίσκονταν σε αρχικό στάδιο αιμοκάθαρσης, εκ των οποίων οι 3.555 έλαβαν ενώ 5.055 δεν έλαβαν φωσφοροδεσμευτικά σκευάσματα τους τρεις πρώτους μήνες θεραπείας. Η συγκεκριμένη μελέτη συνδέθηκε με την χρήση των φωσφοροδεσμευτικών χαπιών βελτιώνοντας την επιβίωση των ασθενών υπό αιμοκάθαρση από 18% στο 30% χωρίς επιπρόσθετα την λήψη βιταμίνης D ενώ η μείωση των τιμών του φωσφόρου στον ορό βελτίωσε την κλινική έκβαση ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου.

Βάση κατευθυντήριων οδηγιών της KDIGO (2017) οι συνιστώμενες τιμές φωσφόρου κυρίως σε ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής νόσου είναι 2,5-4,5 mg/dl (0,81-1,45 mmol/lit). Η απέκκριση του φωσφόρου γίνεται κυρίως από τους νεφρούς κάτι που δεν είναι εφικτό στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών που η απέκκριση συμβαίνει μόνο κατά την αιμοδιήλυση. Έτσι μαζί με την σύσταση για μείωση πρόσληψης τροφών με φώσφορο για την πρόληψη της υπερφωσφαταιμίας της ΧΝΝ είναι και τα φωσφοροδεσμευτικά φάρμακα. Η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων δεσμεύουν τον φώσφορο της τροφής στο έντερο και το σύμπλεγμα αποβάλλεται στα κόπρανα.

Τα φωσφοροδεσμευτικά χάπια αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος της θεραπευτικής αγωγής που λαμβάνουν ασθενείς με τελικό στάδιο ΧΝΑ με κυριότερα το ανθρακικό ασβέστιο, το οξικό ασβέστιο και συνδυασμό οξικού ασβεστίου και ανθρακικού μαγνησίου που είναι αποτελεσματικά όμως η χρήση τους έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο υπερασβεστιαμίας και ανάπτυξης αγγειακών αποτιτανώσεων (Cernaro et al. 2016). Τα φωσφοροδεσμευτικά χωρίς ασβέστιο όπως το υδροξείδιο του αργιλίου ή ανθρακικού αργιλίου καθώς και η υδροχλωρική ή ανθρακική σεβελαμέρη είναι εξίσου αποτελεσματικά δεν προκαλούν αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό, μειώνουν τα επίπεδα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) χοληστερόλης, όμως προκαλούν παρενέργειες κυρίως από το γαστρεντερικό. (Copland et al. 2016).

Μέχρι σήμερα σε κλινικό επίπεδο τα δεδομένα είναι περιορισμένα όσον αφορά την επίδραση των φωσφοροδεσμευτικών στη βελτίωση της κλινικής έκβασης των ασθενών με απασβεστώσεις και καρδιαγγειακό κίνδυνο ούτε για τη μακροχρόνια ασφάλεια τους χωρίς χρόνια συσσώρευση στα οστά. Το σουκροφερικό οξύ-υδροξείδιο για παράδειγμα που είναι σχετικά νέο σκεύασμα που βασίζεται σε σίδηρο έχει παρόμοια αποτελέσματα στην μείωση της φωσφαταιμίας όμως οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγαλύτερες δόσεις (Cozzolino et al. 2014). Παράμετροι που έχουν σημασία για όλα τα φωσφοροδεσμευτικά είναι το pH του γαστρεντερικού σωλήνα στο οποίο δρουν καθώς και η επίδρασή τους στα οστά, στα επίπεδα FGF-23 (αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 23, fibroblast growth factor 23), στις εξωσκελετικές απασβεστώσεις και στην καρδιαγγειακή και τη συνολική θνησιμότητα (Σονικιάν Μ.Α, 2013).

Τα κυριότερα κριτήρια επιλογής ενός φωσφοροδεσμευτικού προϊόντος είναι η έλλειψη απορρόφησης, η απουσία γαστρεντερικών ενοχλημάτων και κυρίως το χαμηλό κόστος. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιοδική αιμοκάθαρση πρέπει να λαμβάνουν την συγκεκριμένη αγωγή κάθε φορά που γευματίζουν, ανάλογα τις ατομικές ανάγκες. Δυστυχώς λόγω της υψηλής δοσολογίας των φωσφορικών αλάτων αρκετοί ασθενείς πολύ συχνά δεν συμμορφώνονται με τις φαρμακευτικές οδηγίες (Chiu Y-W et al. 2009). Γενικά, η χρήση των φωσφοροδεσμευτικών πρέπει να εξατομικεύεται και έχουν μεγάλη σημασία παράγοντες που

επιηρεάζουν τη σχέση αποτελεσματικότητα- ανεπιθύμητες ενέργειες ή "ρίσκο-όφελος" καθώς και η συμμόρφωση/προσκόλληση στη θεραπεία από τους ασθενείς (Σονικιάν Μ.Α, 2013).

#### 1.4.2 ANAIMIA

Η αναιμία είναι συνήθως σοβαρή επιπλοκή της ΧΝΑ τελικού σταδίου. Η μειωμένη επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων αποδίδεται στις ουραιμικές τοξίνες οι οποίες καθιστούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια ευαίσθητα στο οξειδωτικό στρες και προκαλούν την πρόωρη καταστροφή τους στον μυελό των οστών ενώ ενισχύονται συμπτώματα όπως η ωχρότητα, δυσκολία στην αναπνοή, ταχυκαρδία και ευερεθιστότητα. Επιπροσθέτως η απώλεια αίματος που οφείλεται στην ίδια την διαδικασία της αιμοκάθαρσης καθώς και οι αιμορραγίες από τον γαστρεντερικό σωλήνα κυρίως από την χορήγηση ηπαρίνης κατά την συγκεκριμένη διαδικασία αποτελούν επιπλέον επιβαρυντικούς παράγοντες πρόκλησης αναιμίας.

Η έλλειψη φυλλικού οξέος, συμπλέγματος βιταμινών Β, η έλλειψη καρνιτίνης και κυρίως η μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης και η έλλειψη σιδήρου είναι παράγοντες που επιδεινώνουν την αναιμία της νεφρικής ανεπάρκειας (WHO, anaemia 2011). Η αναιμία ως επιπλοκή στην ΧΝΑ σταδίου 5 σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μπορεί να οφείλεται είτε σε έλλειψη σιδήρου λόγω δυσχερούς απελευθέρωσης του από το νεφρικό παρέγχυμα και τροφοδότησης του μυελού των οστών είτε λόγω της σιδηροπενικής ερυθροποίησης που επιτείνεται από την χορήγηση της ερυθροποιητίνης καθώς και στην υποκείμενη φλεγμονώδη κατάσταση που χαρακτηρίζει την ουραιμία (KDIGO 2012).

Τα τελευταία χρόνια η χρήση παραγόντων ερυθροποίησης καθώς και η προσεκτική διαχείριση της φερριτίνης μέσω συμπληρωμάτων σιδήρου οδήγησε σε μείωση των μεταγγίσεων κυρίως σε ασθενείς σταδίου 5, ενώ έχει συσχετισθεί και με την μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (Parfrey et al. 2009). Ακόμα οι Parfrey PS et al (2009) σε μια μελέτη κοορτής έδειξαν πως οι ερυθροποιητικοί παράγοντες πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση λόγω των έντονων μεταβολικών και αιμοδυναμικών διαταραχών που παρατηρούνται. Οι συγκεκριμένες μεταβολές μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, σε αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου, καρδιαγγειακών επεισοδίων και παρατεταμένης νοσηλείας.

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιοδική αιμοκάθαρση τα επίπεδα ερυθροποιητίνης είναι πολύ χαμηλότερα διότι η παραγωγή της εξαρτάται από την «λειτουργική» νεφρική μάζα η οποία με την σειρά της δεν ανταποκρίνεται (KDIGO 2012). Τα τελευταία χρόνια η ερυθροποιητίνη Α ως παράγοντας διέγερσης της ερυθροποιητίνης αποτελεί την αρχική επιλογή για την θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης βελτίωσε αισθητά τα συμπτώματα της αναιμίας, την ποιότητα ζωής, την επιβίωση και μείωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας (Carrera & Burnier, 2009). Η χορήγηση της γίνεται είτε ενδοφλέβια είτε υποδόρια έως τρεις φορές την εβδομάδα με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η δαρμπαποετίνη Α είναι μακράς δράσης με παρατεταμένες δόσεις, χορηγείται μια φορά την εβδομάδα ή ανά δεκαπέντε ημέρες και διατηρεί τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σταθερά. (Shubhadeep et al. 2019). Με την είσοδο και την χρήση της ανακατασκευασμένης human epoetin επιτυγχάνεται σε αρκετούς ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας ο στόχος Hb>11 gr/dl (Shubhadeep et al. 2019).

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζονται χορήγηση ερυθροποιητικού παράγοντα συστήνεται η θεραπεία με σίδηρο όταν δεν υπάρχουν σημεία ενεργού λοίμωξης, επιδιώκεται η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ή η μείωση της δόσης της ερυθροποιητίνης και η τιμή κορεσμού της τρανσφερίνης να είναι κάτω από 30% και της φερριτίνης <300 ng/dl (KDIGO 2012). Τα από του στόματος σκευάσματα σιδήρου δεν επαρκούν να καλύψουν τις ανάγκες των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση κυρίως λόγω της μειωμένης εντερικής απορρόφησης, αλλά και των αυξανόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που οδηγούν τους ασθενείς σε μη συμμόρφωση στην φαρμακευτική αγωγή.

Στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών η ενδοφλέβια χορήγηση σιδηρού πλεονεκτεί καθώς συμβάλλει στην άνοδο της αιμοσφαιρίνης και στην μείωση της χορηγούμενης ερυθροποιητίνης (Mcdougall et al. 2016). Ο συγκεκριμένος τρόπος χορήγησης ενέχει τον κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων όπως υπόταση, κεφαλαλγία κνησμός καθώς και γαστρεντερικών διαταραχών όπως μετεωρισμό, δυσκοιλιότητα, και αποχρωματισμό κοπράνων. Τέλος η μετάγγιση αίματος έγκειται σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση μόνο με πολύ σοβαρή αναιμία στην οποία η αιμοσφαιρίνη είναι κάτω από <80g/dl λόγω του αυξημένου κινδύνου επιπλοκών όπως της αλλοανοσοποίησης και της υπερφόρτωσης σιδήρου (Litton et al. 2013).

### **1.4.3 ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ**

Η αιμοδυναμική αστάθεια κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης θεωρείται σοβαρή επιπλοκή που συνδέεται είτε με την παράδοξη άνοδο της αρτηριακής πίεσης είτε με την βαριά υπόταση κατά την διάρκεια ή μετά το τέλος της συνεδρίας (Santos et al. 2012). Η εμφανιζόμενη υπόταση αποτελεί την πιο συχνή και σημαντική επιπλοκή με αυξημένο βαθμό νοσηρότητας και θνησιμότητας, ενώ αντίθετα η υπέρταση της αιμοκάθαρσης θεωρείται βασικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου λόγω της δυσκολίας βελτιστοποίησης του Ξηρού Βάρους(υπερφόρτωση εξωκυττάριου όγκου) και της υπερβολικής πρόσληψης νατρίου ενώ αποτελεί ένα από τα κλινικά κριτήρια επάρκειας της αιμοδιήλυσης (Locatelli et al. 2004). Η υπερφόρτωση με υγρά, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι μερικοί από τους παράγοντες που συμμετέχουν στη παθογένεια του φαινομένου (Μπίκος ΑΣ και συν. 2015).

Ενδεικτικά, σε μελέτη μετανάλυσης φάνηκε πως 213 από τους 1718 ασθενείς εμφάνισαν αύξηση της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης πάνω από 10 mmHg μετά την έναρξη της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, με σχετικά χαμηλό Ξηρό Βάρος. Ο καθημερινός προσδιορισμός του ιδανικού (ξηρού) σωματικού βάρους των ασθενών υπό αιμοκάθαρση αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ομαλή διεξαγωγή της θεραπείας τους και βασίζεται κυρίως σε κλινικά κριτήρια όπως η εμφάνιση δύσπνοιας, οίδημάτων, υπέρτασης ή αντιθέτως παρουσία υποτασικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, μυϊκών κραμπών, κακουχίας κλπ. Επίσης οι ασθενείς είχαν μικρότερη κρεατινίνη ορού και λάμβαναν περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα με κυριότερη την καρβεδιλόλη (Inring et al. 2009). Σε μια άλλη παρατηρητική μελέτη κοορτής μετά από περίπου τρία χρόνια καταγραφών διαπιστώθηκε πως ακόμα και μια μέση αύξηση της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσεως πάνω από 5 mmHg στην αιμοκάθαρση συνδέονταν με 3,9 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου (Yang CY. et al. 2012).

Η αφαίρεση των αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης (όπως οι α-MEA<sup>2</sup> και οι β-αποκλειστές όπως η ατενολόλη ή μετοπρολόλη) συμβάλλουν στην παθογένεια της ανόδου της Αρτηριακής Πίεσεως σε αντίθεση με τις συγκεντρώσεις των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου καθώς και των υποδοχέων αγγειοτενσίνης που φαίνεται πως δεν επηρεάζονται (Μπίκος ΑΣ και συν. 2015). Τέλος κλινικές μελέτες απέδειξαν πως η χορήγηση ερυθροποιητίνης συνδέεται με την υπέρταση της αιμοκάθαρσης (Boyle & Berns, 2014). Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις πρέπει να στοχεύουν στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση λαμβάνοντας υπόψη και τις φαρμακολογικές ιδιότητες των σκευασμάτων καθώς και τις μεταβολές στην δοσολογία της αιμοκάθαρσης όπως η αύξηση της συχνότητας ή την διάρκεια της.

#### **1.4.4 ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ**

Η υπερκαλιαιμία αποτελεί μια επικίνδυνη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση και μπορεί να οφείλεται είτε στην λήψη τροφών με υψηλή περιεκτικότητα καλίου, είτε στην λήψη β-αποκλειστών και αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (Παπαδημητρίου Μ και συν. 2017). Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να έχουν βαριά κλινικά συμπτώματα που μπορεί να οδηγήσουν μέχρι και σε αιφνίδιο θάνατο, (χλωριούχο κάλιο ορού >7 Meq/L) με χαρακτηριστική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα ανύψωσης T και διευρυμένου QRS. Θεραπευτικές συστάσεις όπως η προσεγμένη ουραιμική διαίτα, η καλή αρτηριοφλεβική επικοινωνία, η λειτουργικότητα του κεντρικού φλεβικού καθετήρα, η αναπροσαρμογή ή αντικατάσταση των φαρμακευτικών δόσεων καθώς και άλλες προσεγγίσεις ενδείκνυνται για την αποφυγή υπερκαλιαιμίας (Παπαδημητρίου Μ και Αδάμου Αικ. 2018).

#### **1.4.5 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, έχοντας έτσι έναν επιπλέον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ομοκυστεΐνη είναι ένα μη πρωτεϊνικό αμινοξύ που συντίθεται από μεθειονίνη (Heinz et al. 2009). Τόσο στα πρώτα στάδια της νεφρικής νόσου όσο και στην νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου συμβαίνουν μεταβολικές αλλαγές όπως της οξέωσης και της συστηματικής φλεγμονής ενώ τα συνοδά νοσήματα και η πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή συνήθως οδηγούν στον υποσιτισμό με επακόλουθη την ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος και των βιταμινών συμπλέγματος Β. Ακόμα παράγοντες όπως η ανορεξία, η γαστροπάρεση, η αργή εντερική διέλευση, η διάρροια καθώς και η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου επιδεινώνουν την νεφρική ανεπάρκεια (Capelli et al. 2019). Η υπερομοκυστεϊναιμία αντιμετωπίζεται με την χρήση συμπληρωμάτων διατροφής φυλλικού οξέος και βιταμινών Β.

Η υπερομοκυστεϊναιμία εμπλέκεται στην επιτάχυνση των αθηροσκληρωτικών διεργασιών και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Η σοβαρή υπερομοκυστεϊναιμία έχει αρνητική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις του

---

<sup>2</sup> α-MEA: Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης

φυλλικού οξέος και των βιταμινών B6, B12. Η χορήγηση φυλλικού οξέος (5mg/ημερησίως) καθώς και των βιταμινών έχει αποδειχτεί πως μειώνει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης χωρίς όμως να τα επαναφέρει στα φυσιολογικά επίπεδα (Heinz et al. 2009).

Επιπλέον η χρόνια νεφροπάθεια οδηγεί σε σημαντικές διαταραχές της ομοιόστασης της καρνιτίνης στο πλάσμα, ενώ η έλλειψή της ειδικά σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση οδηγεί στην αλληλοεπικάλυψη της αναιμίας που αντιδρά με την ερυθροποιητίνη, στην υπόταση κατά την διάρκεια της συνεδρίας, στις καρδιαγγειακές επιπλοκές και στην δυσλειτουργία των σκελετικών μυών (Katalinic et al. 2018). Αν και τα αποτελέσματα από την συμπλήρωση λεβοκαρνιτίνης σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο είναι αντικρουόμενα, θεωρείται πως έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην άμβλυση της υποαντιδραστικότητας της ερυθροποιητίνης, στην μείωση των μυϊκών κραμπών και στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ (Katalinic et al. 2018).

## **1.5 ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΧΝΑ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

Η χρόνια νεφρική νόσος χαρακτηρίζεται από μεταβολές στη φυσιολογία λόγω αλλαγών στη λειτουργία των οργάνων του σώματος εξαιτίας της μειωμένης λειτουργίας των νεφρών. Οι διαταραχές στη φυσιολογία μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή κυρίως λόγω των μεταβολών στην εκκριτική λειτουργία των νεφρών αλλά και στη λειτουργία του ήπατος που παίζουν καθοριστικό ρόλο στη πορεία του φαρμάκου στον οργανισμό (φαρμακοκινητική). Ειδικά σε ασθενείς με ΧΝΝ και νεφρική υποκατάσταση τα πράγματα γίνονται ακόμα πιο περίπλοκα για φάρμακα τα οποία η νεφρική κάθαρση τους διαδραματίζει σημαντικό ρόλο όσον αφορά τη παραμονή τους στον οργανισμό.

Η φαρμακοκινητική εξετάζει τις διαδικασίες και τις παραμέτρους με τις οποίες μια φαρμακολογικά δραστική ένωση απορροφάται, κατανέμεται μεταβολίζεται και απεκκρίνεται από το σώμα ενώ η φαρμακοδυναμική μελετάει τις διαδικασίες και τις παραμέτρους με τις οποίες η φαρμακολογικά δραστική ένωση αλληλοεπιδρά με βιολογικά μόρια στόχους (κύτταρα, ιστούς, όργανα, συστήματα), (Brunton L, Blumenthal D et al. 2008). Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι αλλαγές της φυσιολογίας στους ασθενείς με ΧΝΑ επηρεάζουν την φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική ενός φαρμάκου είναι ουσιώδης για την ορθολογική χρήση των φαρμακευτικών σκευασμάτων και την βελτιστοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων μειώνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών (Lea Henry et al. 2018). Με τους όρους φαρμακοκινητική -φαρμακοδυναμική νοούνται οι διαδικασίες και οι παράμετροι που διαμορφώνουν το τελικό φαρμακολογικό και κατ' επέκταση κλινικό αποτέλεσμα (Brunton L, Blumenthal D et al. 2008).

Σε κλινικό επίπεδο όλο και περισσότερα δεδομένα απαιτούνται σήμερα από τους ρυθμιστικούς οργανισμούς για τη χορήγηση φαρμάκων σε ασθενείς με ΧΝΑ. Παρόλο που οι θεραπευτικές συστάσεις σχετικά με την αναπροσαρμογή των δόσεων στην νεφρική νόσο είναι περιορισμένες, για παράδειγμα μεταξύ του 2000-2007, το 57% των φακέλων υποβολής νέων φαρμάκων στην Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (FDA) εξέτασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες στην νεφρική δυσλειτουργία και μόνο το 44% αυτών αξιολόγησε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Επιπρόσθετα τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάσει την φαρμακοκινητική ενός φαρμάκου κυρίως σε επίπεδο μεταβολισμού ή ενεργητικότητας

μεταφοράς (Zhang Y et al. 2009). Τα φάρμακα ή οι μεταβολίτες τους που απεκκρίνονται κυρίως από τα νεφρά μπορεί να έχουν παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής έτσι ανάλογα με τον επιθυμητό θεραπευτικό στόχο μπορεί: α) να δίδεται εφάπαξ δόση β) δόση σε παρατεταμένο χρονικό διάστημα ή μειωμένη δόση στα συνήθη χρονικά διαστήματα (UKMi ,NHS, 2016). Η τρέχουσα κατευθυντήρια οδηγία συνιστά πριν την συνταγογράφηση του φαρμακευτικού σκευάσματος από τους θεράποντες ιατρούς την προσεκτική αξιολόγηση της κρεατινίνης ορού και του GFR.

### **1.5.1 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ**

Η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από πολλαπλές φυσιολογικές επιδράσεις οι οποίες προκαλούν κλινικά σημαντικές αλλαγές στην φαρμακοκινητική και ποικίλουν μεταξύ των νοσούντων (Darren MR et al. 2018). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν μια μεγάλη ποικιλία νόσων και συνδρόμων που σχετίζονται με την νεφρική ανεπάρκεια. Μια αλλαγή στην φαρμακοκινητική μπορεί να μεταβάλλει την έκθεση του φαρμάκου και να οδηγεί σε υψηλές ή χαμηλές δόσεις προκαλώντας ενδεχομένως ανεπιθύμητες ενέργειες ή ακόμα και υπο-θεραπευτικές συγκεντρώσεις (Darren MR et al. 2018). Ένα τυπικό παράδειγμα αλλαγής της φυσιολογίας που επηρεάζει τη φαρμακευτική αγωγή είναι ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) που επηρεάζει τη νεφρική κάθαρση πολλών φαρμάκων ενώ οι μεταβολές στη νεφρική λειτουργία επηρεάζουν και τη μεταβολική κάθαρση από το ήπαρ (Dreisbach & Lertora, 2008).

Οι φαρμακοκινητικές αλλαγές στην απορρόφηση, κατανομή και την νεφρική κάθαρση είναι καλά χαρακτηρισμένες ή γενικά προβλέψιμες (FDA 2010). Περίπου στα 1959 ο Calvin Kunin(Kunin et al. 1959) πραγματοποίησε την πρώτη συστηματική μελέτη της παράτασης της ημίσειας ζωής των φαρμάκων σε ασθενείς με σταδιακά επιβαρυνόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία οδηγεί στην μείωση της συστηματικής κάθαρσης των φαρμάκων που απεκκρίνονται από τους νεφρούς η οποία απαιτεί μειωμένη δοσολογία για την αποφυγή τοξικότητας. Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας επηρεάζει τη κατανομή πολλών φαρμάκων μέσω επίδρασης στην βιοδιαθεσιμότητα, στην πρωτεϊνική σύνδεση, στον όγκο κατανομής και στις οδούς νεφρικής κάθαρσης (Nolin, 2015).

Η νεφρική απέκκριση των φαρμάκων περιλαμβάνει τρεις φυσιολογικές διαδικασίες: την σπειραματική διήθηση, την ενεργητική σωληνηριακή έκκριση και την παθητική επαναρρόφηση στα άπω σωληνάρια. Κατά την σπειραματική διήθηση το νεφρικό σπείραμα κατακρατεί μόνο τα μεγάλα μόρια και συγκεκριμένα πρωτεΐνες πλάσματος ενώ το διήθημα περιέχει όλα τα μικρά μόρια όπως τα φάρμακα. Κατά την σωληνηριακή έκκριση οι μικρομοριακές ενώσεις αποβάλλονται από τα ούρα ενώ στην επαναρρόφηση μη ιονισμένα φάρμακα μπορούν να διοχετεύονται από τον αυλό του νεφρικού σωληναρίου πίσω στην συστηματική κυκλοφορία. Η αυξομείωση του pH των ούρων μπορεί να μεταβάλλει αυτήν την διαδικασία αλλάζοντας τον ιονισμό των φαρμάκων σε περιπτώσεις ασθενών οξέων ή βάσεων και έτσι να μεταβάλλει την απέκκριση τους (Σκουρολιάκου Μ, 2017)

Οι διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας και ο αντίκτυπος στη φυσιολογία ποικίλει από άτομο σε άτομο (μεγάλη δια-τομική μεταβλητότητα). Αν και ορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες υπάρχουν, αυτές αποτελούν ουσιαστικά τη βάση για περιορισμένο αριθμό φαρμάκων. Έτσι, η ανάγκη για κατανόηση και ενσωμάτωση φαρμακοκινητικών παραμέτρων κατά τη



δοσολογία είναι πολύ σημαντική για το κλινικό ιατρό. Επίσης σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και το είδος της εμφανιζόμενης ανεπάρκειας (χρόνια ή οξεία) όπου στη χρόνια οι μεταβολές φαίνεται να συμβαίνουν παράλληλα με την εξέλιξη της νόσου σε μεταγενέστερο χρόνο (Lea Henry et al. (2018), Velonosi & Urquhart, 2014).

Η προσαρμογή της δοσολογίας αφορά όχι μόνο την αρχική δόση εφόδου αλλά και το δοσολογικό σχήμα συντήρησης. Ο eGFR, η κρεατινίνη, η κάθαρση κρεατινίνης και ο όγκος κατανομής (Vd) είναι οι κυριότερες φαρμακοκινητικές παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη και καθορίζουν το προφίλ συγκέντρωσης –χρόνου (έκθεση φαρμάκου) για τους ασθενείς και συνεπώς το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα (Lea Henry et al. 2018). Η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ενδέχεται να έχει σημαντικές συνέπειες στη νεφρική κάθαρση (παθητικά) των φαρμάκων και την απέκκρισή τους και μπορεί να προάγει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (αυξημένες συγκεντρώσεις). Είναι προφανές ότι πιθανές συννοσηρότητες που επηρεάζουν περαιτέρω και άλλες φαρμακοκινητικές διαδικασίες καταστούν πιο περίπλοκο το πρόβλημα (Reese et al. 2013).

Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας επηρεάζει την απέκκριση άμεσα μέσω μείωσης της νεφρικής κάθαρσης και έμμεσα μέσω επίδρασης στον ηπατικό μεταβολισμό (ενδογενής ηπατική κάθαρση). Ο ηπατικός μεταβολισμός αφορά έναν βιοχημικό μετασχηματισμό ενός φαρμάκου σε πιο λιποδιαλυτή (για απέκκριση από τη χολή) ή πιο υδατοδιαλυτή μορφή (για απέκκριση από τους νεφρούς) (Khanal et al. 2014). Τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP450 είναι απαραίτητα για τον μεταβολισμό πολλών φαρμάκων. Αν και αυτή η κατηγορία έχει περισσότερα από 50 ένζυμα, έξι από αυτά μεταβολίζουν το 90% των φαρμάκων, με τα δύο πιο σημαντικά ένζυμα να είναι τα CYP3A4 και CYP2D6. Η γενετική μεταβλητότητα (πολυμορφισμός) σε αυτά τα ένζυμα μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση του ασθενούς στις συνταγογραφούμενες κατηγορίες φαρμάκων (Lynch & Price, 2007).

Η ενδογενής ηπατική κάθαρση στη νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί ανάλογα τη κατηγορία του μεταβολικού ενζύμου και διαδικασία που μεταβολίζει το φάρμακο (Khanal et al. 2014). Αντίθετα για φάρμακα με ευρύ θεραπευτικό δείκτη που μεταβολίζονται αποκλειστικά στο ήπαρ και δεν εμφανίζουν νεφρική κάθαρση δεν φαίνεται να επηρεάζονται από την μείωση της σπειραματικής διήθησης συνεπώς και οι προσαρμογές της δόσης είναι και λιγότερο σημαντικές (Darren et al. 2018). Η ικανότητα ενός φαρμάκου να απομακρυνθεί κατά την αιμοκάθαρση (Dialyzability) εξαρτάται: α) από την διαβατότητα του φαρμάκου από το φίλτρο εξωνεφρικής κάθαρσης, β) από το μοριακό βάρος της χημικής ουσίας, γ) την ηλεκτροχημική πολικότητα του μορίου –ευδιαλυτότητα του και δ) τον βαθμό πρωτεϊνικής σύνδεσης της φαρμακευτικής ουσίας με τις λευκοματικές ορού (Sun et al. 2006).

Η νεφρική ανεπάρκεια σε συνδυασμό με την γήρανση επηρεάζουν την κλινική ανταπόκριση μειώνοντας τον αριθμό των υποδοχέων (Emax) και τον βαθμό ευαισθησίας του (κυτοχρώματος CYP 450), μειώνουν την δέσμευση στους υποδοχείς καθώς ενισχύουν την ανταγωνιστική δράση, ή τις δράσεις συνέργειας και με αποτέλεσμα τοξικότητας των φαρμάκων (σχέση αποτελέσματος-συγκέντρωσης) (Keller & Hann, 2018). Για παράδειγμα η βανκομυκίνη είναι ένα από τα φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος που απαιτεί στενή θεραπευτική παρακολούθηση και παρουσιάζει μικρή αποβολή με την αιμοκάθαρση.

**Πίνακας 4.** Μεταβολές στη φυσιολογία με πιθανό αντίκτυπο στη φαρμακοκινητική φαρμάκων σε ασθενείς με ΧΝΝ και πιθανή μεταβολή του θεραπευτικού δοσολογικού σχήματος (Lea-Henry et al. 2018)

	Ανατομικό σύστημα που επηρεάζεται	Μεταβολή φυσιολογίας σε ΧΝΝ ασθενείς	Αντίκτυπο για το φάρμακο	Μεταβολή δοσολογίας	Παραδείγματα
<b>Απορρόφηση</b>					
Παθητική μεταφορά	Εντεροκύτταρα	↓ ή ↑	F ↑ ή ↓	↑ ή ↓	Πολλές κατηγορίες φαρμάκων
Ενζυμική δραστηριότητα	Εντεροκύτταρα	↓	F ↑	↓	
Μεταφορικές πρωτεΐνες	Εντεροκύτταρα, ήπαρ, νεφροί	↓	F ↑	↓	
<b>Κατανομή</b>					
Πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα	Συστημική κυκλοφορία	↓	↑ fu φαρμάκου, ↑ CL, ↑Vd	↑ ή μεταβολή της συχνότητας χορήγησης (↑ ή ↓)	Πολλές κατηγορίες φαρμάκων με υψηλή σύνδεση με αλβουμίνη ή AGP
<b>Κάθαρση Φαρμάκων</b>					
(παθητική) σπειραματική διήθηση	Νεφρικό σπειράμα	↓	↓ CL	↓ ή συχνότητα χορήγησης	Πολλές κατηγορίες φαρμάκων
(ενεργητική) πρωτεΐνες μεταφορείς (π.χ. OAT ή OCT)	Νεφροί, εγκέφαλος, ΓΕΣ, ήπαρ, πνεύμονες	↓	↓ CL	↓ ή συχνότητα χορήγησης	B-λακτάμες, μεθοτρεξάτη, ατορβαστατίνη, ροσιμβαστατίνη, ιματινίβη, μετοφομίνη κ.α
<b>Ενδογενής Μεταβολική Κάθαρση</b>					
CYP3A4/5	Ήπαρ, ΓΕΣ, νεφροί	↓	↓ CL	↓ ή συχνότητα χορήγησης	80% των φαρμάκων που μεταβολίζονται στο ήπαρ
CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19	Ήπαρ				20% που μεταβολίζονται στο ήπαρ και όχι από το CYP3A4

\*F:βιοδιαθεσιμότητα, CL:κάθαρση, Vd:φαινόμενος όγκος κατανομής, AGP:α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη

## 1.5.2 ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Η Φαρμακοδυναμική μελετά τους μηχανισμούς δράσης ενός φαρμάκου τόσο σε μοριακό, όσο και σε κλινικό επίπεδο καθώς και την σχέση ανάμεσα στην δόση /συγκέντρωση ενός φαρμάκου και την φαρμακολογική, τοξικολογική και κλινική απάντηση του οργανισμού.(Keller & Hann, 2018). Ένα φάρμακο προάγει διαφορετικές φαρμακολογικές αποκρίσεις ανάλογα με τον βαθμό και το ποσοστό σύνδεσης σε διαφορετικούς υποδοχείς ενώ το σύνολο της φαρμακολογικής δράσης προάγει το κλινικό αποτέλεσμα. Η φαρμακοδυναμική στην ιατρική επιτρέπει την ποσοτική περιγραφή της μεμονωμένης ανταπόκρισης του φαρμάκου. Οι μηχανισμοί δράσης της φαρμακοδυναμικής έγκειται είτε από αναστρέψιμες μικρής διάρκειας επιδράσεις είτε από μη αναστρέψιμες ανοσολογικές επιδράσεις με αυξανόμενες συγκεντρώσεις φαρμάκων (Keller & Hann, 2018).

Παράγοντες που δρουν-επηρεάζουν κυρίως την συγκέντρωση του φαρμάκου είναι: η δόση του φαρμάκου, η φαρμακοκινητική του φαρμάκου, ο αριθμός των υποδοχέων, η απόκριση του οργάνου καθώς και οι ανταγωνιστές του.

Με τη πάροδο του χρόνου το λειτουργικό δυναμικό πολλών οργάνων τείνει να μειώνεται, πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα σωματικής μάζας, τα επίπεδα αλβουμίνης ορού, η αιματική ροή στο ήπαρ, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ελαττώνονται και επηρεάζονται κυρίως στην νεφρική ανεπάρκεια (Ponticelli et al. 2015). Η διαδικασία γήρανσης μπορεί να τροποποιήσει

τη συγγένεια ορισμένων φαρμάκων για τον υποδοχέα τους, τον αριθμό υποδοχέων ανά κύτταρο και τις κυτταρικές αποκρίσεις κατά την ενεργοποίηση του υποδοχέα (Ponticelli et al. 2015).

Η ουραιμία μπορεί να μεταβάλει την κλινική ανταπόκριση σε ορισμένα φάρμακα όπως για παράδειγμα: α) Αυξημένη ευαισθησία στα φάρμακα που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, λόγω της αυξημένης διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. β) Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας ή οίδημα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και γ) Μειωμένη αποτελεσματικότητα ή αυξημένη τοξικότητα φαρμάκων ανεξάρτητα από αλλαγές στη φαρμακοκινητική αυτών των φαρμάκων (NHS, 2016).

## **1.6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ & ΠΡΟΣΗΛΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΑ**

Ο όρος συμμόρφωση (compliance) αποτελεί έννοια ιδιαίτερος σημαντική για τους ασθενείς με χρόνιες παθήσεις και πολύ περισσότερο για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ο όρος συμμόρφωση αναφέρεται στον βαθμό «που η συμπεριφορά των ασθενών συμβαδίζει με τις οδηγίες που αφορούν τόσο την φαρμακευτική αγωγή όσο τις αλλαγές στον τρόπο ζωής». Ενώ ο όρος «συμμόρφωση στην θεραπεία» αναφέρεται στο κατά πόσο έλαβε ο ασθενής σωστά τα φάρμακα του σε ποσοστιαία αναλογία ημερών (World Health Organization, Adherence to long term therapies, Evidence for action 2003). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2003) η συμμόρφωση επηρεάζεται από: 1) το σύστημα υγείας ή την σχέση μεταξύ του παρόχου και του ασθενούς 2) την ασθένεια 3) την θεραπεία 4) τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και 5) από κοινωνικούς- οικονομικούς παράγοντες.

Στα πλαίσια των παραπάνω πέντε πυλώνων έχουν παρατηρηθεί 100-250 διαφορετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την θεραπευτική συμμόρφωση (WHO, 2003). Μια έκθεση του Παγκόσμιο Οργανισμού Υγείας τόνιζε πόσο σημαντική είναι η προσπάθεια συμμόρφωσης στις μακροχρόνιες θεραπείες ενώ κατέληγε πως η συμμόρφωση είναι αποτέλεσμα συνόλου σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ασθενών, των επαγγελματιών υγείας και του κοινωνικού περιβάλλοντος (WHO, 2003).

Δεδομένου ότι η προσήλωση (Adherence) είναι δυνατόν να μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της ασθένειας, απαιτείται η επανεκτίμησή της ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Συνήθως η εκτίμηση της προσήλωσης διερευνάται με αυτό-αναφορές των ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική νόσο γεγονός που όμως παρουσιάζει μειωμένη αξιοπιστία καθώς οι ασθενείς συχνά είναι απρόθυμοι να αναφέρουν τον βαθμό συμμόρφωσης τους και έχουν την τάση να αποκρύπτουν τις παρεκκλίσεις τους. Η μη συμμόρφωση στο θεραπευτικό σχήμα συχνά επιφέρει δυσμενείς επιπτώσεις στην έκβαση της νόσου όπως για παράδειγμα σημαντική οικονομική και κυρίως ψυχολογική επιβάρυνση του πάσχοντα (Osterbrg & Blaschke, 2005).

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιοδική αιμοκάθαρση παρατηρείται αδυναμία συμμόρφωσης/ προσήλωσης στην θεραπευτική κυρίως αγωγή καθώς και στους περιορισμούς ως προς την διατροφή και την λήψη υγρών. Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών αντιμετωπίζει πολλά προβλήματα, μεταξύ των οποίων κατακράτηση άλατος και νερού, κατακράτηση φωσφόρου, δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, υπέρταση, χρόνια αναιμία, υπερλιπιδαιμία και καρδιακή νόσο. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση έχουν διαβήτη, γεγονός που οδηγεί σε επιπρόσθετες επιπλοκές. Για την αντιμετώπιση όλων αυτών των

προβλημάτων, οι ασθενείς περιορίζουν την λήψη υγρών, λαμβάνουν όχι ορθά την αντιφωσφορική αγωγή, τα παρασκευάσματα βιταμίνης D, τους ασβεστιομιμητικούς παράγοντες, τα αντιυπερτασικά φάρμακα, τους υπογλυκαιμικούς παράγοντες, την ερυθροποιητίνη, τα συμπληρώματα σιδήρου και μια ποικιλία από άλλα φάρμακα (Kammerer J et al. 2007).

Για τους ασθενείς με νεφρική νόσο η ηλικία, το φύλο, η φυλή, το κοινωνικό προφίλ, η ανεργία, το επίπεδο εκπαίδευσης, το οικογενειακό επίπεδο καθώς και η ψυχολογική επιβάρυνση της αιμοκάθαρσης φαίνεται να συμβάλλουν στην μη τήρηση του θεραπευτικού πλάνου (Ghimire S et al., 2015). Η μη συμμόρφωση στην φαρμακευτική δοσολογία σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου έχει ακόμα συσχετισθεί με αυξημένη θνητότητα και πολυήμερη νοσηλεία αποτελώντας ένα ιδιαίτερα σοβαρό πρόβλημα στην κλινική πράξη. (Denhaeryck et al. 2007). Η μη συμμόρφωση περιλαμβάνει: α) αποτυχία ή συντόμευση της συνεδρίας της αιμοκάθαρσης, β) υπερβολική πρόσληψη τροφών που περιέχουν κάλιο ή φώσφορο και γ) μη τήρηση φαρμακευτικής αγωγής (Estrella et al. 2013). Η πολυπλοκότητα της φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών υπό αιμοκάθαρση προδιαθέτει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών κυρίως όταν οι ασθενείς επιλέγουν να αγνοήσουν τις κλινικές οδηγίες τροποποιώντας, καθυστερώντας ή και παραλείποντας δοσολογίες (Lehane & McCarthy G 2007).

Οι συγκεκριμένοι ασθενείς ενδέχεται να μην κατανοούν την θεραπευτική αγωγή, να ξεχνούν την σωστή συνταγογραφούμενη δοσολογία ή να έχουν «κακή» επικοινωνία με τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Οι Chater AM, Horne R. et al. (2014) αναγνώρισαν την πολυπλοκότητα του θεραπευτικού σχήματος (συχνότητα και δοσολογία) ως κύριο παράγοντα μη συμμόρφωσης. Η πλειονότητα των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου που λαμβάνουν αγωγή με φωσφοδεσμευτικά και αντιυπερτασικά χάπια δεν τηρούν την συνιστάμενη θεραπευτική δοσολογία ενώ ασθενείς με διαφορετικές πεποιθήσεις εκφράζουν δυσκολία ή και ανησυχία για τις δυσμενείς επιδράσεις έναντι των οφελών από την φαρμακευτική αγωγή (Ghimire et al. 2015). Φαίνεται πως η χαμηλή συμμόρφωση προκύπτει από την πολυπλοκότητα του νοσήματος ενώ παλαιότερες έρευνες έδειξαν πως ο ασθενής υπερεκτιμά την σοβαρότητα της κατάστασης του ενώ παράλληλα πιστεύει πως τα φάρμακα που λαμβάνει προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες.

## **1.7 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥΣ**

Η χορήγηση ενός φαρμάκου ορισμένες φορές δύναται να οδηγήσει στην εμφάνιση δευτερογενών ενεργειών συνήθως παράλληλα με την επιθυμητή κύρια φαρμακολογική ενέργεια. Οι δευτερογενείς ενέργειες όταν δεν εντάσσονται στα πλαίσια του επιδιωκόμενου βιολογικού αποτελέσματος ονομάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (Adverse Drug reactions, ADRs). Η ένταση τους καθορίζει την τοξικότητα και την ασφάλεια χρήσης ενός φαρμακευτικού σκευάσματος. Συνήθως τα κυριότερα μη ειδικά συμπτώματα προέρχονται από το νευρικό, το γαστρεντερικό, και το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως ναυτία, ζάλη, πονοκέφαλος, διάρροια, έμετοι, αυπνία κ.ά. (Μαρσέλος Μ. 2006). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι επιβλαβείς (συνήθως ακούσιες) συνέπειες της χρήσης των φαρμάκων και αποτελούν κύρια αίτια επανεισαγωγών στο νοσοκομείο (Nebeker et al. 2004). Όσον αφορά τη κλινική

σημασία τους αυτή μπορεί να ποικίλει από κλινικά μη σημαντικές έως επικίνδυνες για την υγεία του ασθενούς. Ενδεικτικά, σε μια οκταετή αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ το χρονικό διάστημα 1998-2006, αναγνωρίστηκαν περίπου 2 εκατομμύρια περιπτώσεις θανάτων που σχετίζονται με δευτερεύουσες ενέργειες φαρμάκων (Shepherd et al. 2012).

Σύμφωνα με τον FDA<sup>3</sup> (2016) μια ανεπιθύμητη ενέργεια (ADR) είναι οποιαδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν που σχετίζεται με την χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος σε έναν ασθενή και το οποίο προβλέπει μελλοντικό κίνδυνο από την χορήγηση ενώ δικαιολογεί την πρόληψη, την ειδική θεραπεία, την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος ή και την απόσυρση του προϊόντος. Η κλινική σημασία για ένα ασθενή μπορεί να είναι α) θανατηφόρος, β) απειλητική για την ζωή του γ) να παρατείνει την νοσηλεία του δ) να του προκαλέσει αναπηρία ή μόνιμη ζημιά ε) να προκαλέσει συγγενή ανωμαλία ή γενετική ανεπάρκεια και στ) να του προκαλέσει άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η ανίχνευση των ADRs, η τεκμηρίωση και η υποβολή εκθέσεων είναι θεμελιώδεις δραστηριότητες της φαρμακοεπαγρύπνησης, της επιστήμης της αξιολόγησης και παρακολούθησης του προφίλ κινδύνου /οφέλους καθ' όλη την διάρκεια του κύκλου ζωής (κυκλοφορίας) των φαρμάκων (World Health Organization, pharmacovigilance 2002). Οι συγκεκριμένες δραστηριότητες είναι απαραίτητες για την ανίχνευση σπάνιων αλλά και δυνητικά επικίνδυνων και κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων συμβάντων κυρίως εκείνων που εμφανίζονται μετά από παρατεταμένη έκθεση ή αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (Suissa & Garbe, 2007). Στην Ελλάδα ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ), ως αρμόδια αρχή φαρμακοεπαγρύπνησης και μέσω της κίτρινης κάρτας επισημάνει στους αρμόδιους εμπλεκόμενους υγειονομικούς φορείς την ανάγκη για πρόωμη αναγνώριση και καταγραφή ADRs ώστε να λαμβάνονται μέτρα για την ορθότερη και ασφαλέστερη χρήση τους των φαρμακευτικών προϊόντων (ΕΟΦ, 2000-2019).

Ένας ακόμα παράγοντας που συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για σφάλματα στην φαρμακευτική αγωγή και εμφάνιση ADRs που με την σειρά τους αποτελούν συχνές αιτίες νοσηλείας είναι η πολυφαρμακία. Η πολυφαρμακία και η ακατάλληλη συνταγογράφηση έχει αποδειχτεί πως συμβάλλουν ουσιαστικά στην νοσηρότητα, την νοσηλεία και την θνητότητα (Lau et al. 2005). Παράγοντες όπως η αύξηση του αριθμού και του τύπου των εμπορεύσιμων φαρμάκων και των φαρμακοτεχνικών χαρακτηριστικών τους, η οδός και ο τρόπος χορήγησης, η γήρανση του πληθυσμού, οι συννοσηρότητες, οι ανοσολογικοί και γενετικοί παράγοντες ο σύγχρονος τρόπος ζωής (αλκοόλ, κάπνισμα) καθώς και η μη συμμόρφωση-προσήλωση στο θεραπευτικό σχήμα συχνά αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (Tan et al. 2016).

### **1.7.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ADRs ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΑ**

Η ΧΝΑ χαρακτηρίζεται από την μειωμένη νεφρική λειτουργία που καταλήγει στην περιοδική αιμοκάθαρση. Υπολογίζεται πως ο πληθυσμός των ασθενών που υποβάλλονται σε τεχνητό νεφρό διπλασιάζεται ανά δεκαετία και αυτό οφείλεται τόσο στην αύξηση της νόσου, όσο και σχετική σταθεροποίηση της θνησιμότητας (Liu et al. 2011). Ο πληθυσμός της αιμοκάθαρσης σταδιακά αυξάνεται και γερνά, παρατηρώντας τα τελευταία χρόνια μια σταθερή

---

<sup>3</sup> FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων άνω των 75 ετών που εντάσσονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Seckinger et al. 2016). Η μέση ηλικία εμφάνισης τελικού σταδίου νεφρικής νόσου είναι τα 63 έτη το 2009 και το 25% αυτών των ασθενών άνω των 75 ετών. Δυστυχώς έως και σήμερα υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τους καθοριστικούς παράγοντες επιβίωσης, τον βαθμό φυσικής λειτουργικότητας, την συναισθηματική ευημερία, την δαπανηρή διαδικασία της αιμοκάθαρσης καθώς και την πιθανή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από την φαρμακευτική αγωγή (Seckinger et al. 2016).

Σύμφωνα με την Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία (ENE) η συχνότητα εμφάνισης ΧΝΝ αυξάνεται ενώ στην Ελλάδα το 2017 περίπου 500.000 έπασχαν από κάποιο βαθμού ΧΝΝ και από αυτούς περίπου 15000 ήταν σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου (αιμοκαθαρόμενοι, μεταμοσχευμένοι, σε περιτοναϊκή κάθαρση). Σε έρευνα που διεξήχθη από τη επιτροπή δημόσιας υγείας και διατροφής των ΗΠΑ ανέδειξε ότι το 2030 αναμένεται ένας στους 5 κατοίκους που ζουν στις ΗΠΑ θα είναι άνω των 65 ετών γεγονός που υποδηλώνει ότι θα υπάρξει σημαντική αύξηση του επιπολασμού της νεφρικής νόσου, άνω του 38%, ενώ λόγω των καρδιομεταβολικών παραγόντων θα αυξηθεί ο κίνδυνος συννοσηροτήτων και θνησιμότητας (Breyer & Susztak, 2016).

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στην ανάπτυξη πιθανών ADRs επειδή συνήθως λαμβάνουν πληθώρα φαρμακευτικών αγωγών έχουν πολλαπλές συννοσηρότητες και λόγω μεταβολής των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών παραμέτρων (Sharif-Askari et al. 2014). Επιπλέον λόγω των συννοσηροτήτων εμφανίζουν αυξημένους παράγοντες κινδύνου που αλλοιώνουν την κατανομή ή τον μεταβολισμό των φαρμάκων όπως η καρδιακή ή η ηπατική ανεπάρκεια. Σε παρατηρητική μελέτη κοορτής το 2010 στις ΗΠΑ έδειξε πως οι ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν εξαιρετικά αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ADRs από την πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή γεγονός που συνδέθηκε και με τη συχνή επισκευσιμότητα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (Chapin et al. 2010).

Σύμφωνα με τους Weir M., Fink JC et al. (2014), οι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που χρήζουν αιμοκάθαρσης έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες ανάπτυξης ADRs εξαιτίας των αναμενόμενων επιπλοκών της νεφρικής υποκατάστασης, των συνοδών νοσημάτων και της πιθανής πολυφαρμακίας για την αντιμετώπιση τους που μεταξύ άλλων αυξάνει και τον κίνδυνο εμφάνισης αλληλεπιδράσεων φαρμάκων (drug-drug interactions, DDIs). Έτσι φαίνεται ότι οι συννοσηρότητες της ΧΝΝ συχνά αυξάνουν την πολυπλοκότητα των φαρμακευτικών αγωγών που πρέπει να χορηγούνται σε αυτή τη πληθυσμιακή ομάδα των ασθενών (Weir M, Fink JC et al. 2014).

Μια ακόμα μελέτη το 2014 συσχέτισε το φαινόμενο της πολυφαρμακίας με τα συνοδά νοσήματα που έχει ένας ασθενής ΧΝΝ (όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση) με την πιθανή ανάπτυξη ADRs ή DDIs λόγω του μειωμένου μεταβολισμού ή της απέκκρισης ως αποτέλεσμα μείωσης της νεφρικής λειτουργίας (Strehblow et al. 2014). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται και σε μεταγενέστερες μελέτες όσον αφορά τις συννοσηρότητες και τη συχνότητα εμφάνισης ADRs και επανεισαγωγής σε νοσοκομειακές μονάδες (Tonelli et al. 2015).

Σε περιγραφική μελέτη που διεξάχθηκε με 267 συμμετέχοντες με ΧΝΝ, βρέθηκε ότι οι 187 ασθενείς (69,3%) εμφάνισαν τουλάχιστον μία έως δύο δευτερογενείς ή ADRs από την θεραπευτική αγωγή. Οι παρατηρήσεις βασίστηκαν σε προσωπικές αναφορές των ασθενών ή εντοπίστηκαν κατά την διάρκεια της μελέτης σε περιπτώσεις που χρειάστηκε να τροποποιηθεί

το δοσολογικό θεραπευτικό σχήμα (Ginsberg et al. 2014). Παράλληλα, σε παρόμοια μελέτη το 2015 με την χρήση ερωτηματολογίου για τη καταγραφή ADRs και εργαστηριακών εξετάσεων σε πληθυσμό ασθενών με ΧΝΝ αναφέρθηκαν χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, υψηλά επίπεδα καλίου, οίδημα προσώπου, διαταραχή συγκέντρωσης, ναυτία, μυϊκές κράμπες και εξανθήματα. Το σημαντικό συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι συσχετίστηκε η μικρή προσκόλληση στη θεραπεία (patient adherence) με τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (Hsu et al. 2015).

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα προκαλούν σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα όμως δεν υπάρχουν διαθέσιμες πρόσφατες ανασκοπήσεις για την Ευρωπαϊκή περιφέρεια (Bouvy et al. 2015). Εκτιμάται ότι περίπου το 5% όλων των εισαγωγών στα νοσοκομεία προκαλούνται από ADRs, ενώ το 5% αυτών των νοσηλευόμενων ασθενών θα αντιμετωπίσει ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους και περίπου 197.000 από αυτούς θα πεθάνουν ετησίως σε ολόκληρη την Ευρώπη (European commission, pharmacovigilance). Ωστόσο ο συνολικός αριθμός των ασθενών που χρησιμοποιούν κάποιο φάρμακο και πάσχουν από κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια δεν είναι γνωστός καθώς η αναφορά είναι συνήθως εθελοντική και η καταγραφή σχεδόν ανύπαρκτη (Hazell L & Shakir SA. 2006).

## B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2 ΣΚΟΠΟΣ

#### 2.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η διερεύνηση και καταγραφή των συννοσηροτήτων που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου καθώς οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις αποτελούν ζήτημα μείζονος σημασίας για την ανάλυση της συχνότητας και τη κλινική σημασία των δευτερογενών και ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων. Για την κλινική πρακτική η γνώση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να λειτουργήσει ως εργαλείο εντοπισμού ασθενών που κινδυνεύουν να εμφανίσουν κάποια κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε ερευνητικό επίπεδο μπορεί να βοηθήσει στην ανάδειξη τρόπων ανάλυσης της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ADRs) και την βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να μελετήσει την εμφάνιση ADRs και τις συννοσηρότητες σε ασθενείς ΧΝΑ στον ελληνικό χώρο (Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων στην Κρήτη).

Η παρούσα μελέτη αρχικά κατέγραψε τις συννοσηρότητες που εμφανίζονται σε ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ και τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις που λαμβάνουν για την αντιμετώπιση τους. Επιπλέον έγινε καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αυτές καταγράφονται στο Εθνικό Συνταγολόγιο και αναφέρθηκαν από τους ασθενείς και η ανάλυση τους με σκοπό τον εντοπισμό πιθανών παραγόντων κινδύνου για τους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.

Πιο συγκεκριμένα καταγράφηκαν οι κυριότερες ομάδες φαρμάκων που λαμβάνουν οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (τόσο για την ΧΝΑ όσο και για τα συνοδά νοσήματα) και έγινε συσχέτιση με τις πιο συχνά εμφανιζόμενες κλινικές εκδηλώσεις που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα παρέχουν την κατάλληλη γνώση για την εφαρμογή πρακτικής βασισμένης σε ενδείξεις στο περιβάλλον της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού.

#### 2.2 ΚΥΡΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ

Για την παρούσα μελέτη κύριος στόχος τέθηκε αφενός η μελέτη της συσχέτισης της πολυφαρμακίας σε ασθενείς νεφρικής νόσου τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με την παρουσία συννοσηροτήτων και αφετέρου με την εμφάνιση ADRs από την φαρμακευτική αγωγή που δυνητικά μπορούν να συνδέονται με φαρμακολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε δευτερογενείς ενέργειες φαρμάκων.

Επιχειρώντας να εφαρμόσουμε ανάλυση τύπου PICOT για τις ερευνητικές υποθέσεις έχουμε:

- *Population:* Ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα στην Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων και συναίνεσαν στην συμπλήρωση και καταγραφή ανώνυμων κωδικοποιημένων καρτών ασθενών.



- **Intervention:** Καταγράφηκαν οι κυριότερες ομάδες φαρμάκων που λαμβάνουν ασθενείς υπό αιμοκάθαρση τόσο για την νεφρική νόσο όσο και για τις συννοσηρότητες και έγινε συσχέτιση με τις πιο συχνά εμφανιζόμενες κλινικές εκδηλώσεις που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Επίσης μετρήθηκαν δημογραφικά στοιχεία και άλλες παράμετροι που πιθανώς σχετίζονται με την επίδραση των φαρμάκων στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.
- **Comparison:** Ως ανεξάρτητη μεταβλητή χρησιμοποιήθηκε ο αριθμός των λαμβανόμενων φαρμάκων. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν με τη μορφή μέσης τιμής και τυπικής απόκλισης, ενώ οι κατηγορικές και διακριτές μεταβλητές με τη μορφή συχνότητας και %συχνότητας. Για την εύρεση διαφορών στις συχνότητες δύο διακριτών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος  $\chi^2$  του Pearson's, ενώ για την εύρεση συσχέτισης δύο συνεχών μεταβλητών οι συντελεστές Pearson's rho ή ο Spearman's rho. Στα γραφήματα χρησιμοποιήθηκαν ραβδογράμματα και γραφήματα διασποράς (απλά και αθροιστικά). Η ανάλυση έγινε με το IBM SPSS Statistics 24.0, ενώ χρησιμοποιήθηκε κυρίως για τα γραφήματα το EXCEL 365 για Windows. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε το  $p=0,05$ .
- **Outcome:** Ως έκβαση μετρήθηκε η εμφάνιση φαρμακολογικών επιδράσεων καθώς και άλλων παραμέτρων που σχετίζονται με την φαρμακευτική αγωγή.
- **Time:** Προκαθορισμένο χρονικό διάστημα ήταν από τον από τον Οκτώβριο έως τον Δεκέμβριο του 2018.

### 3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

#### 3.3.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν με τη μορφή μέσης τιμής και τυπικής απόκλισης, αλλά και διαμέσου και εύρους (ελάχιστη έως μέγιστη τιμή). Οι κατηγορικές και διακριτές μεταβλητές με τη μορφή συχνότητας, %συχνότητας αλλά και της αθροιστικής συχνότητας. Ειδικά η αθροιστική συχνότητα χρησιμοποιήθηκε για να αναδειχθεί σε τι βαθμό (ποσοστό) οι ασθενείς έχουν χρησιμοποιήσει συγκεκριμένο αριθμό φαρμακευτικών σκευασμάτων ή έχουν παρουσιάσει συγκεκριμένο αριθμό ανεπιθύμητων δράσεων. Το κριτήριο  $\chi^2$ , μη παραμετρικό τεστ, γνωστό και ως κριτήριο ελέγχου ανεξαρτησίας χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει τις χρησιμοποιούμενες μεταβλητές αν είναι ανεξάρτητες ή εξαρτημένες με τιμές  $p \text{ value} < 0,05$  να δεικνύουν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των μεταβλητών (Χαλκιάς Μ., Μανωλέσου Α. και Λάλου Π.2015).

Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson's rho χρησιμοποιήθηκε ως ο καταλληλότερος (παραμετρικός με συνεχείς μεταβλητές σε κλίμακα ίσων διαστημάτων κανονικής κατανομής) στατιστικός δείκτης προκειμένου να αξιολογηθεί αν υπάρχει συνάφεια μεταξύ δυο ποσοτικών μεταβλητών με συγκεκριμένο εύρος (-1 έως και +1).

Η αλληλοσυσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών έγινε κατά Spearman's rho (μη παραμετρικός στατιστικός δείκτης) για να δειχθεί το μέγεθος της συσχέτισης ανάμεσα σε ποιοτικές μεταβλητές με τιμή (1-0). Τιμή ίση του μηδέν έδειξε πως οι τιμές ήταν ασυσχέτιστες ενώ το πρόσημο +1 του συντελεστή απέδειξε πως οι μεταβλητές είχαν την ίδια κατεύθυνση. Τιμές 0,7

και 0,5 αξιολογήθηκαν ως μέση γραμμική συσχέτιση ενώ οι τιμές 0 και 0,3 ως ασυσχέτιστες (Χαλκιάς Μ., Μανωλέσου Α. και Λάλου Π.2015).

Στα γραφήματα χρησιμοποιήθηκαν ραβδογράμματα, γραφήματα διασποράς (απλά και αθροιστικά) καθώς και διαγράμματα διασποράς απλών και αθροιστικών συχνοτήτων (Χαλκιάς Μ., Μανωλέσου Α. και Λάλου Π.2015). Εφαρμόστηκε ηλεκτρονική καταγραφή των απαντήσεων από τις καρτέλες συλλογής σε υπολογιστικό φύλο EXCEL 365 και έλεγχος για τυχόν λάθη καταγραφής. Στη συνέχεια έγινε επεξεργασία των δεδομένων με τη χρήση του λογισμικού SPSS Statistics 24.0.

### **3.3.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ**

Η μελέτη αρχικά εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων (υπ' αρ. πρωτ.11/29-08-18) ) και έπειτα από την 7<sup>η</sup> Υγειονομική Περιφέρεια Κρήτης (ΥΠΕ), Διεύθυνση Προγραμματισμού Και Ανάπτυξης Πολιτικών Παροχής Υπηρεσιών Υγείας, τμήμα έρευνας και ανάπτυξης (υπ' αρ. πρωτ.18022) με την δέσμευση ότι πριν την παρουσίαση της εργασίας θα προσκομιστεί περίληψη των αποτελεσμάτων της μελέτης στην διοίκηση της 7<sup>ης</sup> ΥΠΕ και στο επιστημονικό συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων. Το έντυπο ενημέρωσης εθελοντή για συμμετοχή στη μελέτη καθώς το δελτίο καταγραφής της παρούσας μελέτης παρουσιάζονται στο Παράρτημα της παρούσας εργασίας.

- **Τόπος διεξαγωγής μελέτης:** Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Χανίων «Αγ. Γεώργιος».
- **Ερευνητικός σχεδιασμός της μελέτης:** Η μελέτη είναι επιδημιολογική παρατηρητική ποσοτικού τύπου. Το χρονικό διάστημα που πραγματοποιήθηκε ήταν από τον Οκτώβριο έως τον Δεκέμβριο του 2018, μέσω ενός δομημένου δελτίου καταγραφής και την χρήση πρωτογενών και δευτερογενών πηγών πληροφόρησης.

### **3.3.3 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΕΙ Η ΜΕΛΕΤΗ**

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται τρεις φορές την εβδομάδα σε κλασική ή on Line αιμοκάθαρση στην Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων και πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη δηλαδή είχαν συμπληρώσει ένα μήνα αιμοκάθαρσης και μιλούσαν απταιστώως την ελληνική γλώσσα. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε μη τυχαία σκόπιμη δειγματοληπτική μέθοδος με την συμμετοχή των ασθενών που εμφανίζουν πολλαπλή νοσηρότητα και λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή.

### **3.3.4 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ -ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Για να διασφαλιστεί η εμπιστευτικότητα και η ανωνυμία των στοιχείων που συγκεντρώθηκαν έγινε η αντιστοίχιση του κάθε ασθενούς με έναν συγκεκριμένο αριθμό. Πρωτογενείς πηγές πληροφόρησης αποτέλεσαν οι προφορικές απαντήσεις των ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική νόσο σχετικά με δημογραφικά, δεδομένα καθώς και η καταγραφή των εργαστηριακών παραμέτρων. Τα έτη αιμοκάθαρσης, οι συννοσηρότητες, η ορθή ή μη λήψη θεραπευτικής αγωγής από το στόμα, η ενδοφλέβια αγωγή, η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής καθώς και η καταγραφή της συχνότητας εμφάνισης δευτερογενών ανεπιθύμητων ενεργειών

συμπληρωθήκαν μέσω του ατομικού δομημένου δελτίου. Δευτερογενείς πηγές πληροφόρησης αποτέλεσαν στοιχεία από το Εθνικό Συνταγολόγιο, τα φύλλα οδηγιών χρήσης φαρμάκων, τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και από έγκυρες επιστημονικές μελέτες κατόπιν βιβλιογραφικής αναζήτησης. Επί του συνολικού αριθμού των ατομικών καρτών που συνελέγησαν εφαρμόστηκε ηλεκτρονική καταγραφή των απαντήσεων και έλεγχος για τυχόν λάθη καταγραφής.

### **3.3.5 ΘΕΜΑΤΑ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΗΘΙΚΗΣ**

Η απόφαση συμμετοχής στην μελέτη ήταν εθελοντική και αποτέλεσμα ελεύθερης βούλησης εφόσον προηγήθηκε πλήρως προφορική ενημέρωση και με την έγγραφη συγκατάθεση των συμμετεχόντων. Οι κάρτες ασθενών ήταν ανώνυμες και κωδικοποιημένες, δεν περιείχαν στοιχεία ασθενών ή φυσικών προσώπων από τα οποία θα μπορούσε να αποκαλυφθεί η ταυτότητα των συμμετεχόντων σύμφωνα και με την οδηγίες της ΕΕ και του Γενικού Κανονισμού Προστασίας Δεδομένων (GDPR)<sup>4</sup>.

Η συμπλήρωση έγινε με την μορφή προφορικής συνέντευξης πριν ή κατά την διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Αρκετοί ασθενείς δεν είχαν την ευκολία συμπλήρωσης του ειδικού εντύπου καταγραφής διότι στο χέρι τους έφεραν αρτηριοφλεβική αναστόμωση (φίστουλα) απαραίτητη για την σύνδεση τους με το μηχάνημα, ήταν γηραιότεροι, ή αντιμετώπιζαν δυσκολίες ανάγνωσης και γραφής. Η διάρκεια συμπλήρωσης ήταν περίπου 15-30 λεπτά και επαναλήφθηκε και τους τρεις μήνες της μελέτης με τον ασθενή να έχει στην διάθεσή του όλο τον απαραίτητο χρόνο για να τεκμηριώσει την άποψή του.

### **3.3.6 ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ**

Οι δευτερογενείς ανεπιθύμητες δράσεις καταγράφηκαν από το Ελληνικό Εθνικό Συνταγολόγιο (2007) κυρίως όμως από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicine Agency-EMA) που είναι υπεύθυνος για τον συντονισμό των υφιστάμενων επιστημονικών πόρων που θέτουν τα κράτη μέλη για τη αξιολόγηση, τη εποπτεία και την φαρμακοεπαγρύπνηση όσο αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Η φαρμακευτική αγωγή καταγράφηκε χρησιμοποιώντας είτε την εμπορική ονομασία είτε τα δραστικά συστατικά είτε συνδυασμό τους. Η ανάλυση βασίστηκε στο δοσολογικό σχήμα του φαρμακευτικού σκευάσματος και στις πιο συχνά καταγεγραμμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι καταγεγραμμένες ανεπιθύμητες δράσεις ήταν συνολικά 60. Η κατανομή τους όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 5, έγινε σε γενικότερες κατηγορίες ανά οργανικό σύστημα και κατά αύξουσα σειρά παρουσιάζονται ως εξής: από την κατηγορία ανοσοποιητικού (2), από το αναπνευστικό (3) και από το καρδιαγγειακό σύστημα (3). Εκ του δέρματος καταγράφηκαν (4) πιθανές ανεπιθύμητες δράσεις, (9) εκ των αισθητηρίων, (10) από το μυοσκελετικό, (11) από το γαστρεντερικό και (14) από το νευρικό σύστημα. Στην παρούσα μελέτη δεν καταγράφηκαν δευτερογενείς δράσεις όπως: αύξηση ηπατικών ενζύμων ή αύξηση σακχάρου αίματος, αναφυλακτικές αντιδράσεις, βλάβη παραθυρεοειδών αδένων από φαρμακευτική αγωγή καθώς και δεν παρατηρήθηκε εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων.

<sup>4</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/el/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=EN>

**Πίνακας 5.** Κατηγοριοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών που καταγράφονται στη παρούσα μελέτη

Κατηγορία	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Αριθμός
Αισθητηρίων (γενικά)	αλλαγή στη γεύση, εμβοές, θαμπή όραση, μεταβολή γεύσης, ξηροστομία, πόνος στα μάτια, αίσθημα θερμότητας, αίσθημα κακουχίας	9
Αναπνευστικού	Βήχας, βρογχόσπασμος, δύσπνοια	3
Γαστρεντερικού (ΓΕΣ)	ανορεξία, διάρροια, εμετός, δυσκοιλιότητα, γαστρορραγία, εντερορραγία, απώλεια βάρους κοιλιακά άλγη, μετεωρισμός, ναυτία	11
Ανοσοποιητικού	Ρινική καταρροή, αίσθημα γρίπης	2
Δερματικά	εξανθήματα, κνησμός, κνίδωση, τριχόπτωση	4
Μυοσκελετικού	αδυναμία, ανήσυχα πόδια, θωρακικό άλγος, επώδυνες μυϊκές συσπάσεις, καταβολή - κόπωση, μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγίες, τονικούς σπασμούς, μυϊκές κράμπες	10
Καρδιακού ρυθμού	Αρρυθμία, βραδυκαρδία, υπόταση	3
Νευρικού	απώλεια μνήμης, αϋπνία, διαταραχές ύπνου, ζάλη, ίλιγγος, κεφαλαλγία, λήθαργος, νευρικότητα, υπνηλία, παραισθήσεις, αίσθημα νευρικότητας, έξαψη, τρέμουλο-τρόμος, ψυχρά άκρα	14

## 4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 4.1 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

#### 4.1.1 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι συνολικοί ασθενείς που δέχθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη ήταν 60 (επί συνόλου 75). Από αυτό το σύνολο των 60 καταγραφών ασθενών της μονάδας τεχνητού νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων καταγράφηκαν οι κυριότερες ομάδες φαρμάκων που λαμβάνουν οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (τόσο για την ΧΝΑ όσο και για τις συννοσηρότητες) και έγινε συσχέτιση με τις πιο συχνά εμφανιζόμενες κλινικές εκδηλώσεις που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

Το 68,3% (n=41) ήταν άνδρες, ενώ η κατανομή της ηλικίας έδειξε ότι η διάμεσος τιμή είναι τα 66 έτη και ότι το 51,7% (n=31) είναι πάνω από 65 (Μέση τιμή 64.8±12.9 έτη). Ως προς την οικογενειακή τους κατάσταση το 73,3% (n=44) ήταν παντρεμένοι ή σε σχέση (1 άτομο σε σχέση), ενώ το 10,0% των ατόμων (n=6) ήταν διαζευγμένοι ή χήροι με τα ποσοστά τους να είναι ισόποσα. Το 53,3% των ασθενών είχαν 2 παιδιά.

Το εκπαιδευτικό τους επίπεδο ήταν Α' Βαθμίδα εκπαίδευσης, ως επί το πλείστον, 47,5% (n=28), ενώ σημαντικό ήταν το ποσοστό των ατόμων με Β' Βαθμίδα εκπαίδευσης 32,2%

(n=19). Η κοινωνικό οικονομική κατάσταση των ασθενών ήταν κυρίως από τα κατώτερα στρώματα 48.3% (n=29), ενώ σε αστική περιοχή διέμενε το 44,1% (n=26) των ασθενών.

**Πίνακας 6.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στη μελέτη

Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Ασθενών		Φύλο				Σύνολο		p
		Άνδρας (n=41)		Γυναίκα (n=19)		(n=60)		
		n	%	n	%	n	%	
Ηλικιακή Ομάδα	<=65	17	58,6%	12	41,4%	29	48,3%	0,118
	>65	24	77,4%	7	22,6%	31	51,7%	
Οικογενειακή Κατάσταση	Παντρεμένος/-η	32	74,4%	11	25,6%	43	72,9%	0,092
	Άγαμος	4	40,0%	6	60,0%	10	16,9%	
	Χήρος/Διαζευγμένος	4	66,7%	2	33,3%	6	10,2%	
Αριθμός παιδιών	0	5	41,7%	7	58,3%	12	20,0%	0,132
	1-2	25	78,1%	7	21,9%	32	53,3%	
	3	8	72,7%	3	27,3%	11	18,3%	
	>3	3	60,0%	2	40,0%	5	8,3%	
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Α' Βαθμίδα	19	67,9%	9	32,1%	28	47,5%	0,477
	Β' Βαθμίδα	12	63,2%	7	36,8%	19	32,2%	
	Ανώτερη/Ανώτατη	10	83,3%	2	16,7%	12	20,3%	
Οικονομικό- Κοινωνικό επίπεδο	Κατώτατο	4	66,7%	2	33,3%	6	10,0%	0,135
	Κατώτερο	16	55,2%	13	44,8%	29	48,3%	
	Μέσο	18	81,8%	4	18,2%	22	36,7%	
	Υψηλό	3	100,0%	0	0,0%	3	5,0%	
Τόπος Διαμονής	Αγροτική	11	68,8%	5	31,3%	16	27,1%	0,238
	Ημιαστική	14	82,4%	3	17,6%	17	28,8%	
	Αστική	15	57,7%	11	42,3%	26	44,1%	

Σε ότι αφορά τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων αυτά παρουσιάζονται στον **Πίνακα 7**. Η μέση τιμή του ύψους κυμάνθηκε στο  $1,7\pm 0,1$  m ενώ το μέσο βάρος σε  $88,4\pm 20,4$  Kg. Το BMI υπολογίστηκε σε  $30,6\pm 5,6$  με το ξηρό βάρος να είναι στα  $76,0\pm 17,8$  Kg.

**Πίνακας 7.** Σωματομετρικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στη μελέτη

	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	Ελάχιστο	Μέγιστο
Ύψος (m)	1,7	0,1	1,7	1,4	1,9
Βάρος (Kg)	88,4	20,4	85,0	46,0	146,0
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30,6	5,6	30,0	18,7	46,1
Ξηρό Βάρος (Kg)	76,0	17,8	73,3	41,3	119,5

Οι συνήθειες των ασθενών ως προς το κάπνισμα, τον καφέ, το αλκοόλ αλλά και συμπληρωμάτων διατροφής αναψυκτικών και γάλακτος έδειξε τα εξής: Ως προς το κάπνισμα το 36,7% (n=22) είναι καπνιστές και καταναλώνουν συνήθως 1 πακέτο τσιγάρα 68,8% (n=17), ενώ ως προς τον καφέ οι καταναλωτές είναι περισσότεροι με ποσοστό 61,7% (n=37) με το 97,2% (n=35) να καταναλώνει δύο φλυτζάνια καφέ. Τα 5 άτομα 8,3% του δείγματος που καταναλώνουν αλκοόλ περιεκτικότητας 10-12% καταναλώνει 2 ποτήρια, ενώ η κατανάλωση αναψυκτικών είναι 17,6% (n=5), συμπληρωμάτων διατροφής φυτικής προέλευσης 52,9% (n=20) και γάλακτος 29,4% (n=10) στο σύνολο των 36 ατόμων που δηλώνουν ότι τα καταναλώνουν (60,0%) ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς δεν απάντησαν στην συγκεκριμένη ερώτηση.

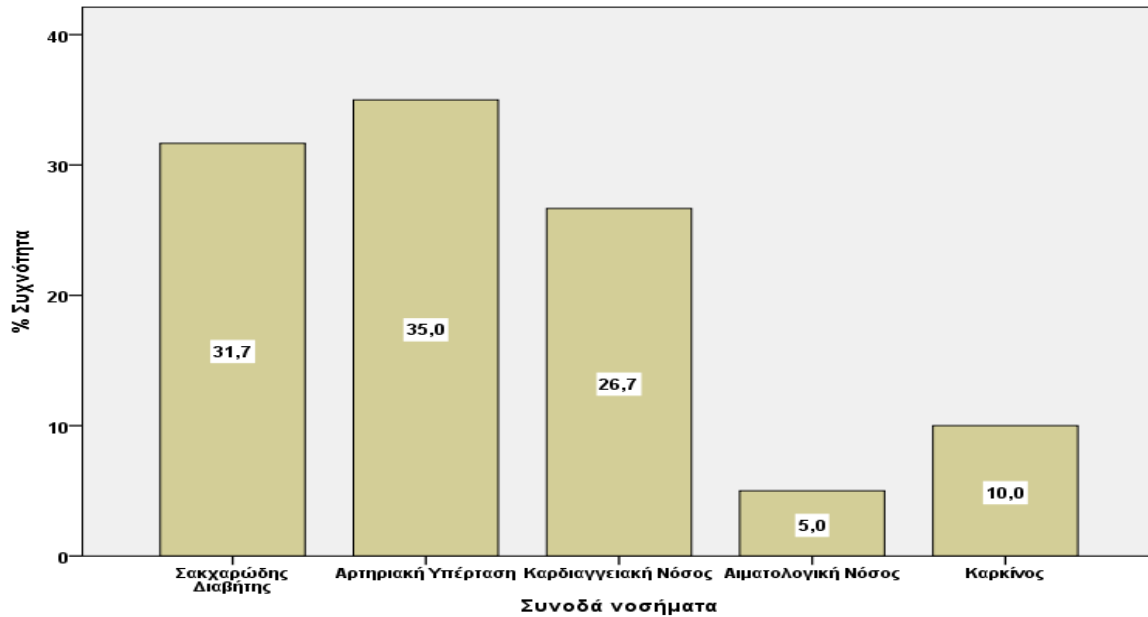
**Πίνακας 8.** Συνήθειες κατανάλωσης καφέ, αλκοόλ, καπνίσματος και συμπληρωμάτων διατροφής από τους συμμετέχοντες

Συνήθεια	n (%)	Ποσότητα (n, % επί των καταναλωτών)	
<b>Κάπνισμα</b>		≤1 Πακέτο	>1 Πακέτο
ΝΑΙ	22 (36,7)	17 (68,8)	5 (31,3)
ΟΧΙ	38 (63,3)		
<b>Καφές</b>		≤ 2	≤ 3
ΝΑΙ	37 (61,7)	35 (97,2)	1 (3,8)
ΟΧΙ	23 (38,3)		
<b>Αλκοόλ</b>		≤ 2	<3
ΝΑΙ	5	5 (100)	-
ΟΧΙ	55 (91,7)		
<b>Άλλο</b>			
Αναψυκτικά	6 (17,6)		
ΣΔΦΠ*	20 (52,9)		
Γάλα	10 (29,4)		

\*ΣΔΦΠ: Συμπληρώματα διατροφής φυτικής προέλευσης

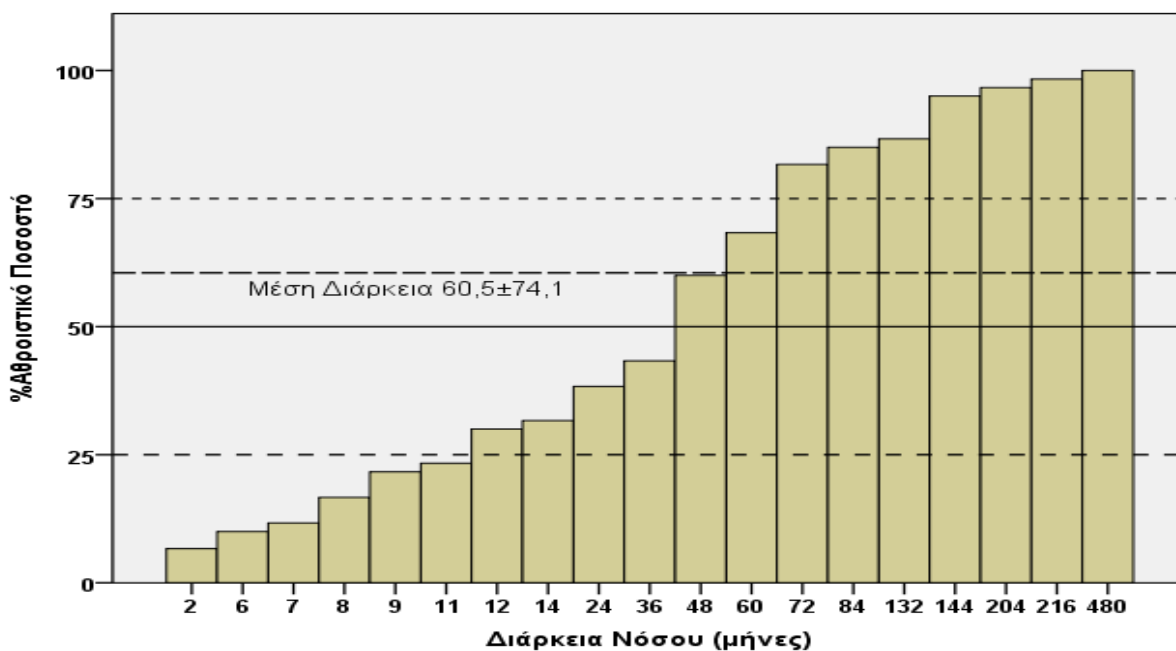
#### 4.1.2 ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Τα συνοδά νοσήματα σε ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζονται στο **Διάγραμμα 1**. Η αρτηριακή υπέρταση εμφανίζεται στο 35,0% (n=21) των ασθενών, ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης στο 31,7% (n=19) και οι καρδιαγγειακές νόσοι στο 26,7% (n=16). Αιματολογικές νόσοι και καρκίνος παρουσιάστηκαν σε ποσοστά 5,0% (n=3) και 10,0% (n=6) αντίστοιχα.



**Διάγραμμα 1.** Ποσοστά εμφάνισης συνοδών νοσημάτων

Ο χρόνος ασθένειας μετά την εισαγωγή στην αιμοκάθαρση σε μήνες παρουσιάζεται στο **Διάγραμμα 2**. Από το διάγραμμα αθροιστικών συχνοτήτων προκύπτει ότι ο διάμεσος χρόνος ήταν 48 μήνες με ενδοτεταρτομοριακό εύρος από 12 έως 72 μήνες. Ο υπολογιζόμενος μέσος χρόνος ήταν  $60,5 \pm 74,1$  μήνες.



Διάγραμμα 2. Χρόνος ασθένειας σε μήνες

#### 4.1.3 ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι αιματολογικές εξετάσεις των ασθενών καταγράφηκαν και παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 9. Οι τιμές της αιμοσφαιρίνης στους ασθενείς  $11,6 \pm 1,8$  g/dl, ενώ του αιματοκρίτη είχαν μέση τιμή  $36,4 \pm 4,2\%$ . Τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στο αίμα ήταν σε φυσιολογικά για την ασθένεια επίπεδα με μέσες τιμές  $9,1 \pm 1,0$  ng/ml για το χλωριούχο ασβέστιο CaCL,  $5,3 \pm 1,7$  mg/dl για τον φώσφορο (P) και  $462,9 \pm 242,2$  ng/ml για την φερριτίνη. Η ηπατική ενζυμική δραστηριότητα όπως καταγράφεται στο αίμα των ασθενών είχε μέσες τιμές  $14,1 \pm 4,7$  IU/L για την SGOT,  $14,3 \pm 6,0$  IU/L για την SGPT και  $24,0 \pm 28,3$  IU/L για την γ-GT.

Πριν και μετά την αιμοκάθαρση παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των επιπέδων της ουρίας ( $p < 0,001$ ) όπου η μέση τιμή μειώθηκε από  $128,9 \pm 28,1$  mg/dl σε  $34,7 \pm 13,4$  mg/dl, η κρεατινίνη από το  $9,1 \pm 1,9$  mg/dl σε  $3,4 \pm 1,0$  mg/dl και τα επίπεδα χλωριούχου καλίου KCL από  $5,3 \pm 0,7$  mEq/l σε  $3,6 \pm 0,7$  mEq/l με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $p < 0,001$ .



**Πίνακας 9.** Αποτελέσματα εργαστηριακών παραμέτρων

		Μέση Τιμή	τυπική απόκλιση	p
Ουρία mg/dl	Πριν	128,9	28,1	<0,001
	Μετά	34,7	13,4	
Κρεατινίνη mg/dl	Πριν	9,1	1,9	<0,001
	Μετά	3,4	1,0	
KCL mEq/l	Πριν	5,3	0,7	<0,001
	Μετά	3,6	0,7	
SGOT IU/L		14,1	4,7	
SGPT IU/L		14,3	6,0	
γGT IU/L		24,0	28,3	
Αιμοσφαιρίνη g/dl		11,6	1,8	
Αιματοκρίτης %		36,4	4,2	
CaCL mg/dl		9,1	1,0	
Φώσφορος ng/ml		5,3	1,7	
Φερριτίνη ng/ml		462,9	242,2	

#### **4.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ & ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

Το σύνολο των συμμετεχόντων λαμβάνει φάρμακα οστικού μεταβολισμού και φωσφοροδεσμευτικά με αναλογία χρήσης 1 έως 7 ημερησίως. Τα αντιπηκτικά με αναλογία 1-3 φαρμάκων (ενδοφλέβια, από του στόματος αγωγή) ημερησίως με τις στατίνες εκ των καρδιολογικών υπολιπιδαιμικών φαρμάκων 1-2 ημερησίως ενώ με μικρότερη αλλά καθημερινή χρήση οι ασθενείς λαμβάνουν νευροληπτικά, παυσίπονα, αγχολυτικά και συμπληρώματα διατροφής. Αν και η παρούσα μελέτη στηρίχτηκε στις αυτοαναφερόμενες απαντήσεις σχετικά με την ορθή λήψη της συνολικής φαρμακευτικής αγωγής διαπιστώθηκε πως η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών λάμβανε ημερησίως πάνω από 14 φαρμακευτικά σκευάσματα. Το σύνολο των συμμετεχόντων λαμβάνει φωσφοροδεσμευτικά χάπια, φάρμακα οστικού μεταβολισμού, αντιπηκτικά, αιμοποιητικά και συμπληρώματα διατροφής.

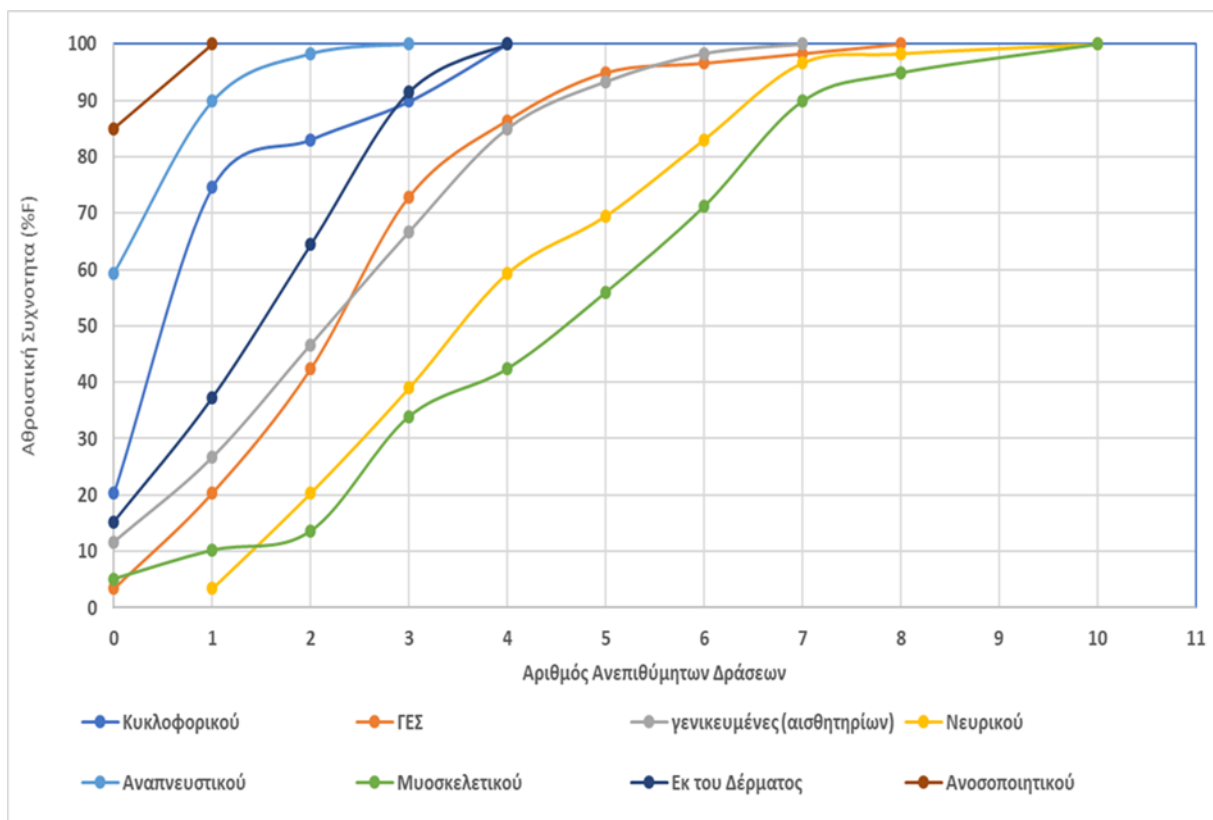
Μικρότερη συχνότητα χρήσης έχουν τα καρδιολογικά, τα νευροληπτικά, τα αντιδιαβητικά, και τα αγχολυτικά. Ανά κατηγορία φαίνεται πως το 78,3% των ασθενών λαμβάνουν σεβελαμέρη (φωσφοροδεσμευτικού) και παρικαλσιτόλη 43,3 %. Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη χρησιμοποιείται σε όλους τους ασθενείς κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης για τον έλεγχο πηκτικότητας ενώ κάποιοι εξ αυτών 46,2 % λαμβάνουν και ακετυλοσαλικυλικό οξύ τις ημέρες εκτός της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής

λειτουργίας. Η πλειοψηφία των ασθενών 90% λόγω της νεφρικής ανεπάρκειας εμφανίζει αναιμία και λαμβάνει ερυθροποιητικούς παράγοντες για να διατηρεί τις τιμές της αιμοσφαιρίνης 10-12 g/dl. Ακόμα οι συνεδρίες της αιμοκάθαρσης και οι συχνές αιμοληψίες προκαλούν μείωση της φερριτίνης τον ορό με αποτέλεσμα στο 88,3% να χορηγείται ενέσιμη μορφή σιδήρου.

Στα καρδιολογικά οι β-αποκλειστές 61,7%, οι στατίνες 60%, τα αντιυπερτασικά και τα καρδιοτονωτικά 58,3% φαίνεται να χρησιμοποιούνται πιο συχνά, απόλυτα συμβατό με το 58% των ερωτηθέντων να πάσχει ταυτόχρονα από καρδιαγγειακή νόσο και αρτηριακή υπέρταση. Ενώ σε μικρότερη αλλά εξίσου σημαντική κατανομή ακολουθούν η αντιδιαβητική αγωγή 75%, τα αγγολυτικά 31,7% και τα νευροληπτικά 17,1%. Τέλος, αν και υπάρχουν αρκετές διαφορετικές γνώμες σχετικά με την χρήση συμπληρωμάτων διατροφής στους ασθενείς με ΧΝΑ για την πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου και την μείωση του οξειδωτικού στρες στην συγκεκριμένη μονάδα αιμοκάθαρσης όλοι οι συμμετέχοντες λαμβάνουν σκευάσματα λεβοκαρνιτίνης και σύμπλεγμα βιταμινών Β.

#### **4.3 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΚΑΤΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ**

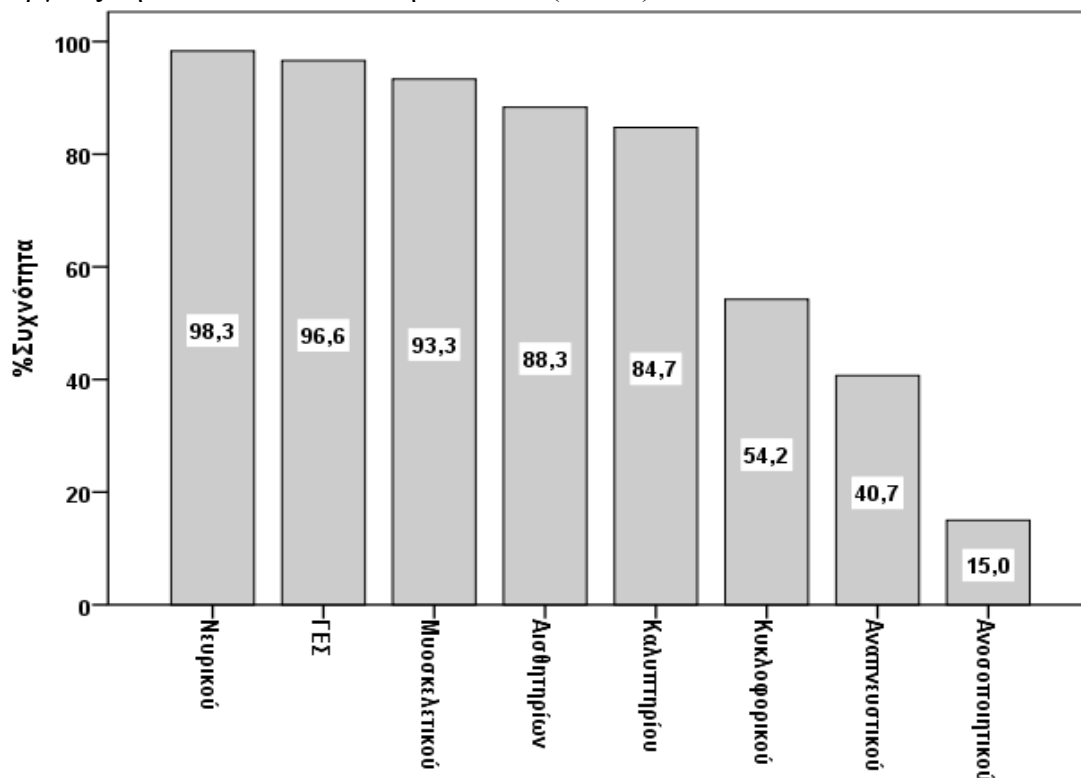
Η κατανομή του είδους των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως αυτές κατηγοριοποιούνται στη παρούσα μελέτη (**Πίνακας 5**). Τα αντίστοιχα στατιστικά αποτελέσματα της κατηγοριοποίησης των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και ο αριθμός τους ανά κατηγορία παρουσιάζονται στο διάγραμμα αθροιστικών συχνοτήτων (**Διάγραμμα3**). Εκ των αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε πως το 98,3% (n=59) εμφάνισε ανεπιθύμητες δράσεις εκ του νευρικού συστήματος, ενώ σημαντικό ποσοστό παρουσίας ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκε τόσο γαστρεντερικό σύστημα 96,6% (n=57) όσο και στο μυοσκελετικό 93,3% (n=56). Από τα αποτελέσματα παρατηρήθηκε ότι το 85,0% (n=51) δεν παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοποιητικού, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό μη παρουσίας δευτερογενών δράσεων εκ του αναπνευστικού ήταν 59,3% (n=35). Χαμηλότερα κάτω του 20,3% (n=12) (κατηγορία δράσεων από το αναπνευστικό) ήταν τα ποσοστά μη ύπαρξης δράσεων των υπόλοιπων κατηγοριών με τις ενέργειες εκ του νευρικού συστήματος να παρουσιάζονται σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΑ με τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη δράση (3,4%, n=2).



**Διάγραμμα 3.** Αθροιστική συχνότητα ανεπιθύμητων δράσεων ανά κατηγορία συστήματος δράσης.

Στο **Διάγραμμα 4** παρουσιάζεται η συχνότητα των κατηγοριών ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων κατά φθίνουσα σειρά όσον αφορά τα συστήματα που εμφανίζονται. Οι δευτερογενείς ανεπιθύμητες δράσεις νευρικού συστήματος ήταν οι πιο συχνές με 59 στους 60 (98,3%), ενώ οι δράσεις από το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ) και οι διαταραχές μυοσκελετικού είχαν συχνότητα 57 (96,6%) και 56 (93,3%). Οι λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες

ενέργειες ήταν του ανοσοποιητικού 9 (15,0%) και του αναπνευστικού 24 (40,7%).



**Διάγραμμα 4.** Συχνότητα (%) των κατηγοριών ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων στους ασθενείς της μελέτης

Η πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα στις κατηγορίες του νευρικού συστήματος ήταν η απώλεια μνήμης (n=43, 72,9%) και η κεφαλαλγία (n=35, 59,3%). Στην κατηγορία γαστρεντερικού συστήματος ( ΓΕΣ) πιο συχνή ήταν η δυσκοιλιότητα (n=30, 52,6%) και ο μετεωρισμός (n=25, 43,9%). Στις γενικευμένες διαταραχές αισθητηρίων οι πιο συχνές ADRs ήταν η ξηροστομία (n=30, 56,6%) και η μεταβολή γεύσης (n=29, 54,7%), ενώ στις δευτερογενείς δράσεις του μυοσκελετικού ήταν οι μυϊκές κράμπες (n=38, 67,9%) και η καταβολή/κόπωση (n=35, 62,5%). Η κυριότερη διαταραχή αναπνευστικού ήταν ο βήχας (n=14, 58,3%), ενώ του ανοσοποιητικού η ρινική καταρροή με n=8, 89,9%. Στις εκ του δέρματος συχνά αναφερόμενες ο κνησμός εμφανίστηκε σε 38 ασθενείς 76,0%.

Ως προς την απόλυτη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από την φαρμακευτική αγωγή τα 10 πιο συχνά συμπτώματα ήταν: i) Απώλεια μνήμης (n=43), 72,9%, ii) Υπόταση (n=39), 66,1%, iii) Μυϊκές κράμπες (n=38), 64,4%, iv) Κνησμός (n=38), 64,4%, v) Κεφαλαλγία (n=35), 59,3%, vi) Καταβολή/Κόπωση, (n=35), 59,3%, vii) Τριχόπτωση, (n=34), 57,6%, viii) Μυϊκή αδυναμία, (n=34), 57,6%, ix) Μυαλγία (n=33), 55,9% και x) ξηροστομία (n=30), 50,8%.

Τα 10 συμπτώματα με τη μικρότερη συχνότητα εμφάνισης ήταν τα εξής:

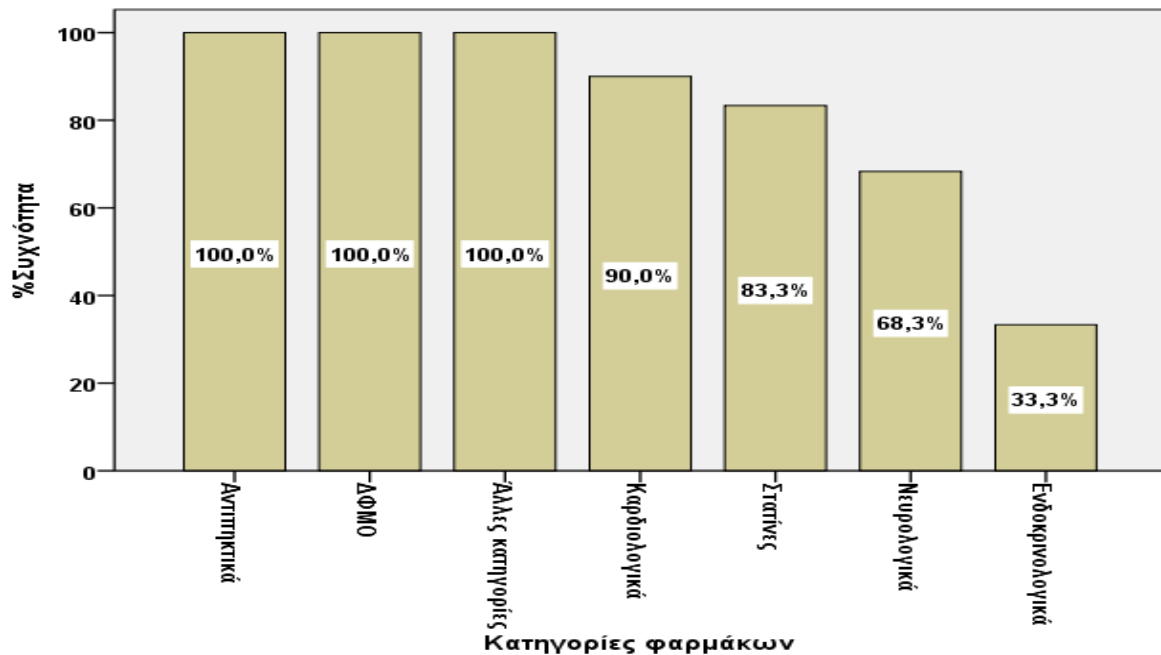
i) Έντερορραγία, (n=9), 15,3%, ii) Ρινική καταρροή, (n=8), 13,6%, iii) Βραδυκαρδία, (n=7), 12,1%, iv) Εμετός, (n=7), 11,9%, v) Έξαψη, (n=6), 10,2%, vi) Θωρακικό άλγος, (n=5), 8,5%, vii) Λήθαργος, (n=4), 6,8%, viii) Βρογχόσπασμος, (n=4), 6,8% ix) Ίκτερος, (n=1), 1,7% και x) Αίσθημα γρίπης, (n=1), 1,7%.

Η κατανομή των ανεπιθύμητων δράσεων σε απόλυτης συχνότητα, %συχνότητα και %συχνότητας κατηγορίας παρουσιάζεται στον **Πίνακα 10**.

**Πίνακας 10.** Συχνότητα ανεπιθύμητων δράσεων ανά κατηγορία συστημάτων

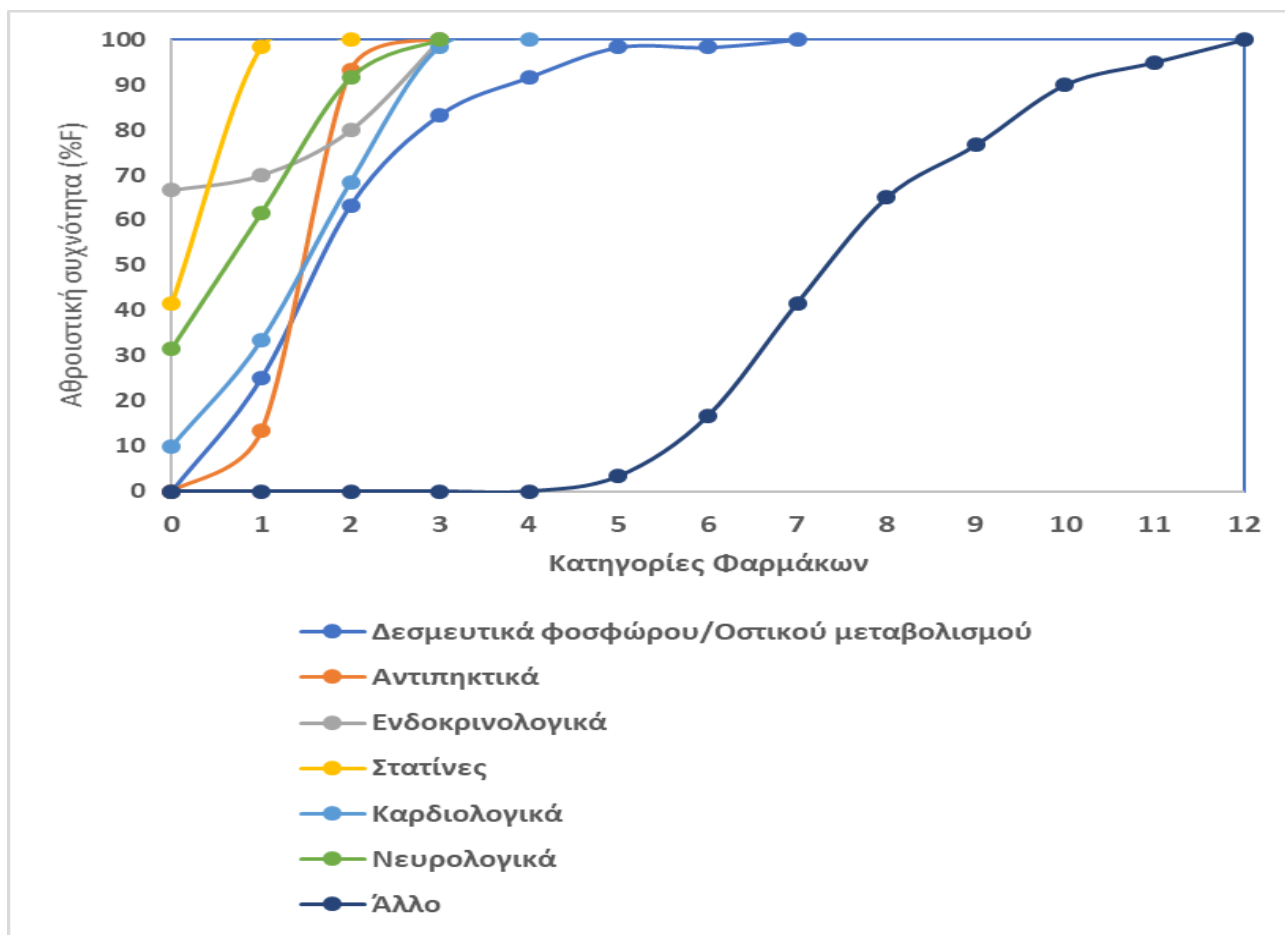
Ανεπιθ. δράσεις	Ναι		n%	Ανεπιθ. δράσεις	Ναι		n%
	n	%			n	%	
ΓΕΣ	57	96,6		ΝΕΥΡΙΚΟΥ	59	98,3	
Δυσκοιλιότητα	30	50,8	52,6	Απώλεια μνήμης	43	72,9	72,9
Μετεωρισμός	25	42,4	43,9	Κεφαλαλγία	35	59,3	59,3
Διάρροια	24	40,7	42,1	Διαταραχές Ύπνου	30	50,8	50,8
Ανορεξία	22	37,3	38,6	Αυπνία	28	47,5	47,5
Κοιλιακά Άλγη	21	35,6	36,8	Ζάλη	25	42,4	42,4
Ναυτία	17	28,8	29,8	Αίσθημα	21	35,0	35,6
				νευρικότητας			
Γαστρορραγία	12	20,3	21,1	Νευρικότητα	17	28,8	28,8
Εντερορραγία	9	15,3	15,8	Ίλιγγος	15	25,4	25,4
Εμετός	7	11,9	12,3	Παραισθήσεις	11	18,6	18,6
Ίκτερος	1	1,7	1,8	Τρόμος	11	18,6	18,6
<b>ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ</b>	53	88,3		Υπνηλία	9	15,3	15,3
Ξηροστομία	30	50,8	56,6	Έξαψη	6	10,2	10,2
Μεταβολή Γεύσης	29	49,2	54,7	Λήθαργος	4	6,8	6,8
Εμβοές	24	40,7	45,3	<b>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ</b>	24	40,7	
Ψυχρά άκρα	23	41,8	43,4	<b>Βήχας</b>	14	23,7	58,3
Αλλαγή γεύσης	17	28,3	32,1	Δύσπνοια	13	22,0	54,2
Θαμπή όραση	16	27,1	30,2	Βρογχόσπασμος	4	6,8	16,7
Αίσθημα θερμότητας	13	22,0	24,5				
				<b>Δερματικά</b>	50	84,7	
Πόνος στα μάτια	11	18,6	20,8	Κνησμός	38	64,4	76,0
<b>ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ</b>	56	93,3		Τριχόπτωση	34	57,6	68,0
Μυϊκές κράμπες	38	64,4	67,9	Κνίδωση	30	50,8	60,0
Καταβολή/Κόπωση	35	59,3	62,5	Εξανθήματα	11	18,6	22,0
Μυϊκή αδυναμία	34	57,6	60,7	<b>ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ</b>	9	15,0	
Μυαλγία	33	55,9	58,9	<b>Ρινική καταρροή</b>	8	13,6	88,9
Επώδυνες μυϊκές	30	50,8	53,6	Αίσθημα γρίπης	1	1,7	11,1
συσπάσεις							
Αρθραλγίες	29	49,2	51,8	<b>ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ</b>	47	79,7	
Ανήσυχια πόδια	26	43,3	46,4	<b>Υπόταση</b>	39	66,1	83,0
Αδυναμία	14	23,3	25,0	Αρρυθμίες	12	20,3	25,5
Απώλεια βάρους	11	18,6	19,6	Ταχυκαρδία	11	18,6	23,4
Τονικοί σπασμοί	9	15,3	16,1	Στηθάγχη	9	15,3	19,1
Θωρακικό άλγος	5	8,5	8,9	Βραδυκαρδία	7	12,1	14,9

Τα χορηγούμενα φάρμακα κατανομημένα και ως προς τις κατηγορίες τους παρουσιάζονται σε αυτή την ενότητα. Η συχνότητα των κατηγοριών των φαρμάκων παρουσιάζεται στο **Διάγραμμα 5**. Το 100,0% των ερωτηθέντων λαμβάνει αντιπηκτικά, Φωσφοροδεσμευτικά, οστικού μεταβολισμού και άλλων φαρμάκων (αντιβιοτικά, συμπληρώματα διατροφής(αντιοξειδωτικά), αναλγητικά), ενώ καρδιολογικού τύπου σκευάσματα λαμβάνει το 90,0% (n=54) και φάρμακα της κατηγορίας των στατινών 83,3% (n=50). Εξ αυτών μικρότερη συχνότητα χρήσης έχουν τα νευρολογικά (68,3%) (n=41) και ενδοκρινολογικά με ποσοστό 33,3% (n=20).



**Διάγραμμα 5.** Συχνότητα (%) των κατηγοριών φαρμάκων που λαμβάνουν οι ερωτώμενοι

Στο **Διάγραμμα 6** παρουσιάζεται η αθροιστική συχνότητα των φαρμάκων ανά κατηγορία που χρησιμοποιούνται στους ασθενείς με ΧΝΑ. Στην κατηγορία Φωσφοροδεσμευτικών, οστικού μεταβολισμού φαρμάκων οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν από 1 έως 7 φάρμακα με διάμεσο τιμή 2 και μέση τιμή  $2,4 \pm 1,3$ , ενώ στην κατηγορία των αντιπηκτικών το εύρος ήταν 1 έως 3 φάρμακα με διάμεσο τιμή 2 και μέση τιμή  $1,9 \pm 0,4$ . Στην κατηγορία των άλλων σκευασμάτων ο αριθμός του κυμαινόταν από 5-12 με διάμεσο τιμή 8 και μέση τιμή  $8,1 \pm 1,7$  φάρμακα, ενώ για σκευάσματα της κατηγορίας των στατινών οι τιμές ήταν 0-2 με διάμεσο 1 και μέση τιμή  $1,1 \pm 0,7$ . Στα καρδιολογικά και στα νευρολογικά σκευάσματα οι τιμές κυμαίνονταν από 0-4 και 0,3 αντίστοιχα, οι διάμεσες τιμές ήταν 2 και 1 αντίστοιχα και οι μέσες τιμές υπολογίστηκαν σε  $1,9 \pm 1,0$  και  $1,2 \pm 1,0$  αντίστοιχα. Τέλος, ο αριθμός των φαρμάκων στην κατηγορία των ενδοκρινικών ήταν από 0-2 με διάμεσο 0 και μέση τιμή  $0,8 \pm 1,3$ .



**Διάγραμμα 6.** Αθροιστική συχνότητα φαρμάκων ανά κατηγορία

Η συχνότητα της κατανομής των φαρμάκων ανά κατηγορία και ανά ομάδα παρουσιάζεται στον **Πίνακα 11**. Στην κατηγορία των αντιοξειδωτικών-συμπληρωμάτων διατροφής (γενική κατηγορία) υπάρχουν τα πιο συχνά χορηγούμενα σκευάσματα όπως: σύμπλεγμα βιταμινών Β (100%), λεβοκαρνιτίνης (100,0%) και φολικό οξύ (71,7%). Στην κατηγορία αιμοποιητικών, η ανθρώπινη ανασυνδυασμένη Εποετίνη Ζ (98,3%) και Εποετίνη Α (68,3%), καθώς και τα σκευάσματα σιδήρου (88,3%). Ως παυσίπονο ευρέως χρησιμοποιείται η παρακεταμόλη (83,8%). Οι συγκεκριμένες κατηγορίες έχουν επίσης την υψηλότερη συχνότητα στην κατηγορία τους. Στα καρδιολογικά νοσήματα, τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα ήταν οι β- αποκλειστές (61,7%), αντιυπερτασικά (58,3%) και τα καρδιοτονωτικά (58,3%) σε ασθενείς με ΧΝΑ ενώ τέλος η σεβελαμέρη (78,3%) ήταν ανάμεσα στα 10 πιο συχνά χορηγούμενα και το 1<sup>ο</sup> της κατηγορίας Φωσφοροδεσμευτικών χαπιών.

**Πίνακας 11** Συχνότητα φαρμάκων, κατηγοριών φαρμάκων

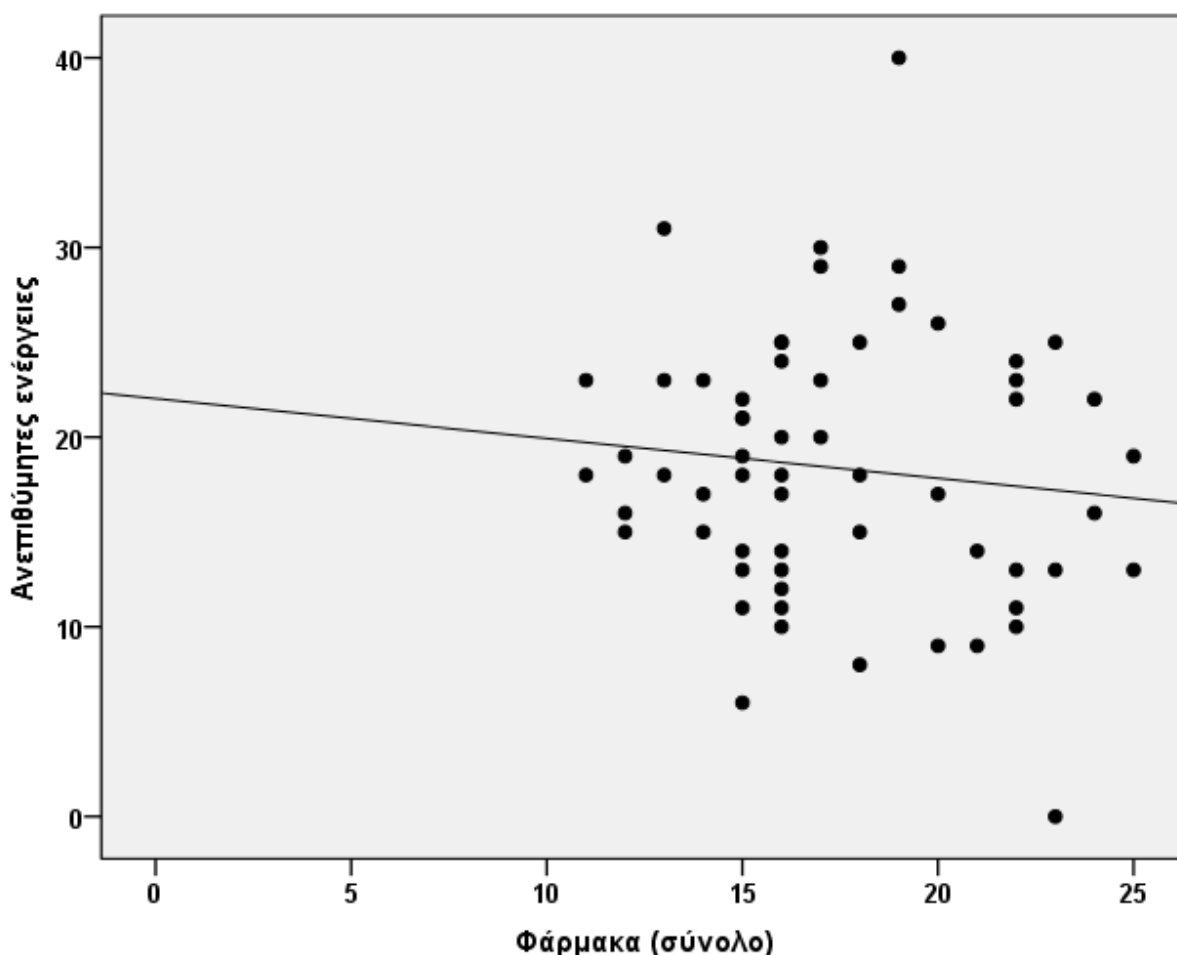
Κατηγορία	Σκεύασμα	n	%κατηγορία	%Συνόλου
<b>ΑΝΤΙΟΞΕΙΔ.</b>	<b>Λ-καρνιτίνη</b>	<b>60</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>
<b>ΑΝΤΙΟΞΕΙΔ.</b>	<b>Σύμπλεγμα βιταμινών Β</b>	<b>60</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>
<b>ΑΙΜΟΠΟΙΗΤ</b>	<b>Εποετίνη</b>	<b>59</b>	<b>98,30%</b>	<b>98,30%</b>
<b>ΑΙΜΟΠΟΙΗΤ</b>	<b>Σκεύασμα σιδήρου</b>	<b>53</b>	<b>88,30%</b>	<b>88,30%</b>
<b>ΠΑΥΣΗΠ</b>	<b>Παρακεταμόλη</b>	<b>50</b>	<b>83,30%</b>	<b>83,30%</b>
<b>ΔΦΜΟ</b>	<b>Σεβελαμέρη</b>	<b>47</b>	<b>78,30%</b>	<b>78,30%</b>
ΣΥΜΠΛΗΡ	Φολικό οξύ	43	71,70%	71,70%
<b>ΚΡΔ</b>	<b>Β' αναστολείς</b>	<b>37</b>	<b>68,50%</b>	<b>61,70%</b>
<b>ΚΡΔ</b>	<b>Αντιπερτασικά-Αναστολείς Ca</b>	<b>35</b>	<b>64,80%</b>	<b>58,30%</b>
<b>ΚΡΔ</b>	<b>Καρδιοτονωτικά</b>	<b>35</b>	<b>64,80%</b>	<b>58,30%</b>
<b>ΣΤΝ</b>	<b>Ατορβαστατίνη</b>	<b>30</b>	<b>60,00%</b>	<b>50,00%</b>
ΔΦΜΟ	Βιταμίνη D	29	48,30%	48,30%
ΓΑΣΤΡ	Αναστολείς Αντλίας Πρωτονίων	27	54,00%	45,00%
ΔΦΜΟ	Παρικαλσιτόλη	26	43,30%	43,30%
<b>ΑΝΤΗ</b>	<b>Ακετυλοσαλικυλικό οξύ</b>	<b>24</b>	<b>46,20%</b>	<b>40,00%</b>
ΑΝΤΙΒ	Βανκομυκίνη	20	33,30%	33,30%
ΠΑΥΣΗΠ.	Παρακεταμόλη κωδεΐνη	19	31,70%	31,70%
<b>ΑΝΤΗΠ</b>	<b>Τινζαπαρίνη</b>	<b>19</b>	<b>36,50%</b>	<b>31,70%</b>
ΕΝΔΟΚΡ	Ινσουλίνη (βραδεία)	18	90,00%	30,00%
ΑΝΤΗΠ	Ναντοπαρίνη	18	34,60%	30,00%
ΑΝΤΙΒ.	Αμικασίνη	16	26,70%	26,70%
ΕΝΔΟΚΡ	DTΡ4-Γλυπτίνη	15	75,00%	25,00%
ΕΝΔΟΚΡ	Ινσουλίνη (ταχεία)	15	75,00%	25,00%
ΔΦΜΟ	Σινακαλσέτη	15	25,00%	25,00%
ΑΝΤΗΠ	Κλοπιδογρέλη+Σαλικυλικό	15	28,80%	25,00%
ΝΕΥΡ	Αλπραζολάμη	13	31,70%	21,70%
ΔΦΜΟ	Ανθρακικό Ασβέστιο	13	21,70%	21,70%
ΑΝΤΙΒ	Τεικοπλανίνη	11	18,30%	18,30%
ΝΕΥΡ	Βρωμαζεπάμη	10	24,40%	16,70%
ΝΕΥΡ	Ζολπιδέμη	10	24,40%	16,70%
ΠΑΥΣΗΠ	Κωδεΐνη	10	16,70%	16,70%
ΝΕΥΡ	Σερταλίνη	10	24,40%	16,70%
ΔΦΜΟ	Σουκροφερίκο οξύ	10	16,70%	16,70%
ΑΝΤΙΒ	Κεφτριαξόνη	9	15,00%	15,00%
ΑΝΤΗΠ	Βεμιπαρίνη	8	15,40%	13,30%
ΑΝΤΗΠ	Κλοπιδογρέλη	8	15,40%	13,30%
ΝΕΥΡ	Μιρταζαπίνη	8	19,50%	13,30%
ΚΡΔ	Αμιοδαρόνη	7	13,00%	11,70%



ΚΡΔ	Αντιαρρυθμικά	7	13,00%	11,70%
ΝΕΥΡ	Γκαμπαπεμπτίνη	7	17,10%	11,70%
ΠΑΥΣΙΠ	Τραμαδόλη	7	11,70%	11,70%
ΓΑΣΤΡ	Αναστολείς Αντλίας Ινσταμίνης	5	10,00%	8,30%
ΑΝΤΙΠ	Ενοξαπαρίνη	5	9,60%	8,30%
ΝΕΥΡ	Πρεγμαμπαλίνη	5	12,20%	8,30%
ΑΝΤΙΠ	Τικλοδιπίνη	5	9,60%	8,30%
ΝΕΥΡ	Βενλαφαζίνη	4	9,80%	6,70%
ΣΤΑΤΙΝ	Εζετιδίμη-Συμβαστατίνη	4	8,00%	6,70%
ΔΦΜΟ	Αλφακαλσιδόλη	3	5,00%	5,00%
ΝΕΥΡ	Αγκομελατίνη	2	4,90%	3,30%
ΑΝΤΙΠ	Ασενοκουμαρόλη	2	3,80%	3,30%
ΑΝΤΙΠ	Διπιριδαμόλη	2	3,80%	3,30%
ΣΤΑΤΙΝ	Ροσουβαστατίνη	2	4,00%	3,30%
ΑΝΤΙΠ	Φονταπαρινούξ	2	3,80%	3,30%
ΔΦΜΟ	Υδροξείδιο Αλουμινίου	1	1,70%	1,70%

ΔΦΜΟ: Δεσμεντικά Φωσφόρου/Μεταβολισμού Οστών, ΣΤΑΤΙΝ: Στατίνες, ΑΙΜΟΠΟΙΗΤ: Αιμοποιητικά ΝΕΥΡ: Νευρολογικά, ΑΝΤΙΠ: Αντυπερτασικά, ΕΝΔΟΚΡ: Ενδοκρινολογικά ΚΡΔ: Καρδιολογικά ΑΝΤΙΒ:αντιβιοτικά, ΑΝΤΙΠ: αντιπηκτικά, ΠΑΥΣΙΠ: παυσίπονα, ΣΥΜΠΛΗΡ: συμπληρώματα, ΑΝΤΙΟΞ: αντιοξειδωτικά, ΓΑΣΤΡ: γαστροπροστατευτικά

**Διάγραμμα 7** παρουσιάζεται η σχέση μεταξύ του αριθμού των ανεπιθύμητων ενεργειών που ανέφεραν οι ασθενείς με τον αριθμό των σκευασμάτων που λαμβάνουν. Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση. ( $r=-0,111$ ,  $p=0,397$ ). Επίσης ο αριθμός των φαρμάκων δεν συσχετίστηκε με την κλίμακα NARANJO ( $r=0.118$ ,  $p=0.371$ ), ενώ στατιστικά σημαντική συσχέτιση υπήρξε μεταξύ κλίμακας NARANJO και αριθμού ανεπιθύμητων δράσεων ( $r=0,434$ ,  $p<0,001$ ).



**Διάγραμμα 7.** Συσχέτιση αριθμού φαρμάκων με τον αριθμό των συχνά αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών των ασθενών στη μελέτη.

Από το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών επιλέχθηκαν τα δύο πρώτα σε συχνότητα ανά κατηγορία και ελέγχθηκε τυχόν διαφοροποίηση τους σε σχέση με την λήψη ή όχι κάποιας κατηγορίας φαρμάκων. Λόγω του ότι ορισμένες από τις κατηγορίες όπως τα φωσφοροδεσμευτικά λαμβάνονταν από όλους του ασθενείς με ΧΝΑ ο έλεγχος περιορίστηκε σε 4 κατηγορίες που δεν λαμβάνονταν από όλους τους ασθενείς (ενδοκρινολογικά, νευρολογικά, καρδιολογικά και στατίνες). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 12**.

Οι περισσότερες κοινά αναφερόμενες ανεπιθύμητες δράσεις δεν συσχετίστηκαν με κάποια από τις κατηγορίες φαρμάκων. Οι μόνες συσχετίσεις -διαφορές στην συχνότητα-

παρουσιάστηκαν για την απώλεια μνήμης όταν υπήρχε χορήγηση στατινών (32,7% όχι, 67,3% ναι) με  $p=0,034$ , για την τριχόπτωση όταν υπήρχε χορήγηση καρδιολογικών φαρμάκων (37,7% όχι 62,3% ναι) με  $p=0.032$ , στον μετεωρισμό όταν υπήρχε χορήγηση νευρολογικών φαρμάκων ΚΝΣ (45,0% όχι, 55,0% ναι) με  $p=0.004$ ).

**Πίνακας 12.** Συσχέτιση χορήγησης κατηγοριών φαρμάκων με τις πιο συχνά αναφερόμενες δευτερογενείς δράσεις ανά κατηγορία συστήματος.

Σύστημα	Ενδοκρινολογικά	ΚΝΣ	Καρδιολογικά	Στατίνες
Κυκλοφορικού	22 (46,8)	31 (66)	42 (89,4)	28 (59,6)
ΓΕΣ	<b>26 (45,6)</b>	<b>39 (68,4)</b>	<b>52 (91,2)</b>	<b>33 (57,9)</b>
Γενικευμένες (Αισθητηρίων)	23 (43,4)	35 (66)	47 (88,7)	29 (54,7)
Νευρικού	<b>27 (45,8)</b>	<b>40 (67,8)</b>	<b>53 (89,8)</b>	<b>34 (57,6)</b>
Αναπνευστικού	8 (33,3)	19 (79,2)	20 (83,3)	15 (62,5)
Μυοσκελετικού	<b>26 (46,4)</b>	<b>39 (69,6)</b>	<b>50 (89,3)</b>	<b>31 (55,4)</b>
Δέρματος	24 (48)	34 (68)	46 (92)	28 (56)
Ανοσοποιητικού	2 (22,2)	6 (66,7)	9 (100)	4 (44,4)

## 5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ -ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### 5.1 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στόχος της μελέτης είναι η καταγραφή παραμέτρων που σχετίζονται με την εμφάνιση δευτερογενών ανεπιθύμητων ενεργειών από την φαρμακευτική αγωγή ασθενών με ΧΝΑ, της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων. Για τον παραπάνω λόγο έγινε καταγραφή των συννοσηροτήτων, του είδους και του πλήθους της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν ενώ μέσω της προσωπικής συνέντευξης οι ασθενείς ρωτήθηκαν για τα πιθανά προβλήματα που παρουσίασαν και σχετίστηκαν με τις ανεπιθύμητες δράσεις φαρμάκων. Για κάθε υποψία εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας έγινε έλεγχος της ημερομηνίας έναρξης και λήξης αυτής, της χορηγούμενης δοσολογίας, της συχνότητας εμφάνισης, των εργαστηριακών αποτελεσμάτων, και της διάρκειας αυτών.

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων δράσεων πραγματοποιήθηκε βάση την αιτιότητα, την σοβαρότητα και την πρόληψη ενώ σχετίστηκε με την φαρμακευτική κλίμακα Naranjo. Κατά την διάρκεια της μελέτης διαπιστώθηκε πως η ηλικία, οι συννοσηρότητες καθώς και η νεφρική ανεπάρκεια είναι οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών επηρεάζοντας την ασφαλή δοσολογία και την χορήγηση ενός φαρμακευτικού προϊόντος. Από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση έχουν υψηλό επίπεδο φαρμακευτικής επιβάρυνσης .

Το συγκεκριμένο υψηλό φορτίο έχει ως αποτέλεσμα την συχνή εμφάνιση προβλημάτων που σχετίζονται με την φαρμακευτική αγωγή αν και η εμφάνιση ανεπιθύμητων δράσεων ήταν ήπια και συχνά παροδική. Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται τρεις και περισσότερες φορές την εβδομάδα σε θεραπεία με εξωνεφρική μέθοδο κάθαρσης, όπως ο τεχνητός νεφρός, πολλά φάρμακα απομακρύνονται γρήγορα από τον οργανισμό και ελλοχεύει ο κίνδυνος υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων.

Οι 60 ασθενείς με ΧΝΑ, που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν στην πλειοψηφία τους άνδρες, ηλικιωμένοι (άνω των 60 ετών), ενώ σημαντικό ποσοστό ήταν υπερήλικες (>80 ετών). Στα υπόλοιπα δημογραφικά χαρακτηριστικά, ήταν στην πλειοψηφία τους έγγαμοι, παρουσίασαν χαμηλή κοινωνικό-οικονομική κατάσταση με επίσης χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης. Η εικόνα των ασθενών της μελέτης είναι συμβατή στα δημογραφικά χαρακτηριστικά με οποιαδήποτε άλλη επιδημιολογική μελέτη που έχει λάβει χώρα σε Μονάδα Αιμοκάθαρσης είτε σε ελληνικό (Alikari et al. 2017) είτε σε διεθνές επίπεδο (Alshamrani et al. 2018). Συμβατό και με την βιβλιογραφία είναι και το χαρακτηριστικό του Δείκτη Μάζας Σώματος. Η μείωση κατά 4 περίπου μονάδες (από 30,6 σε 26,3) ή αλλιώς το «παράδοξο της παχυσαρκίας» ή την «αντίστροφη» επιδημιολογία σε ασθενείς με ΧΝΑ (Park et al. 2018).

Σχετικά με τις συνήθειες τους, περίπου το 1/3 των συμμετεχόντων δήλωσαν καπνιστές με μέση κατανάλωση 1 πακέτο τσιγάρα ημερησίως. Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με τους Alba MM et al. (2015) που επιβεβαίωσαν πως περίπου το 70% των συμμετεχόντων έχουν εκτεθεί στον καπνό (καπνιστές, παλιοί καπνιστές, παθητικοί καπνιστές), συσχετίστηκε με την επιτάχυνση στην εξέλιξη της νόσου ενώ το κάπνισμα θεωρήθηκε και ως παράγοντας πρόκλησης της νεφροσκλήρυνσης. Ως προς την χρήση καφεΐνης οι συμμετέχοντες φαίνεται να καταναλώνουν έως και 2 φλυτζάνια καφέ ημερησίως γεγονός που συνάδει με τους Nikić PM et al. (2014) που σε μια προοπτική μελέτη 101 ασθενών με ΧΝΑ το 36% έκανε μέτρια χρήση

καφεΐνης. Τα ευρήματα της συγκεκριμένης πιλοτικής μελέτης έδειξαν πως με την μέτρια πρόσληψη καφεΐνης μπορεί να υπάρχουν και μικρά οφέλη στις γνωστικές, νευροδιαβιβαστικές, διεγερτικές και ψυχικές επιδόσεις στην συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα.

Οι συννοσηρότητες συχνά συνυπάρχουν στους ασθενείς με ΧΝΑ όπως και στην παρούσα μελέτη που καταγράφηκαν κατά φθίνουσα σειρά η Αρτηριακή Υπέρταση, η Καρδιαγγειακή νόσος και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (τύπου I&II). Η πολλαπλή συννοσηρότητα υπήρχε κυρίως στους ασθενείς άνω των 65 ετών, θεωρήθηκε η κύρια αιτία πρόκλησής της νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και λήψης πολυάριθμης φαρμακευτικής αγωγής. Γεγονός συμβατό με τους Liu M et al. (2014) που ανέφεραν πως το καρδιονεφροσικό σύνδρομο ειδικά σε ασθενείς με ΧΝΑ έχει 10-20 φορές υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό χωρίς νεφρική νόσο. Ακόμα, σε μια αναδρομική μελέτη δεκαετίας ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, οι Lee WC et al. (2018) παρατήρησαν πως οι 176 (41,9%) συμμετέχοντες ήταν τελικού σταδίου και είχαν τουλάχιστον 3 ακόμα συνοδά νοσήματα με την ακόλουθη σειρά εμφάνισης: αρτηριακή υπέρταση 66,5%, σακχαρώδη διαβήτη 32,4% και καρδιαγγειακή νοσηρότητα 14% όπως περίπου καταγράφεται και στη παρούσα μελέτη.

Ως προς την χρήση φυτικών συμπληρωμάτων διατροφής είτε σε πόσιμη είτε επεξεργασμένη μορφή το 52,9% ανέφερε πως είχε χρησιμοποιήσει και εξακολούθει ενώ έχει ενταχθεί σε συνεδρίες νεφρικής υποκατάστασης. Με την χρήση αυτών οι ασθενείς δήλωσαν ότι αντιμετωπίζουν τυχόν γαστρεντερικές ενοχλήσεις, μειώνουν τον επιγαστρικό πόνο, την δίψα, την ναυτία καθώς και ορισμένα ψυχιατρικά και νευρολογικά συμπτώματα. Η παρατήρηση αυτή είναι συμβατή με τους Roozbeh J et al. (2013) που μελέτησαν 200 ασθενείς σε στρωματοποιημένο δείγμα και οι 163 εξ αυτών είχαν χρησιμοποιήσει φυτικά συμπληρώματα κάποια χρονική στιγμή από την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Η χρήση φυτικών σκευασμάτων αφορούσε κυρίως γαστρεντερολογικές ενοχλήσεις (25%), ψυχιατρικές και νευρολογικές καταστάσεις, κατάθλιψη, ζάλη, κεφαλαλγία, τρόμος, (21%) και για δερματολογικά συμπτώματα όπως ο κνησμός και το εξάνθημα (19%).

Αντίθετα τα αποτελέσματα της παρατηρητικής μελέτης κατά την κατανομή των ανεπιθύμητων ενεργειών ανέδειξαν πως οι διαταραχές από το νευρικό σύστημα ήταν ακόμα πιο συχνές με τους 59/60 (98,3%) να εμφανίζουν από 1 έως 3 ανεπιθύμητες ενέργειες (απώλεια μνήμης, κεφαλαλγία και διαταραχές ύπνου). Η Murray AM (2008) αναφέρει πως η ισχαιμική εγκεφαλοαγγειακή νόσος και η υποκείμενη μικροαγγειακή παθολογία φαίνεται πως παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της γνωστικής εξασθένησης των ασθενών με ΧΝΑ. Η αιμοκάθαρση φαίνεται να προκαλεί αύξηση των επεισοδίων οξείας εγκεφαλικής ισχαιμίας και κυρίως κατά την διάρκεια της ενώ απαιτεί αυξημένη ευαισθητοποίηση στην χρήση φαρμακευτικής αγωγής.

Αξιοσημείωτο εύρημα είναι η εμφάνιση κεφαλαλγιών στο 59,3% των ερωτηθέντων παρά την λήψη αναλγητικών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων( εξ αυτών το 83,3% λάμβανε μόνο παρακεταμόλη, το 31,7% παρακεταμόλη και κωδεΐνη και το 16,7% μόνο κωδεΐνη). Στην παρούσα μελέτη έγινε καταγραφή της συχνότητας εμφάνισης κεφαλαλγίας ως αποτέλεσμα φαρμακευτικών δράσεων και όχι ως αποτέλεσμα της υπερδιήθησης κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης χωρίς την διερεύνηση των κλινικών χαρακτηριστικών των πονοκεφάλων και συσχέτισης αυτών με παράγοντες όπως το άγχος και η κατάθλιψη. Αν και το ποσοστό της αναφερόμενης κεφαλαλγίας ήταν αρκετά υψηλό συγκρίσιμο όμως με την μελέτη των Gozubatik-Celik C et al. (2018) που μελέτησαν ασθενείς σε αιμοκάθαρση συσχετίζοντας τους

παράγοντες ενεργοποίησης της κεφαλαλγίας αξιολογώντας παράλληλα στρατηγικές μείωσης της. Η κεφαλαλγία μέτρια ως σοβαρή ως κοινό νευρολογικό σύμπτωμα στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών κυμαίνονταν από 28-70% με την υπόταση και την ανακατανομή στην ομοιόσταση της ουρίας να είναι παράγοντες υπό διερεύνηση.

Στην κατηγορία ανεπιθύμητων δράσεων από το νευρικό σύστημα παρατηρήθηκαν διαταραχές ύπνου στο 50,8% των ασθενών με κυριότερη την αϋπνία. Αν και λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή (όπως αλπραζολάμη, βρωμαζεπάμη, σερταλίνη, βενλαφαξίνη κ.ά.) κατά την διάρκεια της έρευνας οι ασθενείς ανέφεραν πως αντιμετώπιζαν δυσκολίες στον ύπνο με συχνές αφυπνίσεις κατά την διάρκεια της νύχτας, δυσκολία στην λήψη φαρμακευτικής αγωγής (υπερβολικός αριθμός χαπιών πριν την νυχτερινή κατάκλιση και συχνά παρέλειπαν το κατασταλτικό υπναγωγό χάπι) ή αρνούσαν την λήψη αγχολυτικών και αντικαταθλιπτικών χαπιών θεωρώντας πως επιδεινώνουν τις ουραιμικές βιοχημικές μεταβολές της νόσου. Κατά την διάρκεια της μελέτης επιπλέον ανέφεραν πως συνδύαζαν την φαρμακευτική αγωγή με την εντατικοποίηση της αϋπνίας, την κεφαλαλγία, την ξηροστομία και κυρίως το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών.

Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε μια διατομεακή μελέτη με την χρήση ερωτηματολογίου 128 ασθενών σε τρεις μονάδες αιμοκάθαρσης στο Μαρόκο (Hamzi et al. 2017). Το 89% έπασχαν από κάποια διαταραχή ύπνου επικεντρωμένη κυρίως στην αϋπνία εξετάζοντας ταυτόχρονα εργαστηριακές παραμέτρους (παραθορμόνης, αλβουμίνης) και εστιάζοντας στην ψυχολογική κατάσταση των ασθενών. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε πως παρά την φαρμακευτική θεραπευτική πρόοδο και την χρήση νέων τεχνολογιών στην διαδικασία της αιμοκάθαρσης η αϋπνία συνοδεύεται συχνά από το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και την υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας. Ακόμα σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των που πραγματοποιήθηκε το διάστημα 1995-2006 σχετικά με την χρήση βενζοδιαζεπινών και οπιοειδών σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση στις ΗΠΑ κατέγραψαν πως η χρήση τους αμφοτέρω σχετίζεται με την κακή ποιότητα ύπνου (Ahraaz et al.2011).

Από την κατανομή του είδους των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά σειρά αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε πως το 85% (n=51) δεν παρουσίασε ανεπιθύμητα συμβάντα από το ανοσοποιητικό σύστημα (αίσθημα γρίπης, ρινική καταρροή) ενώ περίπου στο αντίστοιχο αλλά μικρότερο ποσοστό 59,3% δεν παρουσίασαν ευρήματα από το αναπνευστικό (βήχας, δύσπνοια, βρογχόσπασμος). Τα ποσοστά είναι αρκετά υψηλά κυρίως λόγω της μηνιαίας συνέντευξης, επικύρωσης αυτών των ευρημάτων καθώς το δείγμα μας αν και μικρό υποβάλλεται τακτικά σε έλεγχο της ρινικής κοιλότητας για πρόληψη του χρυσίζων σταφυλόκοκκου ενώ ελάχιστοι εξ αυτών (n=14) έπασχαν ταυτόχρονα από κάποια νόσο του αναπνευστικού.

Τα ποσοστά της παρούσας μελέτης σχετικά με τα ευρήματα από το αναπνευστικό σύστημα είναι συγκρίσιμα όμως με άλλες μελέτες όπως των Yilmaz S et al. (2016). Στην συγκεκριμένη διατομεακή παρατηρητική μελέτη διερεύνησαν την σχέση πνευμονικής λειτουργίας και της κατάστασης υγρών 54 ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Αν και το αναπνευστικό σύστημα επηρεάζεται ιδιαίτερα λόγω των επιπλοκών που συχνά συναντιούνται σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση κυρίως λόγω της υπερφόρτωσης υγρών, η συνεδρία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση και μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη πνευμονική λειτουργία.

Τα ευρήματα από το ανοσοποιητικό σύστημα αν και σε υψηλό ποσοστό φαίνεται να επιβεβαιώνουν τους Zhao Fan and Baiya Li (2015), που ανέφεραν πως η πρόληψη του χρυσίζων σταφυλόκοκκου με τακτικό έλεγχο της ρινικής παρειάς και τοπική εφαρμογή μουπιροσίνης δρα ευεργετικά ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΝΑ που φέρουν κεντρικό καθετήρα.

Από την κατηγορία του γαστρεντερικού συστήματος αναφέρονται οι πιο συχνά δευτερογενείς ανεπιθύμητες δράσεις με την ακόλουθη σειρά: δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, διάρροια και κοιλιακό άλγος. Στην συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών οι δράσεις φαίνεται να επιδεινώνουν την ήδη βεβαρημένη κατάσταση τους κυρίως από την λήψη φωσφοροδεσμευτικών χάπιων, από τον περιορισμό τροφής και ύδατος, το ουραιμικό προφίλ και την υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή.

Το σύνολο (100%) των ερωτηθέντων λαμβάνει φάρμακα οστικού μεταβολισμού και δεσμευτικά φωσφόρου (σεβελαμέρη, παρικαλσιτόλη, σουκροφερίκο οξύ) που σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicine Agency-EMA) οι συγκεκριμένες κατηγορίες σκευασμάτων αν και σχετίζονται με την βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών υπό αιμοκάθαρση, επιτείνουν τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα. Τα αποτελέσματα σχετικά με την εμφάνιση συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό είναι υψηλά συγκρίσιμα όμως με άλλα δεδομένα όπως φαίνεται και σε μια τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη 321 ασθενών που λάμβαναν αγωγή πρόληψης της υπερφωσφαταιμίας κατέγραψαν πως οι συχνότερες ανεπιθύμητες δράσεις κατά φθίνουσα σειρά εμφάνισης ήταν η διάρροια, η δυσκοιλιότητα και η κοιλιακή δυσφορία και διάταση με τις περισσότερες να είναι ήπιες, παροδικές και κυρίως στο ξεκίνημα της θεραπείας (Koiwa et al. 2017).

Η υπερφωσφαταιμία στους ασθενείς με ΧΝΑ θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις ενώ ο έλεγχος φωσφόρου είναι καθοριστικός καθώς αυξάνονται τα στάδια νεφρικής νόσου. Οι συμμετέχοντες παρουσίασαν φυσιολογικές τιμές φωσφόρου με μέση τιμή 5,3 mg/dl ( $2,5 \pm 1,1$  mg/dl). Βάση των οδηγιών KDIGO (2012) για την αποφυγή υπερφωσφαταιμίας ( $P > 5,5$  mg/dl) πρέπει να τηρείται αυστηρή δίαιτα αποφυγής φωσφορικών, να λαμβάνονται ορθά τα φωσφοροδεσμευτικά χάπια και να υπάρχει επιτυχημένη διάρκεια και συχνότητα αιμοκάθαρσης. Μια συστηματική μελέτη κοορτής χρησιμοποιώντας την μέθοδο DOIOS (Dialysis Outcomes On Practice Patterns Study) κατέγραψαν πως για αρκετά χρόνια η κυρίαρχη φαρμακευτική θεραπεία ήταν τα αντιφωσφορικά δισκία με βάση το ασβέστιο ενώ η χρήση της υδροχλωρικής σεβελαμέρης συνέβαλλε στην πρόληψη της υπερασβεστιαμίας, στην μείωση των υψηλών επιπέδων φωσφόρου κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με μεγαλύτερο φορτίο ασβεστοποίησης και πιο έντονες ανεπιθύμητες δράσεις (Komaba et al. 2017).

Κατά την διάρκεια της παρούσας μελέτης οι ασθενείς ανέφεραν γενικευμένες διαταραχές που πίστευαν πως οφείλονταν στην φαρμακευτική αγωγή όπως τα αίσθημα αδυναμίας-κόπωσης, η ξηροστομία και οι μεταβολές στην γεύση. Ήταν αρκετά δύσκολο να γίνει διαχωρισμός από τις αναφερόμενες διαταραχές ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά της νεφρικής ανεπάρκειας και από τις δευτερογενείς δράσεις από την πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή. Η παρούσα νόσος μπορεί να επηρεάσει ένα ευρύ φάσμα συστημάτων με αποτέλεσμα νευρικές, καρδιολογικές, γαστρεντερικές και αιμοποιητικές επιπλοκές. Ακόμα η νόσος μπορεί να επηρεάσει άμεσα ή έμμεσα και την ροή και την σύνθεση του σάλιου ενώ αιμοκάθαρση μπορεί να ελαχιστοποιήσει αποτελεσματικά τις περισσότερες από αυτές τις επιπλοκές. Το

αίσθημα κόπωσης είναι κοινό σύμπτωμα στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και αποτελεί μια πολύπλευρη υποκειμενική εμπειρία που είναι δύσκολο να μετρηθεί ενώ συνδέεται άμεσα και με χαμηλότερο επίπεδο ποιότητας ζωής. Η κόπωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση θεωρείται ως φυσιολογική παρενέργεια και συχνά αποδίδεται σε ασθένειες όπως η αναιμία, η ύπαρξη φλεγμονής, η φαρμακευτική αγωγή καθώς και στην ένταση και συχνότητα της αιμοκάθαρσης (Wieke Evan der Borget et al. 2016).

Κατά την κατανομή των αποτελεσμάτων σημαντικά ευρήματα αποτέλεσαν και η συχνότητα εμφάνισης μυϊκών κραμπών, μυϊκής αδυναμίας και μυαλγίας. Κατά την τρίμηνη επαναλαμβανόμενη συνέντευξη οι συγκεκριμένες αναφορές στο μυϊκό σύστημα δεν μειώνονταν αντίθετα φαίνεται να είχαν αυξητική τάση τόσο κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης όσο και μετά. Η υπέρμετρη υπερδιήθηση της αιμοκάθαρσης, η απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσεως, η υποξία των ιστών και οι ηλεκτρολυτικές μεταβολές φαίνεται πως αποτέλεσαν μερικούς από τους παράγοντες πρόκλησης αυτών. Επιπλέον διαπιστώθηκε πως οι μυϊκές κράμπες ήταν πιο έντονες σε ασθενείς που ήταν υπό θεραπεία με στατίνες 38%. Παρά τις ευεργετικές επιδράσεις στην πρόοδο της καρδιαγγειακής νόσου για την μυαλγία που προέρχεται από την χρήση στατινών στην καθημερινή κλινική πρακτική η φύση του μυϊκού πόνου παραμένει ασαφής. Οι μεταβολές της ουρίας και της κρεατινίνης φαίνεται να επηρεάζουν τα μυϊκά συμπτώματα ενώ η νεφρική ανεπάρκεια, η ηπατική δυσλειτουργία, ο υποπαραθυρεοειδισμός και η χρήση συνχορηγούμενων φαρμάκων θεωρούνται παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης μυοπάθειας (Hansen et al. (2005), Sirtori C 2014). Μια έρευνα με την χρήση αυτοσχέδιων ερωτηματολογίων σε 115 νεφρολόγους σε 14 κέντρα αιμοκάθαρσης στην κεντρική Πολωνία σχετικά με την στάση τους απέναντι στην χρήση στατίνης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση έδειξε πως το 82% μεταξύ 72 νεφρολόγων συνταγογραφούσαν στατίνες για δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η μυοπάθεια, η μυαλγία και τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα ήταν οι συχνότερες παρενέργειες που γνώριζαν το 65% των νεφρολόγων και συχνά τροποποιούσαν την αρχική δοσολογία (Budzisz & Nowicki, 2017).

Κυριότερο εύρημα στην κατηγορία των δερματικών διαταραχών ήταν ο κνησμός που εμφανίστηκε στο 76% των ερωτηθέντων. Ο ουραιμικός κνησμός μπορεί να είναι εστιακός ή γενικευμένος προσβάλλει ασθενείς με ΧΝΑ, δεν είναι αποτέλεσμα πρωτοπαθούς δερματικής νόσου καθώς και συστηματικού ή ψυχολογικού νοσήματος που μπορεί να προκαλέσει κνησμό. Το δείγμα που ηλικιακά ήταν υπερήλικες, παρουσίασε αυτό το ποσοστό κνησμού ενώ λάμβανε πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή, έκανε αιμοκάθαρση με μεμβράνες χαμηλής διαπερατότητας και τακτικά παρουσίαζε εναλλαγές σε κλινικούς δείκτες (ασβέστιο, φώσφορο, κάλιο, παραθορμόνη). Παρόμοια ευρήματα αν και σε αρκετά χαμηλότερο ποσοστό είχαν οι Weisshaar E et al (2015) σε μια διατομεακή παρατηρητική μελέτη 860 ατόμων με ΧΝΑ από το 2012-2013 στην Γερμανία, έδειξαν πως αν και η αιτιολογία του κνησμού είναι ασαφής περίπου το 25,2%-35,2% των συμμετεχόντων υπό αιμοκάθαρση φαίνεται να επηρεάζεται αρκετά. Οι αναλύσεις βασίστηκαν στην αιτιολογία της νεφρικής ανεπάρκειας, τα συνοδά νοσήματα, τις εργαστηριακές εξετάσεις, τις παραμέτρους της αιμοκάθαρσης και την αντιπηκτική αγωγή. Αν και δεν κατάφεραν να το επιβεβαιώσουν φαίνεται πως υπήρξε υψηλή συχνότητα κνησμού σε ασθενείς με συμφορητική καρδιαγγειακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση καθώς και σε ασθενείς με ηπατική νόσο ενώ οι εργαστηριακές παράμετροι παρέμειναν αμετάβλητες.



Ως προς την συχνότητα των 10 πιο συχνά αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών η χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση) κατείχε την 2<sup>η</sup> θέση. Η υπόταση (Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΣΑΠ<90 mmHg,) φαίνεται πως προκαλούσε δυσφορία στην πλειοψηφία των ασθενών στη μελέτη που δήλωσε ότι τους προκαλεί επιπλέον συμπτώματα όπως δύσπνοια, αστάθεια, εφίδρωση, ναυτία, ζάλη, μείωση του χρόνου αιμοκάθαρσης με αποτέλεσμα την ανεπαρκή κάθαρση και αδυναμία επίτευξης του ιδανικού ξηρού βάρους σώματος. Η συγκεκριμένη καταγραφή δεν συσχετίστηκε στην αδυναμία ταχείας αποκατάστασης του ενδοαγγειακού όγκου υγρών από την μείωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος κατά την συνεδρία της αιμοκάθαρσης με την χρήση διαλυμάτων χαμηλής συγκέντρωσης νατρίου. Αν και η διάγνωση της υπότασης είναι δύσκολη, μπορεί να συνδέονται και διάφοροι λόγοι όπως: η μη κατάλληλη τεχνική λήψης της Αρτηριακής Πίεσεως, αδυναμία συνεχούς monitoring παρακολούθησης του ασθενούς, η μεταβλητότητα κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης (για παράδειγμα ασθενείς που τους αφαιρείται μεγάλος όγκος υγρών σε σύντομο χρονικό διάστημα, ενδέχεται να έχουν απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης), η υπόταση την επόμενη μέρα της αιμοκάθαρσης, καθώς και η εποχικότητα (υψηλότερη ΑΠ τον χειμώνα, χαμηλότερη λόγω αγγειοδιαστολής το καλοκαίρι).

Στην παρούσα εργασία το φαινόμενο της υπότασης θεωρήθηκε ότι δύναται να είναι και αποτέλεσμα φαρμακολογικών δράσεων από την λήψη πολυάριθμων φαρμακευτικών σκευασμάτων επί του καρδιαγγειακού (αντιυπερτασικά, β-αποκλειστές, παυσίπονα). Για τα φάρμακα αυτά φαίνεται ότι η αξιοποίηση της φαρμακοκινητικής σε αυτούς τους ειδικούς πληθυσμιακά ασθενείς είναι σημαντική κατά την συνταγογράφηση της αντιυπερτασικής αγωγής διότι παρά την βελτίωση στον ρυθμό των καρδιαγγειακών επεισοδίων αν οι ασθενείς είναι υπερφορτωμένοι σε υγρά η αντιυπερτασική αγωγή συνήθως δεν επαρκεί ή είναι αναποτελεσματική (Agarwal et al. 2014). Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη κοορτής στις ΗΠΑ σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση που λάμβαναν β-αποκλειστές όπως καρβεδιλόλη ή μετοπρολόλη από τον 1/2007-12/2012 παρατηρήθηκε πως οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες μεταξύ των συγκεκριμένων φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν πτώση της ΑΠ κατά την διαδικασία υπερδιήθησης. Πιο συγκεκριμένα παρατήρησαν πως ο βαθμός στον οποίο ένας β-αναστολέας απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω της αιμοκάθαρσης μπορεί να επηρεάσει την μεταβλητότητα της ΑΠ. Η καρβεδιλόλη διυλίζεται ελάχιστα άρα τα αποτελέσματα της διατηρούνται πιθανώς κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης ενώ η αντιυπερτασική δράση της μετοπρολόλης μειώνεται καθώς οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό μειώνονται λόγω της διύλισης. Και τα δυο φάρμακα μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό και την καρδιακή συσταλτικότητα αμβλύνοντας την αντισταθμιστική περιφερειακή αγγειοδιαστολή αυξάνοντας τον κίνδυνο πτώσης της ΑΠ και της αιμοδυναμικής αστάθειας (Asimon et al. 2018).

Μια ακόμα παρατήρηση σχετικά με την υπόταση είναι πως οι ασθενείς που λάμβαναν συστηματικά την κωδεΐνη ως αναλγητικό παρουσίαζαν συχνά επεισόδια χαμηλής ΑΠ. Και αυτό γιατί το συγκεκριμένο αναλγητικό ανήκει στην κατηγορία των οπιοειδών που μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP2D6 στο ήπαρ παρέχοντας αναλγητικά αποτελέσματα. Τα συγκεκριμένα αναλγητικά ενδέχεται να αφαιρείται κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης και οι ασθενείς να λαμβάνουν συμπληρωματική δόση για να έχουν σταθερή αναλγητική δράση ενώ αντίθετα αν κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει τότε αυξάνεται ο κίνδυνος τοξικότητας άρα και οι ανεπιθύμητες δράσεις του (υπόταση, αναπνευστική καταστολή). Η ανάλυση των δεδομένων

από το εθνικό κέντρο νεφρολογικών καταγραφών των ΗΠΑ την περίοδο 2011-2013 σχετικά με την χρήση οπιοειδών και τα ορθοπεδικά τραύματα 140.899 ασθενών υπό αιμοκάθαρση που επισκέπτονταν το τμήμα επειγόντων περιστατικών μετά από πτώση φαίνεται ότι συνδέουν την παρατεταμένη χρήση οπιοειδών αναλγητικών και συγκεκριμένα την χρήση κωδεΐνης με τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν (Ishida et al. 2018).

Ένα ακόμα εύρημα ως προς την απόλυτη συχνότητα των πιο συχνά εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων δράσεων στη παρούσα μελέτη είναι η εμφάνιση τριχόπτωσης. Η τριχόπτωση ενδέχεται να οφείλεται στις διαταραχές της ουραιμίας με κύρια χαρακτηριστικά τον κνησμό και την ξηροδερμία. Όμως οι δερματικές εκδηλώσεις είναι πιθανό να αποτελούν συγκεκριμένα μη ειδικά συμβάντα στους υπερήλικες ασθενείς ή να προκαλούνται από την λήψη πολλαπλής φαρμακευτικής αγωγής. Μελέτη σε 458 ασθενείς με ΧΝΑ σχετικά με τον πολυμορφισμό και την συχνότητα δερματικών εκδηλώσεων έδειξε ότι η πλειοψηφία εξ αυτών παρουσιάζουν διαταραχές στην ομοιόσταση του ασβεστίου, αν και η παθογένεση αυτών των εκδηλώσεων παρέμεινε ασαφής και η θεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις συμπτωματική (Masmoudi et al. 2014).

Οι παρατηρήσεις σχετικά με λήψη πολυάριθμων φαρμακευτικών προϊόντων είναι συγκρίσιμες με δεδομένα που προκύπτουν από άλλες μελέτες όπως τη συγχρονική μελέτη 83 ασθενών υπό αιμοκάθαρση από τον Δεκεμβριο 2010-Φεβρουάριο 2011, στην Σαουδική Αραβία (Alshamrani et al. 2018). Τα ευρήματα τους κατέδειξαν πως η πολυφαρμακία είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε ασθενείς με ΧΝΑ με μέσο αριθμό φαρμάκων  $14 \pm 4,6$  και άμεσα συνδεδεμένη με τον μέσο αριθμό συννοσηροτήτων. Αξιολόγησαν επιπλέον κοινώς προγνωστικούς δείκτες σχετικά με τον αυξημένο αριθμό ασθενών σε αιμοκάθαρση παρέχοντας πληροφορίες στους υγειονομικούς φορείς σχετικά με την βελτιστοποίηση της παρεχόμενης περίθαλψης και τον κρίσιμο ρόλο του φαρμακοποιού. Η λήψη πολυάριθμων φαρμακευτικών προϊόντων έχει συσχετισθεί με ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων, την αύξηση των πιθανοτήτων ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών, τον κίνδυνο για χαμηλό επίπεδο συμμόρφωσης ασθενών με την απορρέουσα αύξηση των πιθανοτήτων των τραυματισμών και νοσηλείων (Chatsisvili et al.(2010), Guthrie et al. 2015). Στην παρούσα μελέτη η πλειοψηφία των ασθενών έχουν πολλαπλές χρόνιες συννοσηρότητες και λόγω των μεταβολών στη φυσιολογία και την επίδραση της στη φαρμακοκινητική/ φαρμακοδυναμική αποτελούν ειδική ομάδα πληθυσμού όσον αφορά τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής (Darren et al. 2018).

Αν και δεν περιλαμβάνονταν στον σκοπό της παρούσας εργασίας, από την τρίμηνη συνέντευξη διαπιστώθηκε πως ένα μέρος των ερωτηθέντων δήλωσαν πως δεν συμμορφώνονταν πλήρως στην φαρμακευτική αγωγή κυρίως κατά τη λήψη των φωσφοροδεσμευτικών χαπιών λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που επιφέρουν. Σε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση από πηγές δεδομένων την περίοδο 1970-2014 χρησιμοποιώντας την τεχνική PRISMA σχετικά με την μη συμμόρφωση στην φαρμακευτική αγωγή ασθενών υπό αιμοκάθαρση παρατήρησαν πως στο πλήθος των μελετών τα ποσοστά κυμαίνονταν από 12,5 -98,6% (Ghimire et al. 2015). Η διακύμανση αυτή παρατηρήθηκε λόγω των διαφορετικών μέτρων και ορισμών που χρησιμοποιούνταν για την εκτίμηση των ποσοστών της μη συμμόρφωσης.

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στην μη ορθή λήψη φωσφοροδεσμευτικών χαπιών (phosphorus pill burden), φαρμάκων οστικού μεταβολισμού (ασβεστομιμητικά), αντιυπερτασικά και λιγότερες σε αντιδιαβητικά χάπια, υπολιπιδαιμικά και συμπληρώματα

ασβεστίου και βιταμίνης D με επικρατέστερο πληθυσμό τους ηλικιωμένους με πολλαπλά συνοδά νοσήματα και συμπτώματα κατάθλιψης. Οι συνηθέστεροι λόγοι μη τήρησης της φαρμακευτικής αγωγής ήταν η λήθη, οι παρενέργειες και το πλήθος των χαπιών ενώ η δυσάρεστη γεύση, η πολυπλοκότητα του θεραπευτικού δοσολογικού σχήματος και το κόστος εμφάνιζαν χαμηλότερη συχνότητα.

## **5.2 ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η ισχύς της παρούσας μελέτης έγκειται στην πρόωμη αναγνώριση των ανεπιθύμητων ενεργειών από την φαρμακευτική αγωγή ασθενών υπό αιμοκάθαρση όπως αυτές παρουσιάζονται κατά τη συμπλήρωση του σχετικού ερωτηματολογίου. Η ηλιακή κατανομή της μελέτης ήταν συγκρίσιμη και με άλλες έρευνες ενώ για να ελαχιστοποιηθεί η μεροληψία λόγω της σοβαρότητας της νόσου έγινε επιλογή όλων των χρησιμοποιούμενων κατηγοριών φαρμάκων και εξ αυτών των πιο συχνά και με παρόμοιες ενδείξεις και θεραπευτικούς στόχους. Η μελέτη στηρίχτηκε σε ένα σύνολο κλινικών δεδομένων που βοήθησαν στην ανάλυση των παραμέτρων και στον έλεγχο της ευρωστίας των ευρημάτων μέσω ενός απλού φαρμακοεπιδημιολογικού σχεδιασμού. Ενώ κατά την συλλογή (συνέντευξη) των πληροφοριών διαπιστώθηκε πως υπάρχουν πληροφοριακά κενά αναμεσά στους ασθενείς και το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό σχετικά με την φαρμακευτική αγωγή.

Ωστόσο η μελέτη είχε και αρκετούς περιορισμούς. Αρχικά πραγματοποιήθηκε σε ένα μικρό επαρχιακό νοσοκομείο με μικρό δείγμα πληθυσμού. Επιπλέον η μελέτη πραγματοποιήθηκε με την διαδικασία της συνέντευξης σε σύντομη χρονική διάρκεια που ενδεχομένως να οδήγησε σε ανακριβείς πληροφορίες σχετικά με τον πραγματικό αριθμό φαρμάκων και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης ο μικρός αριθμός δείγματος επιφέρει περαιτέρω δυσκολίες στην αναγνώριση ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με επιπλοκές της ίδιας της νόσου (αναγνώριση δευτερογενών παραγόντων σε επιδημιολογικές μελέτες). Τέλος λόγω της δυσκολίας αναζήτησης κλινικών δεδομένων δεν ελέγχθηκαν οι δείκτες πολυπλοκότητας των θεραπευτικών σχημάτων (μορφή δοσολογίας, συχνότητα χορήγησης, ειδικές εξατομικευμένες οδηγίες) ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων δράσεων κατά την διάρκεια της μελέτης.

## **5.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΧΝΑ**

Σήμερα η ορθή και ασφαλής χορήγηση των φαρμάκων και η παροχή υγειονομικής περίθαλψης αποτελεί το βασικότερο νοσηλευτικό καθήκον στο τομέα της κλινικής πρακτικής. Ο νοσηλευτής οφείλει να γνωρίζει την θεραπευτική χρήση του φαρμάκου, τυχόν δευτερογενείς ή ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και την ύπαρξη γνωστών αναφυλακτικών αντιδράσεων και αντιδράσεων ιδιοσυγκρασίας κατά τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής. Οι νοσηλευτές οφείλουν να έχουν ποιοτικό και ολοκληρωμένο εκπαιδευτικό υπόβαθρο ώστε να γνωρίζουν την θεραπευτική χρήση του φαρμάκου βάση της ορθής και ασφαλούς τεκμηριωμένης κλινικής πρακτικής. Η νοσηλευτική παρέμβαση μέσω της συνεχόμενης εκπαίδευσης και της τροποποίησης των συμπεριφορικών μοντέλων είναι αρκετή στο να βοηθήσει ασθενείς με ΧΝΑ να αναπτύξουν καλύτερες συνήθειες για την προστασία από την νόσο και την περαιτέρω συμμόρφωση τους στην φαρμακευτική αγωγή. (Wang J. et al 2018)

## 5.4 ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Τα συμπεράσματα της μελέτης θα συμβάλουν στην ανάπτυξη της γνώσης του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού σχετικά με την πρόωμη αναγνώριση πιθανών και κλινικά σημαντικών δευτερογενών και ανεπιθύμητων ενεργειών από την φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για την περαιτέρω ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών με στόχο την διερεύνηση και καταγραφή δευτερογενών ενεργειών και συννοσηροτήτων σε ειδικές ομάδες ασθενών με σύνθετη παθολογία όπως οι ασθενείς με ΧΝΑ.

Η παρούσα μελέτη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την συστηματική συνεχή εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στην φροντίδα των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Είναι σημαντικό στα πλαίσια της σύγχρονης κλινικής πρακτικής ο θεράπων κλινικός ιατρός να γνωρίζει ποια φάρμακα και σε ποιο βαθμό απομακρύνονται με την αιμοκάθαρση καθώς και την συμπληρωματική δόση μετά το τέλος της συνεδρίας. Υπάρχει ανάγκη ανάπτυξης ενός εργαλείου αξιολόγησης υψηλής αξιοπιστίας το οποίο μπορεί να δημιουργήσει τα κατάλληλα διαγνωστικά κριτήρια για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών με γενική αποδοχή.

Είναι εξίσου σημαντικό η ενίσχυση της επικοινωνίας μεταξύ των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας. Οι τελευταίοι πρέπει να επικεντρώνονται στην αντιμετώπιση των προτεραιοτήτων των αιμοκαθαιρόμενων και να προσπαθούν για τη βελτιστοποίηση της ευημερίας τους, λαμβάνοντας υπόψη την ανομοιογένεια των ασθενών και τα εμπόδια που προκύπτουν από το σύστημα υγείας (Bowling CB & Plantinga LC 2017).

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την κατανόηση των παραγόντων που συνδιαμορφώνουν την φαρμακευτική αγωγή και του τρόπου με τον οποίο αυτή σχετίζεται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων δράσεων.

## 6 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### 6.1 ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Abboud H. & Henrich WL. "Stage IV Chronic Kidney Disease ." *New England Journal Med*, Jan 7, 2010: 362(1):p.56-65. doi: 10.1056/NEJMcp09067.

Agarwal R. et al., Flynn J., Pogue V., Rahman M., Reisin E., Weir MR.,. "Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. ." *Journal of the American Society of Nephrology*, Aug 2014: 25(8), p:1630–1646. doi:10.1681/ASN.2013060601.

Ahraaz W. et al., Raman R, Meaghan C, William FCl, Rita SS. "Opioid and Benzodiazepine Use in End-Stage Renal Disease: A Systematic Review." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, February 2011: 6: p.326 –333, 2011. doi: 10.2215/CJN.04770610.

Alba MM. et al., Citarelli AN., Menni F., Agricola M., Braicovich A., Horta ED., Rosa FD., Filanino G., Gaggiotti R., Junqueras N., Martinelli S., Milan A., Morales ME., Setti S., Villalba DO. "Tobacco and end stage renal disease: a multicenter, cross-sectional study in Argentinian Northern Patagonia Tobacco Induced Disease." *BioMed Central*, 2015: 13:28 DOI 10.1186/s12971-015-0051-x.

Alikari V. et al., Matziou V., Tsironi M., Kollia N., Theofilou P., Aroni A., Fradelos E., Zyga S. "A Modified Version of the Greek Simplified Medication Adherence Questionnaire for Hemodialysis Patients." *Health psychology research*, May 16, 2017: 5(1),p. 6647, doi: 10.4081/hpr.2017.6647.

Alshamrani M. et al., Almalki A., Qureshi M., Yusuf O., Ismail S. "Polypharmacy and Medication-Related Problems in Hemodialysis Patients: A Call for Deprescribing." *Pharmacy (Basel)*. , July 25, 2018: 6(3). pii: E76. doi: 10.3390/pharmacy6030076.

Annick P. et al., Gravier E., Saunders C., Caira M.V., Ai`T-Djafer Z., Legras B., Mallie J.P.,. "Predicting GFR in children and adults: A comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and Modification of Diet in Renal Disease formulas." *Kidney International*, October 2003: Volume 64, Issue 4, p. 1425 – 1436.

Assimon MM. et al., Brookhart MA., Fine JP., Heiss G., Layton JB., Flythe JE.,. "A Comparative Study of Carvedilol Versus Metoprolol Initiation and 1-Year Mortality Among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis." *American Journal of Kidney Diseases*, September 2018: Volume 72, Issue 3, P: 337–348, DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.350> .

Bouvy JC. et al., De Bruin ML., Koopmans chap MA.,. "Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. ." *Drug safety*, May 2015: 38(5), p.437–453. doi:10.1007/s40264-015-0281-0.

Bover J.et al., Urena P., Ruiz-García C., daSilva I., Lescano P., delCarpio J., Ballarín J., Cozzolino M. "Clinical and Practical Use of Calcimimetics in Dialysis Patients With Secondary

Hyperparathyroidism." *Clin J Am Soc Nephrol.* , Jan 7, 2016: 11(1):p.161-74. doi: 10.2215/CJN.01760215.

Bowling CB. & Plantinga LC. "When all you have is a hammer: The need for tools to define and apply patient – centered outcomes in hemodialysis. ." *Clinical journal of the American Society of Nephrology.*, March 2017: 12 (3), P:382-384; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.00550117>.

Boyle SM. & Berns JS. "Erythropoietin and Resistant Hyper -tension in CKD. ." *Seminars in Nephrology*, 2014: 34(5): p.540-9 doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.08.008.

Breyer MD. & Susztak K. "The next generation of therapeutics for chronic kidney disease." *Nature Reviews Drug Discovery*, Aug 2016: 15(8), p.568–588. doi:10.1038/nrd.2016.67.

Brunton L. et al., Louis Sandford Goodma, Alfred Goodman Gilman, Keith L Parker,. *Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 2008.

Budzisz E. & Nowicki M. "Opinions of nephrologists on the efficacy and tolerance of statins in hemodialysis patients." *Renal failure*,, Nov 2017: 39(1),p: 277–282. doi:10.1080/0886022X.2016.1260032.

Capelli I. et al., Cianciolo G., Gasperoni I., Zappulo F., Tondolo F., Cappuccilli M., La Manna G., " Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not?" *Nutrients* , Feb 2019: 11(2), p.383; doi.org/10.3390/nu11020383.

Carrera F. & Burnier M. "Use of darbepoetin Alfa in the treatment of anaemia of chronic kidney disease: clinical and pharmaco-economic considerations." *Nephrology Dialysis Transplantation Plus* 2 [Suppl 1], Jan 2009: i9–i17 doi: 10.1093/ndtplus/sfn175.

Cernaro V. et al., Santoro D., Lacquaniti A., Costantino G., Visconti L., Buemi A., Buemi M. "Phosphate binders for the treatment of chronic kidney disease: role of iron oxyhydroxide." *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, February 2, 2016: 9 p.11—19, DOI <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S78040>.

Chapin E. et al., Zhan M., Hsu VD., Seliger SL., Walker LD., Fink JC.,. "Adverse Safety Events in Chronic Kidney Disease: The Frequency of “Multiple Hits” ." *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, January 2010: 5 (1) p.95-101; DOI: 10.2215/CJN.06210909.

Chater AM. et al., Parham R., Riley S., Hutchison AJ., Horne R.,. "Profiling patient attitudes to phosphate binding medication: A route to personalising treatment and adherence support." *Psychology & Health* , Aug 18, 2014: 1407-1420, doi.org/10.1080/08870446.2014.942663.

Chatsisvili A. et al., Sapounidis I., Pavlidou G., Zoumpouridou E., Karakousis VA., Spanakis M., Teperikidis L., Niopas I.,. "Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community

pharmacies in Greece. ." *Pharm World Sci.*, Apr 2010; 32(2), p:187-93, doi: 10.1007/s11096-010-9365-1.

Chiu YW. et al., Teitelbau I., Misra M., de Leon EM., Adzize T., Mehrotra R. "Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients." *Clinical journal of the American Society of Nephrology* , Jun 2009; 4(6): p.1089-1096, doi: 10.2215/CJN.00290109.

Copland M. et al., Komenda P. Weinhandl ED. McCullough PA. Morfin JA. "Intensive Hemodialysis, Mineral and Bone Disorder, and Phosphate Binder Use,." *American Journal of kidney diseases*, Nov 2016; 68(5S1):p. S24-S32. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.024.

Cozzolino M. et al., Funk F., Rakov V., Phan O., Teitelbaum I. "Preclinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Sucroferric Oxyhydroxide. ." *Current drug metabolism*, , Dec 2014: 15(10), p.953–965. doi:10.2174/1389200216666150206124424.

Darren MR. et al., Jacob S., Carland JE., Sophie L., Stocker and Tom N. Lea-Henry,. "Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease Application to Rational Design of Dosing Regimens." *Clinical Journal of American Society Nephrology* , Aug 7, 2018: 13(8): p.1254–1263.

Denhaerynck K. et al., Manhaeve D., Dobbels F., Garzoni D., Nolte C., De Geest S.,. "Prevalence and consequences of nonadherence to hemodialysis regimens." *Am J Crit Care*, May 2007: 16(3):p.222-35; quiz 236.

Dreisbach AW. & Lertora JJ. "The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport." *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, Sep 2008; 4(8):p.1065–1074. doi:10.1517/17425255.4.8.1065.

Estrella MM. et al, Jaar BG., Cavanaugh KL., Fox CH., Perazella MA., Soman SS., Choi MJ., 14, 230 doi: 10.1186/. "Perceptions and use of the national kidney foundation KDOQI guidelines: a survey of U.S. renal healthcare providers." *BMC Nephrology*, Oct 24, 2013: 14:p.230. doi: 10.1186/1471-2369-14-230.

FDA. *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*. Mar 8, 2018. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-latest-quarterly-data-files> (accessed Dec 2019).

Feehally J. et al., Floege J. Johnson R. J. "Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition." In *Comprehensive Clinical Nephrology, 5 Edition*, p. 3-13, 15-27, 2-28, 779-789, 1144-1150, 1152-1162. Philadelphia, United States: Elsevier Health Sciences, 2014.

Fink C Jeffrey & Chertow Glenn M. "Medication errors in chronic kidney disease: one piece in the patient safety puzzle." *Kidney international*,, December 1, 2009: Volume 76, Issue 11, P.1123–1125, DOI10.1038/ki.2009.315.

Gagnon A L. & Desai T. "Dermatological diseases in patients with chronic kidney disease. ." *Journal of nephropathology*, , Apr 2013: 2(2), p.104–109. doi:10.12860/JNP.2013.17.

Ghaderian SB. et al., Hayati F., Shayanpour S., Beladi Mousavi SS. "Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. ." *Journal of renal injury prevention*, , Jun 1, 2015: 4(2), p. 28–33. doi:10.12861/jrip.2015.07.

Ghimire S. et al., Castelino RL., Lioufas NM., Peterson GM., Syed Tabish R., Zaidi ST., "Non adherence to Medication Therapy in Haemodialysis Patients: A Systematic Review." *PLoS One.*, Dec 4, 2015: 10(12) doi: 10.1371/journal.pone.0144119.

Gilbert S. & Weiner D.E. "National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases. 7th Edition." p. 4-5. Elsevier Health Sciences, 2017.

Ginsberg JS. et al., Zhan M., Diamantidis CJ., Woods C., Chen J., Fink JC., "Patient-reported and actionable safety events in CKD." *Journal of American Society Nephrology*, July 2014: 25(7):p.1564-73. doi: 10.1681/ASN.2013090921.

Gozubatik-Celik G. et al., Uluduz D., Goksan B., Akkaya N., Sohtaoglu M., Uygunoglu U., Kircelli F., Sezen A., Saip S., Karaali SF., Siva A. "Hemodialysis-related headache and how to prevent it. ." *European Journal of Neurol*, Jan 2019: 26(1):p.100-105. doi: 10.1111/ene.13777. .

Guthrie B. et al., Makubate B., Hernandez-Santiago V., Dreischulte T., "The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. ." *BMC medicine*, , Apr 7, 2015: 13, 74. doi:10.1186/s12916-015-0322-7.

Hamzi MA. et al., Hassani K., Asseraji M., El Kabbaj D. "Insomnia in hemodialysis patients: A multicenter study from morocco. ." *Saudi Journal of Kidney Disease Transplant*, Sep 21, 2017: 1112-1118, <http://www.sjkdt.org/text.asp?2017/28/5/1112/215152>.

Hansen KE, et al., Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. "Outcomes in 45 Patients With Statin-Associated Myopathy ." *American Medical Association.*, December 2005: 165(22) p:2671–2676. doi:10.1001/archinte.165.22.2671.

Hazell L. & Shakir SA. "Under-Reporting of Adverse Drug Reactions Drug-Safety ." *Drug Safety*, Jan 1, 2006: 29(5):p.385-396, DOI: 10.2165/00002018-200629050-00003.

Heinz J. et al., Kropf S, Luley C, Dierkes J., "Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in patients treated by dialysis: a meta-analysis. ." *American Journal of Kidney Disease.*, Sep 2009: 54(3): p.478-89. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.01.266.

Hsu KL. et al., Fink JC., Ginsberg JS., Yoffe M., Zhan M., Fink W., Woods CM., Diamantidis CJ., "Self-reported Medication Adherence and Adverse Patient Safety Events in CKD." *American Journal of Kidney Disease*, Oct 2015: 66(4): p.621–629, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.026.



Inker LA et al., Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella T, Feldman HI. "KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD." *Am J Kidney Dis.*, May 2014: 63(5):p.713-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416.

Inker LA. et al., Astor BC., Fox CH., Isakova T., Lash JP., Peralta CA., Tamura MK., "KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD." *American Journal of Kidney Diseases.*, May 2014: Volume 63 , Issue 5 , 713 – 735, DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>.

Inrig JK, Patel UD, Toto RD, Reddan DN, Himmelfarb J, Lindsay RM, Stivelman J, Winchester JF, Szczech LA. "Decreased pulse pressure during hemodialysis is associated with improved 6-month outcomes. ." *Kidney International November* , Nov 2009: 76(10): p.1098-107. doi: 10.1038/ki.2009.340.

Isakova T. et al., Gutierrez OM., Chang Y., Anand S., Hector T., Kelsey S., Ravi T., and Myles W. " Phosphorus binders and survival on hemodialysis." *Journal American Society Nephrology*, Feb 2009: 20: p.388–396, doi: 10.1681/ASN.2008060609.

Ishida JH. et al., McCulloch CE., Michael AS., Johansen BA., Grimes Johansen., "Opioid Analgesics and Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients." *Clinical Journal of American Society of Nephrology* , May 2018: 13 (5) p: 746-753; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.09910917>.

Kammerer J. et al., Garry Gl., Hartigan Mar., Carter Bar., Erlich L., "Adherence in patients on dialysis: Strategies for success." *Nephrology nursing journal: journal of the American Nephrology Nurses' Association* , November 2007: 34(5): p.479-486.

Karamanidou Cr. et al., Clatworthy J., Weinman J. and Horne R. "A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease ." *BioMed Central Nephrology*, February 2008: 9 (1): p.2, doi:10.1186/1471-2369-9-2.

Katalinic L. et al., Krtalic B., Jelakovica B., Basic-Jukica N. "The Unexpected Effects of L-Carnitine Supplementation on Lipid Metabolism in Hemodialysis Patients." *Kidney Blood Pressure Research*, 2018: 43: p.1113-1120, doi: 10.1159/00049180.

KDIGO. "Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Chapter 1: Definition and classification of CKD Kidney International Supplements .," *Official Journal of the International Society of Nephrology*, JANUARY 2012: volume 3 issue 1, p. 19–62; doi:10.1038/kisup.2012.64.

KDIGO. "Clinical Practice Guideline Up date for The Diagnosis, Evaluation, Prevention, And treatment Of Chronic Kidney Disease–Mineral And bone Disorder (Ckd-Mbd) Chapter 3.2: Diagnosis of CKD-MBD: bone Kidney International Report." *OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY*, JULY 2017: VOLUME 7, ISSUE 1.

Keller F. & Hann A. "Clinical Pharmacodynamics: Principles of Drug Response and Alterations in Kidney Disease. ." *Clinical Journal of American Society of Nephrology* , Sep 7, 2018: 7;13(9):p.1413-1420. doi: 10.2215/CJN.10960917.

Ketteler M. et al., Wüthrich RP., Floege J. "Management of hyperphosphataemia in chronic kidney disease-challenges and solutions." *Clinical kidney journal* , Apr 2013: 6(2), .p.128–136. doi:10.1093/ckj/sfs173.

Khanal A. et al., Castelino RL, Peterson GM, Jose MD. "Dose adjustment guidelines for medications in patients with renal impairment: how consistent are drug information sources? ." *Internal Medicine Journal* , Jan 2014: 44(1):77-85. doi: 10.1111/imj.12291.kidney diseases.

Kohan D.E. & Barton M. "Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. ." *Kidney international* , May 7, 2014: 86(5), p. 896-904.

Koiwa F. et al., Yokoyama K., Fukagawa M., Terao A., Akizawa T. "Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study." *Nephrology (Carlton)*, April 2017: 22(4) p:293-300. doi: 10.1111/nep.12891.

Komaba H. et al., Wang M., Taniguchi M., Yamamoto S., Nomura T., Schaubel DE.,Tentori F. "Initiation of Sevelamer and Mortality among Hemodialysis Patients Treated with Calcium-Based Phosphate Binders." *Clin J Am Soc Nephrol.* , Sep 7, 2017: 12(9) p: 1489–1497, doi: 10.2215/CJN.13091216.

Kramer A. et al, Pippias M.,Noordzij M., Stel VS., Andrushev AM., Aparicio-Madre MI., Arribas Monzón FE., Åsberg A., Barbullushi M., Beltrán P., Bonthuis M., Caskey FJ., de la Nuez PC., Cernevskis H., De Meester J., Finne P., Golan E., Heaf GJ.,. "The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary." *Clinical Kidney Journal* , Feb 26, 2019: Volume 12, Issue 5, October 2019, P: 702–720,doi: 10.1093/ckj/sfz011.

Kunin CM. et al, Rees SB., Merrill JP., Finland M. "Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. I. Tetracycline and chlortetracycline. ." *The Journal of clinical investigation*, Sep 1959: 38(9), p.1487–1497. doi:10.1172/JCI103927.

Lau DT. et al., Kasper JD., Potter DEB., Lyles A., Bennett RG.,. " Hospitalization and Death Associated With Potentially Inappropriate Medication Prescriptions Among Elderly Nursing Home Residents." *Arch Intern Med*, Jan 10, 2005: 165(1):p.68–74. doi:10.1001/archinte.165.1.68.

Lea-Henry TN. et al., Carland JE., Stocker SL., Sevastos J., Roberts D.M. "Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles." *Clin J Am Soc Nephrol.*, Jul 2018: 6;13(7):p.1085-1095. doi: 10.2215/CJN.00340118. .

Lee Wen-Chin. et al., Lee Yueh-Tin, Li Lung-Chih, Ng Hwee-Yeong, Kuo Wei-Hung, Lin Pei-Ting, Liao Ying-Chun, Chiou Terry-Y, Lee Chien-Te. "The Number of Comorbidities Predicts Renal Outcomes in Patients with Stage 3–5 Chronic Kidney Disease." *J Clin Med.*, Dec 2018: 7(12): 493, doi: 10.3390/jcm7120493.

Lehane E. & McCarthy G. "An examination of the intentional and unintentional aspects of medication non-adherence in patients diagnosed with hypertension." *Journal of clinical nursing*, Oct 2007: 16(4):698-706, doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01538.x.

Litton E. et al., Xiao J, Ho KM. "Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials." *BioMedical Journal.*, Aug 2013: 15; p.347:f4822. doi: 10.1136/bmj.f4822.

Liu M. et al., Li XC., Lu L., Cao Y., Sun RR., Chen S., Zhang PY., "Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease." *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, Oct 2014: 18(19):p.2918-26.

Locatelli F. et al., Covic A., Chazot C., Leunissen K., Luño J., Yaqoob M. "Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients." *Nephrology Dialysis Transplantation.*, March 5, 2004: Volume 19, Issue 5, p. 1058–1068, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh103>.

Lynch Tom & Amy Price. "The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects." *Am Fam Physici*, Aug 2007: 76:p.391-6. .

Macdougall IC. et al., Bircher Andreas J. Eckardt Kai-Uwe, Obrador Gregorio T , Pollock Carol A, Stenvinkel Peter, Swinkels Dorine W. Wanner Christoph, Gunter Weiss, and Chertow Glenn M. "Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference." *Kidney international.*, January 2016: Volume 89, Issue 1, P. 28–39, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.002>.

Masmoudi A. et al., Mounira DH., Haifa Ben Salan., Hmida MB., Hamida T., "Cutaneous abnormalities in patients with end stage renal failure on chronic hemodialysis. A study of 458 patients." *Journal of Dermatological Case Reports.*, December 2014: 8(4), p:86-94, DOI: 10.3315/jdcr.2014.1182 .

Moyer V.A. "Prevention of falls in community – dwelling older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. ." *Annals of internal medicine.*, Aug 7, 2012,; 157(3), p. 197-204.

Murray AM. "Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden." *Advances in chronic kidney disease*, Apr 2008: 15(2): 123–132, doi: 10.1053/j.ackd.2008.01.010.

Nebeker JR. et al., Barach P., Samore MH., "Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting." *Ann Intern Med*, May 18, 2004: 140:p.795–801. doi: 10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00009.

- Nikić PM. et al., Andrić BR., Stojimirović BB., Trbojevic-Stanković J., Bukumirić Z. "Habitual coffee consumption enhances attention and vigilance in hemodialysis patients." *BioMed research international*, , May 5, 2014: 2014:707460. doi: 10.1155/2014/707460. .
- Nolin TD. "A Synopsis of Clinical Pharmacokinetic Alterations in Advanced CKD. ." *Seminars in dialysis*, , April 8, 2015: 28(4), p.325–329. doi:10.1111/sdi.12374.
- Osterberg L. & Blaschke T. "Adherence to Medication." *The New England Journal of Medicine*, August 4, 2005: 353(5): p.487-97.
- Parfrey PS. et al., Lauve M., Latremouille-Viau D., Lefebvre P. "Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. ." *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, Apr 2009: 4(4), p. 755–762. doi: 10.2215/CJN.02730608.
- Park JM. et al., Lee JH., Jang HM., Park Y., Kim YS., Kang SW., Yang CW., Kim NH., Kwon E., Kim HJ., Lee JE., Jung HY., Choi JY., Park SH., Kim CD., Cho JH., Clinical Research Center for End Stage Renal Disease (CRC for ESRD) Investigators. "Survival in patients on hemodialysis: Effect of gender according to body mass index and creatinine." *PLoS One*, May 16, 2018: 16;13(5):e0196550. doi: 10.1371/journal.pone.0196550. .
- Patel SS. & Holley JL. "Chronic Kidney Disease in the Elderly – Who Has it? Who Does One Treat and How are They to be Treated?. In *Chronic Renal Disease* ." p.843-853. 2015.
- Ponticelli C. et al., Sala G., Glassock RJ. "Drug management in the elderly adult with chronic kidney disease: a review for the primary care physician. ." *Mayo Clinic Proceedings*. , May 2015: 90(5): p.633-45. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.016. .
- Pun PH. et al., Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. "Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease ." *Kidney International*,, Sep 2009: 76(6): p. 652–658. doi: 10.1038/ki.2009.219. .
- Reese PP. et al., Cappola AR., Shults J., Townsend RR., Gadegbeku CA., Anderson C., CRIC Study Investigators,. "Physical performance and frailty in chronic kidney disease." *American journal of nephrology*, 2013: 38(4), p.307–315. doi:10.1159/000355568.
- Roosbeh J. et al., Hashempur M., Heydari Mojtaba. "Use of Herbal Remedies Among Patients Undergoing Hemodialysis." *Iranian journal of kidney diseases*, Nov 2013: 7(6):492-5.
- Santos SF. et al., Peixoto AJ., Perazella MA., "How should we manage adverse intradialytic blood pressure changes?" *Advance Chronic Kidney Disease*,, May 2012: 19(3), p:158-65. doi: 10.1053/j.ackd.2012.03.003. .
- Scolari F. & Ravani P. "Atheroembolic renal disease." *Lancet*,, May 8, 2010: 375(9726):p.1650-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62073-0.

Seckinger J. et al., Dschietzig W., Leimenstoll G., Rob PM, Kuhlmann MK, Pommer W., Fraass U., Ritz E., Schwenger V., "Erratum: Morbidity, mortality and quality of life in the ageing haemodialysis population: results from the ELDERLY study." *Clinical Kidney Journal*, Jan 25, 2016: 10(1):p.141-143, DOI: 10.1093/ckj/sfw141.

Sharif-Askari Saheb F, Syed Sulaiman SA, Saheb Sharif-Askari N, Al Sayed Hussain A. "Development of an adverse drug reaction risk assessment score among hospitalized patients with chronic kidney disease." *PLoS ONE* , Apr 2014: Development of an adverse drug reaction risk assessment score among hospitalized patients with chronic kidney disease.

Shepherd G. et al., Mohorn P., Yacoub K., May DW., "Adverse Drug Reaction Deaths Reported in United States Vital Statistics, 1999-2006 ." *Annals of Pharmacotherapy*, Feb 2012: 46(2), p.169–175. <https://doi.org/10.1345/aph.1P592>.

Shubhadeep DS. et al., Vamsi Krishna Bandi, Bala Reddy Bheemareddy, Pankaj Thakur, Sreenivasa Chary, Kalpana Mehta, Vikranth Reddy Pinnamareddy, Rajendra Pandey, Subhramanyam Sreepada & Santosh Durugkar,. "Efficacy, tolerability and safety of darbepoetin alfa injection for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease (CKD) undergoing dialysis: a randomized, phase-III trial." *BMC Nephrology*, March 2013: 20: p.415.

Sime F.B. et al., Udy A.A., Roberts J.A., "Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta – lactam dose optimization." *Current opinion in pharmacology*, Jun 25, 2015: 24, p.1-6.

Sirtori C. "The pharmacology of statins." *Pharmacol Res*, Oct 2014: 88, p:3-11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002. Epub 2014 Mar 20.

Sørensen VR. et al., Hansen PM., Heaf J., Feldt-Rasmussen B. "Stabilized incidence of diabetic patients referred for renal replacement therapy in Denmark. ." *Kidney International.*, August 2006: 70(1): p.187-91. DOI: 10.1038/sj.ki.5001516.

Stevens PE. & Levin A. "Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. ." *Annals of internal medicine* , Jun 4, 2013: 158(11), p. 825-830.

Strehblow C. et al., Smeikal M., Fasching P., "Polypharmacy and excessive polypharmacy in octogenarians and older acutely hospitalized patients." *Wien Klin Wochenschr*, Apr 2014: 126(7-8):p.195-200. doi: 10.1007/s00508-013-0485-1.

Strippoli GF. et al., Navaneethan SD. Johnson DW. Perkovic V. Pellegrini F. Nicolucci A. Craig JC. "Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials." *BMJ*, Mar 22, 2008: 336(7645): p.645-51. doi: 10.1136/bmj.39472.580984.

Suissa S. & Garbe E. "Primer: administrative health databases in observational studies of drug effects--advantages and disadvantages." *Nat Clin Pract Rheumatol.*, Dec 2007: 3(12):p.725-32.

Sun H. et al., Frassetto L., Benet LZ. " Effects of renal failure on drug transport and metabolism." *Pharmacology & Therapeutics.*, Aug 8, 2006: 109(1-2):p.1-11. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.05.010.

Tan Y. et al., Hu Y., Liu X., Yin Z., Chen XW., Liu M.,. "Improving drug safety: From adverse drug reaction knowledge discovery to clinical implementation ." *Methods*, Nov 2016: 110:p.14-25. doi: 10.1016/j.ymeth.2016.07.023. .

Thawornchaisit P. et al., de Looze F., Reid C.M., Seubsman S.A., Tran T.T., Sleight A., Thai Cohort Study Team,. "Health-Risk Factors and the Prevalence of Chronic Kidney Disease: Cross-Sectional Findings from a National Cohort of 87,143 Thai Open University Students." *Europe PMC*, Feb 2015: DOI: 10.5539/gjhs.v7n5p59, 7(5): p.59-72.

Tonelli M. et al., Wiebe N., Guthrie B., James MT., Quan H., Fortin M., Klarenbach SW., Sargious P., Straus S., Lewanczuk R., Ronksley PE., Manns BJ. Hemmelgarn BR.,. "Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease." *International Society of Nephrology*, July 29, 2015: Volume 88, Issue 4, p.859–866, DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.228>.

UK Medicines Information. *What factors need to be considered when dosing patients on renal replacement therapies?* June 15, 2016. [www.ukmi.nhs.uk/activities/medicinesQAs/default.asp](http://www.ukmi.nhs.uk/activities/medicinesQAs/default.asp). (accessed Dec 2019).

Velenosi ThJ. & Urquhart BL. "Pharmacokinetic considerations in chronic kidney disease and patients requiring dialysis." *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, Aug 2014: 10:8, p.1131-1143, doi: 10.1517/17425255.2014.931371.

Venuthurupalli SK. et al., Hoy WE., Healy HG., Cameron A., Fassett RG. "CKD Screening and Surveillance in Australia: Past, Present, and Future." *Kidney international reports.*, Oct 6, 2017: 3(1), p.36–46. doi:10.1016/j.ekir.2017.09.012.

Verma V. et al., Kant R., Sunnoqrot N., Gambert S.R.,. "Proteinuria in the elderly: evaluation and management." *International Urology and Nephrology*, December 2012: 44(6), p. 1745-1751.

Wang J. et al., Yue P., Huang J., Xie X., Ling Y., Jia L., Xiong Y., Sun F.,. " Nursing Intervention on the Compliance of Hemodialysis Patients with End-Stage Renal Disease: A Meta-Analysis. ." *Blood Purification.*, Dec 12, 2018: 45, p:102-109. doi: 10.1159/000484924.

Webster AC et al., Nagler EV., Morton RL., Masson P.,. "Chronic Kidney Disease ." *The Lancet* , Nov. 25, 2017: VOLUME 389, ISSUE 10075, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).

Weir MR. & Fink JC. "Safety of medical therapy in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. ." *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, , May 2014: 23 (3), p.306-313, doi: 10.1097/01.mnh.0000444912.40418.45.

Weisshaar E. et al., Weiss M., Passlick-Deetjen J., Tschulena U., Maleki K., Mettang T. " Laboratory and dialysis characteristics in hemodialysis patients suffering from chronic itch--results from a representative cross-sectional study." *BMC Nephrol.* , Nov 2015: 16, p:184. doi: 10.1186/s12882-015-0177-3.

WHO. "Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity." *Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS)*, 2011: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>.

WHO, Eduardo Sabaté,. *Adherence to long-term therapies : evidence for action*. 2003. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682> (accessed Dec 2019).

WHO. "chapter 4 pharmacovigilance in drug regulation 15-23 2003 Adherence to Long-Term Therapies." In *The Importance of Pharmacovigilance Safety Monitoring of medicinal products*, by World Health Organization. 2002.

Wieke E van der Borg et al., Karen Schipper, Tineke A. Abma. "Protocol of a mixed method, randomized controlled study to assess the efficacy of a psychosocial intervention to reduce fatigue in patients with End-Stage Renal Disease (ESRD)." *BMC Nephrology*, July 8, 2016: p: 17-73, DOI 10.1186/s12882-016-0277-8.

Yalin AS. et al., Altiparmak MR. Trabulus S. Yalin SF. Yalin GY. Melikoglu M. "Calciphylaxis: A Report of Six Cases and Review of Literature, ." *Renal Failure*, , Nov 15, 2013: 35:1, p.163-169, DOI: 10.3109/0886022X.2012.741426.

Yang CY. et al., Yang WC, Lin YP. "Post dialysis blood pressure rise predicts long-term outcomes in chronic hemodialysis patients: a four-year prospective observational cohort study." *BMC Nephrology*, Mar 2012: 13: 12.

Yılmaz S. et al., Yildirim Y., Yılmaz Z., Kara AV., Taylan M., Demir M., Coskunsel M., Kadiroglu AK. "Pulmonary Function in Patients with End-Stage Renal Disease: Effects of Hemodialysis and Fluid Overload. ." *Medical science monitor*, Aug 7, 2016: 22: 2779-2784, DOI: 10.12659/MSM.897480.

Zhang Y. et al., Zhang L., Abraham S., Apparaju S., Wu TC., Strong JM., Xiao S., Atkinson AJ Jr., Thummel KE., Leeder JS., Lee C., Burckart GJ, Lesko LJ, Hua. "Assessment of the impact of renal impairment on systemic exposure of new molecular entities: evaluation of recent new drug applications." *Clin Pharmacol Ther*, Mar 2009: 85(3):305-11. doi: 10.1038/clpt.2008.208.

Zhao F. & Baiya L. "Nasal hygiene in patients with end-stage renal disease,." *Integrative Molecular Medicine*, , November 20, 2015: Volume 2(6): 428-431 doi: 10.15761/IMM.1000181.

## 6.2 ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Γριβέας Ι. "Χρόνια νεφρική νόσος: από την πρωτοβάθμια στη δευτεροβάθμια φροντίδα, ." *Ελληνική νεφρολογία*, , 2014 : Vol 26, No 4, 26(4): σ. 303-309.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. *eof*. 2019. <https://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>, (accessed Dec 2019).

Ζηρογιάννης Π. και συν, Λάμισου Κ. Δέλτα Κ. "Παράγοντες εξέλιξης της νεφρικής βλάβης, κλινική νεφρολογία." σ. 1432-1445. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Τεχνόγραμμα, 2005.

Κοτσοβόλης Γ. & Λαζαριδου Π. "Ο Νεφροπαθής Ασθενής." *Νοσηλευτική Αναισθησιολογία*, 2014: Τεύχος 24, σ.285-290.

Κυρίτσης Η. & Τριγκά Κ. "Ιστορία της Αιμοκάθαρσης," *Αχαϊκή Ιατρική*,, Οκτώβριος 2015: Τόμος 34ος, Τεύχος 2, 34(2), p. 137-141.

Μαρσέλλος Μ. "κεφ.1 Αρχές Της Φαρμακολογίας." In *Συνοπτική Φαρμακολογία τόμος I*, 36-38. Ιωάννινα, 2006.

Μπίκος ΑΣ. και συν, Σαραφίδης ΠΑ., Γεωργιανός ΠΙ., "Επιδημιολογία, παθογένεια και θεραπεία της Υπέρτασης κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης, ανασκόπηση, ." *Αρτηριακή Υπέρταση*, 2015: 24, 1-3: 25-35.

Παπαδημητρίου Μ. και συν, Πασχαλίδης Κ., Μπομπότας Η., Ζαγρής Θ., Βενέτη Π., Διαμαντοπούλου Δ. "Παράγοντες που προάγουν την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς υπό χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση ." *Ελληνική Νεφρολογία*, 2017: Vol 29, No 1, 29 (1): p.28 – 33.

Παπαδημητρίου Μ. & Αδάμου Α. "Ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ." *Ελληνική Νεφρολογία*, 2018: 30 (1): σ. 74 - 78.

Παπαδημητρίου Μ. & Αδάμου Α. "Αξιολόγηση της παραθορμόνης του ορού σε νεφρολογικές και άλλες παθολογικές καταστάσεις, ." *Ελληνική Νεφρολογία*,, 2019: 31 (1): σ. 19 – 23.

Σκουρολιάκου Μ. "Βασικές Έννοιες στην Φαρμακολογία." κεφ.5, σελ38-41. Αθήνα, 2017.

Σονικιάν ΜΑ. "Φωσφόρος, Υπερφωσφαταιμία και φωσφοροδεσμευτικά φάρμακα στη Χρόνια Νεφρική Νόσο, ." *Ελληνική Νεφρολογία*,, 2013: 25, σελ.100-112.

Τρίγκα Κ. και συν., Βαίτσης Ν., Αγγελάκου Βαίτση Σ. "Ελληνική Νεφρολογία,." In *Φάρμακα στη Χρόνια Νεφρική Νόσο*,, by Τρίγκα Κ, σελ.100-112. 2011.

Χαλικιάς Μ. και συν., Λάλου Π., Μανωλέσου., "Εισαγωγική Διαχείριση του IBM SPSS, Περιγραφική Στατιστική - Γραφήματα." In *Μεθοδολογία έρευνας και εισαγωγή στη Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων*



## 7 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### 7.1 ΎΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΓΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

#### Έντυπο Ενημέρωσης Εθελοντή για Συμμετοχή στη μελέτη

Το παρόν κείμενο απευθύνεται στους ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) που νοσηλεύονται στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Γενικό Νοσοκομείο Χανίων «Ο Άγιος Γεώργιος» καθώς και το οικείο περιβάλλον τους και τους προσκαλεί να συμμετέχουν στην κλινική έρευνα με τίτλο **«Παρατηρητική μελέτη για την εμφάνιση δευτερογενών ενεργειών από τη φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και συννοσηρότητες»**. Η συγκεκριμένη έρευνα τελείται στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας» που λειτουργεί υπό την αιγίδα του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Κρήτης και αποτελεί τη διατριβή της μεταπτυχιακής φοιτήτριας και Νοσηλεύτριας Μαριάννα Ρουμπεδάκη η οποία θα υλοποιήσει τη συλλογή των δεδομένων στη MTN του Γ.Ν.Χανίων. Η παρούσα μελέτη επιβλέπεται από τον επιστημονικό συνεργάτη του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Κρήτης Δρ. Μάριο Σπανάκη ο οποίος εργάζεται στο Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας Κρήτης και συνεπιβλέπεται από τη Δρ. Ευρυδίκη Πατελάρου, Αν. Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής, ΤΕΙ Κρήτης. Επίσης, ο Δρ. Ιωάννης Τζανάκης, δ/ντης της MTN του Γ.Ν.Χανίων συμμετέχει στην ερευνητική ομάδα στα πλαίσια διεξαγωγής της μελέτης στη MTN που εποπτεύει.

Σας καλούμε να λάβετε μέρος στην ερευνητική μελέτη αφού διαβάσετε το παρόν κείμενο για να αποφασίσετε -εφόσον το επιθυμείτε- να συμμετέχετε εθελοντικά. Πριν αποφασίσετε αν θέλετε να συμμετέχετε είναι σημαντικό να διαβάσετε τις παρακάτω πληροφορίες για να καταλάβετε γιατί πραγματοποιούμε την ερευνητική αυτή μελέτη και τι θα περιλαμβάνει. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να κατανοήσετε το σκοπό της συγκεκριμένης μελέτης και ποια στάδια θα περιλαμβάνει. Για αυτό θα θέλαμε να διαβάσετε προσεκτικά τις παρακάτω πληροφορίες. Επίσης, μπορείτε να ρωτήσετε ελεύθερα εάν υπάρχει κάτι που δεν είναι σαφές ή εάν χρειάζεστε περισσότερη ενημέρωση για τη συγκεκριμένη μελέτη απευθυνόμενοι στην ερευνήτρια Μ. Ρουμπεδάκη. Η συγκεκριμένη έρευνα διεξάγεται χωρίς κίνητρα, δεν θα επηρεαστεί από άλλους παράγοντες (οικονομικούς, κοινωνικούς, πολιτικούς) και θα διενεργηθεί με απόλυτο σεβασμό στην βιοηθική, σωματική και πνευματική υπόσταση του κάθε συμμετέχοντα. Η συλλογή και η επεξεργασία των στοιχείων θα γίνει από την ερευνήτρια και θα τηρηθούν όλες οι διαδικασίες εχεμύθειας προκειμένου να διασφαλιστεί το απόρρητο των συμμετεχόντων σύμφωνα και με την οδηγίες της ΕΕ και του Γενικού Κανονισμού Προστασίας Δεδομένων (GDPR).

## **1. Ποιος είναι ο σκοπός της μελέτης;**

Η διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης θα μας βοηθήσει να εξάγουμε χρήσιμα συμπεράσματα όσον αφορά παραμέτρους που σχετίζονται με τις δευτερογενείς και ανεπιθύμητες ενέργειες που δύναται να εμφανιστούν από τη φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η μελέτη περιλαμβάνει την καταγραφή των συννοσηροτήτων (άλλων νοσημάτων) που εμφανίζουν ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ και τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις που λαμβάνουν. Στην συνέχεια θα γίνει καταγραφή τυχόν δευτερογενών ή ανεπιθύμητων ενεργειών και εντοπισμός των παραγόντων κινδύνου που παρουσιάζονται στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Η διερεύνηση και καταγραφή των συννοσηροτήτων που εμφανίζουν οι ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής νόσου καθώς οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις αποτελούν ζήτημα μείζονος σημασίας. Για την κλινική πρακτική ως εργαλείο εντοπισμού ασθενών που κινδυνεύουν από την εμφάνιση δευτερογενών ενεργειών καθώς και για την κλινική έρευνα με στόχο έναν πληθυσμό που μπορεί να επωφεληθεί από παρεμβάσεις μείωσης της συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών και την βελτίωση του κόστους αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα παρέχουν την κατάλληλη γνώση για την εφαρμογή πρακτικής βασισμένης σε ενδείξεις στο περιβάλλον της MTN. Η μελέτη θα παρέχει την απαραίτητα θεωρητική γνώση για τον σχεδιασμό υψηλής ποιότητας φροντίδας και άριστων πρακτικών στην Μονάδα Τεχνητού Νεφρού.

## **2. Τι θα περιλαμβάνει η συμμετοχή μου σε αυτή την έρευνα;**

Η συμμετοχή σας σε αυτήν την έρευνα θα περιλαμβάνει τη συμπλήρωση (ανώνυμα) μιας κάρτας συμμετέχοντα της μελέτης από την ερευνήτρια Μ. Ρουμπεδάκη. Στη κάρτα αυτή θα γίνει καταγραφή ορισμένων δημογραφικών στοιχείων, εργαστηριακών εξετάσεων της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνετε. Επιπλέον θα καταγραφούν τα συμπληρώματα διατροφής που λαμβάνετε καθώς και τις πιθανές δευτερογενείς ή ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανά έχετε παρατηρήσει από την θεραπευτική αγωγή.

## **3. Γιατί να συμμετέχω;**

Σύμφωνα με το σκοπό της μελέτης, η συγκεκριμένη έρευνα αφορά ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ο λόγος που έχετε επιλεγεί είναι λόγω της χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου καθώς υποβάλλεστε σε τρις-εβδομαδιαία εξωνεφρική αιμοκάθαρση.

## **4. Είναι υποχρεωτικό να λάβω μέρος;**

Η συμμετοχή στη μελέτη είναι εντελώς εθελοντική. Έχετε πάντα το δικαίωμα να αποσυρθείτε από την έρευνα ακόμα και μετά την υπογραφή σας χωρίς να δώσετε καμία εξήγηση. Η απόφασή σας να μην συμμετέχετε δεν θα επηρεάσει την θεραπεία και την υγειονομική περίθαλψη που λαμβάνεται στο ΓΝ Χανίων. Είστε ελεύθεροι να αποσύρετε οποιαδήποτε στιγμή εσείς επιθυμείτε την συγκατάθεση και τη συμμετοχή σας στο πρόγραμμα.

## **5. Τι θα γίνει από τη στιγμή που θα αποφασίσω να λάβω μέρος στην έρευνα**

Η συμμετοχή σας στη συγκεκριμένη μελέτη είναι ιδιαίτερα απλή. Με τη συγκατάθεσή σας θα μας επιτρέψετε να καταγράψουμε ορισμένα δημογραφικά στοιχεία, αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων και της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνετε. Επιπλέον θα καταγραφούν τα συμπληρώματα διατροφής που λαμβάνετε καθώς και τις πιθανές

δευτερογενείς ή ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανά έχετε παρατηρήσει από την θεραπευτική αγωγή. Το περιεχόμενο της έρευνας θα παραμείνει εμπιστευτικό. Τα δεδομένα που θα συλλεχθούν θα είναι ανώνυμα και θα χρησιμοποιηθούν μόνο για ερευνητικούς σκοπούς. Κατά το σχεδιασμό και διεξαγωγή της μελέτης θα διατηρηθούν εμπιστευτικά τα δεδομένα των συμμετεχόντων, θα γίνει κωδικοποίηση για τη διασφάλιση της ανωνυμίας και ασφαλής αποθήκευση των δεδομένων. Μόνο η ερευνητική ομάδα θα μπορεί να έχει πρόσβαση στη βάση των ανώνυμων δεδομένων. Με την ολοκλήρωση της συλλογής των δεδομένων θα γίνει διαγραφή οποιοδήποτε στοιχείων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αναγνώριση των συμμετεχόντων κατά την ανάλυση ή τη δημοσιοποίηση.

#### **6. Ποια είναι τα πιθανά οφέλη από τη συμμετοχή μου**

Η συμμετοχή στην έρευνα είναι εθελοντική και προβλέπεται κάποιου είδους χρηματικής αποζημίωσης για τους συμμετέχοντες εθελοντές. Η συμμετοχή σας είναι καθαρά εθελοντική αλλά πολύτιμη για την επιτυχή διεξαγωγή της μελέτης. Είτε επιλέξετε να συμμετάσχετε είτε όχι, όλες οι υπηρεσίες που λαμβάνετε στην κλινική θα συνεχιστούν κανονικά και τίποτα δεν θα αλλάξει. Τα μέλη της ερευνητικής ομάδας ευχαριστούν εκ των προτέρων όλους τους συμμετέχοντες για την αφιλοκερδή συμμετοχή τους και τη βοήθεια που παρέχουν προκειμένου τη περαιτέρω βελτίωση της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης που τους παρέχεται.

#### **7. Θα παραμείνει η συμμετοχή μου σε αυτή τη μελέτη απόρρητη;**

Η συμμετοχή σας στη μελέτη θα είναι απολύτως εθελοντική και ανώνυμη. Η άρνηση συμμετοχής ή η ανάκληση της συγκατάθεσης για τη συμμετοχή και τη συλλογή και επεξεργασία δεδομένων δεν έχει δυσμενείς επιπτώσεις για εσάς και τους οικείους σας. Οι συμμετέχοντες / εθελοντές είναι ελεύθεροι ανά πάσα στιγμή και έως το τέλος του προγράμματος να αρνηθούν να συμμετέχουν ή να ανακαλέσουν τη συμμετοχή/ συγκατάθεση χωρίς αρνητικές για αυτούς συνέπειες και χωρίς να απαιτείται να αιτιολογήσουν την απόφασή τους. Στην περίπτωση αυτή τα προσωπικά δεδομένα τους καταστρέφονται. Οι συμμετέχοντες έχουν το δικαίωμα πρόσβασης στα δεδομένα που τους αφορούν και έχουν συλλεγεί στο πλαίσιο και για τους σκοπούς του παρούσας μελέτης. Έχουν το δικαίωμα της ενημέρωσης, της πρόσβασης, της διόρθωσης, της διαγραφής (δικαίωμα στη λήθη), δικαίωμα περιορισμού της επεξεργασίας, δικαίωμα στη φορητότητα των δεδομένων, δικαίωμα εναντίωσης και δικαίωμα υποβολής καταγγελίας στην εποπτική αρχή.

#### **8. Τι θα συμβεί με τα αποτελέσματα της ερευνητικής μελέτης;**

Τα αποτελέσματα της μελέτης θα χρησιμοποιηθούν όπως περιγράφεται στο σκοπό της έρευνας και για επιστημονικούς σκοπούς και μόνο. Εφόσον το επιθυμείτε μπορείτε να ενημερωθείτε για τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της συγκεκριμένης μελέτης από την ερευνητική ομάδα. Εάν τα αποτελέσματα χρησιμοποιηθούν στο μέλλον σε ανακοινώσεις συνεδρίων ή/και δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά, εσείς θα διατηρήσετε την ανωνυμία σας. Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης θα μπορείτε, εάν επιθυμείτε, να ενημερωθείτε για τα αποτελέσματα της μελέτης.

## 9. Στοιχεία επικοινωνίας

Μαριάννα Ρουμπεδάκη, νοσηλεύτρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Χανίων. Τηλ.επικοινωνίας : 2821022105&106.

### Δήλωση του ερευνητή που λαμβάνει τη συγκατάθεσή του ασθενούς

- Έχω διαβάσει με ακρίβεια το ενημερωτικό δελτίο στο δυνητικό συμμετέχοντα και ενημέρωσα προφορικά με το καλύτερο δυνατό τρόπο για το σκοπό της συγκεκριμένης μελέτης.
- Είμαι σίγουρη ότι ο συμμετέχων κατανοεί τον τρόπο συμμετοχής του στη συγκεκριμένη μελέτη.
- Επιβεβαιώνω ότι δόθηκε στον συμμετέχοντα η ευκαιρία να υποβάλει ερωτήσεις σχετικά με τη μελέτη και ότι όλες οι ερωτήσεις που τέθηκαν από τον συμμετέχοντα έχουν απαντηθεί σωστά και με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Επιβεβαιώνω ότι το άτομο δεν έχει εξαναγκαστεί να δώσει τη συγκατάθεσή του και ότι η συγκατάθεση δόθηκε ελεύθερα και εθελοντικά.
- Έχει παρασχεθεί αντίγραφο του ενημερωτικού φυλλαδίου στον συμμετέχοντα με πληροφορίες σχετικά με τη συμμετοχή του στη συγκεκριμένη μελέτη.

Υπογραφή Συμμετέχοντος ή νόμιμου Κηδεμόνα: ..... Ημερομηνία: .....

Υπογραφή Ερευνητή: ..... Ημερομηνία: .....

## 7.2 ΔΕΛΤΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΑ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

### ΚΑΡΤΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΑ

A/A:Pt..... Φύλλο: Α / Γ Ηλικία:..... Ύψος:.....cm Βάρος:.....kgr

BMI:..... Ξηρό Βάρος .....

Οικογενειακή κατάσταση : Έγγαμος , Άγαμος , Χήρος , Διαζευγμένος, Σε σχέση συμβίωσης

Αριθμός παιδιών :..... Μορφωτικό επίπεδο : κατώτατη εκπαίδευση, μέση ανώτατη

Κοινωνικό –οικονομικό επίπεδο : Υψηλό , Μέσω, Κατώτερο , Κατώτατο.

Κάτοικος : Αστικής περιοχής, Ημιαστικής περιοχής ,Αγροτικής περιοχής.

Κάπνισμα: Ναι/Όχι ..... Καφές: Ναι/Όχι..... Αλκοόλ: Ναι/Όχι

Είδος/Ποσότητα:...../..... Άλλες ουσίες:.....

Έτη από την εκδήλωση του νοσήματος :.....

ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	
1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	5 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ
2 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	6 ΚΑΡΚΙΝΟΣ
3 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ	7 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΟ
4 ΠΟΛΥΚΙΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ	8 ΑΛΛΟ

ΣΥΝΟΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	
1	5
2	6
3	7
4	8



**Δευτερογενείς ή/ και ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται:**

- |                              |                               |                       |
|------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| 1. Αδυναμία                  | 25. Δύσπνοια                  | 49. Μυαλγία           |
| 2. Αίσθημα γρίπης (φρίκια)   | 26. Εμβοές                    | 50. Μυϊκές κράμπες    |
| 3. Αίσθημα θερμότητας        | 27. Εμετός                    | 51. Μυϊκή αδυναμία    |
| 4. Αίσθημα κακουχίας         | 28. Εντερορραγία              | 52. Ναυτία            |
| 5. Αίσθημα νευρικότητας      | 29. Εξανθήματα                | 53. Νευρικότητα       |
| 6. Αλλαγή στην γεύση         | 30. Έξαψη                     | 54. Ξηροστομία        |
| 7. Αναφυλακτικές αντιδράσεις | 31. Επιληπτικές κρίσεις       | 55. Παισιθήσεις       |
| 8. Ανήσυχια πόδια            | 32. Επώδυνες μυϊκές συσπάσεις | 56. Πόνος στα μάτια   |
| 9. Ανορεξία                  | 33. Εφιδρώσεις                | 57. Ρινική αιμορραγία |
| 10. Απώλεια βάρους           | 34. Ζάλη                      | 58. Ρινική καταρροή   |
| 11. Απώλεια μνήμης           | 35. Θαμπή όραση               | 59. Στηθάγχη          |
| 12. Αρθραλγίες               | 36. Θωρακικό άλγος            | 60. Συχνουρία         |
| 13. Αρρυθμίες                | 37. Ίκτερος                   | 61. Ταχυκαρδία        |
| 14. Αύξηση επιπέδων σακχάρου | 38. Ίλιγγος                   | 62. Τονικοί σπασμοί   |
| 15. Αύξηση ηπατικών ενζύμων  | 39. Καταβολή-κόπωση           | 63. Τριχόπτωση        |
| 16. Αϋπνία                   | 40. Κεφαλαλγία                | 64. Τρόμος -τρέμουλο  |
| 17. Βήχας                    | 41. Κνησμός                   | 65. Υπερασβεστιαμία   |
| 18. Βλάβη παραθυρεοειδών     | 42. Κνίδωση                   | 66. Υπερκαλιαιμία     |
| 19. Βραδυκαρδία              | 43. Κοιλιακά άλγη             | 67. Υπερπλασία ούλων  |
| 20. Βρογχόσπασμος            | 44. Κόπωση                    | 68. Υπνηλία           |
| 21. Γαστρορραγία             | 45. Λήθαργος                  | 69. Υπογλυκαιμία      |
| 22. Διάρροια                 | 46. Μειωμένα ορμονικά επίπεδα | 70. Υπόταση           |
| 23. Διαταραχές ύπνου         | 47. Μεταβολή γεύσης           | 71. Ψυχρά άκρα        |
| 24. Δυσκοιλιότητα            | 48. Μετεωρισμός               | 72. Άλλες ενέργειες   |
- .....