

Dijalizabilnost lijekova

Dr Mersiha Čerkezović
Centar za hemodijalizu Živinice

- **Dijalizabilnost lijekova** je determinisana kompleksnim interakcijama mnogih faktora uključujući karakteristike lijeka i tehničke aspekte dijaliznog sistema
- U kojem obimu će dijaliza uticati na lijek ovisi prvenstveno o fizičko-hemijskim svojstvima lijeka tj. veličini molekule lijeka u odnosu na pore membrane, veznosti za proteine plazme, volumenu raspodjele, hidrofilitnosti i plazmatskog klirensa lijeka

- **Farmakokinetika** se bavi apsorpcijom, volumenom raspodjele, biološkim poluvremenom, metabolizmom i izlučivanjem lijeka iz organizma
- Putevi aplikacije lijeka su GIT, koža, mišići i direktno u krvnu struju
- **Biodostupnost lijeka** (odnos razine lijeka u plazmi prema ukupnoj količini primijenjenog lijeka) kod i.v. aplikacije je 100%, koja je i standard za upoređivanje ostalih puteva aplikacije lijeka
- Intersticijski edem može usporiti i smanjiti resorpciju s.c i i.m. apliciranog lijeka. S druge strane apsorpcija lijeka nakon HD može biti veoma brza te dovesti do brzog djelovanja pa i toksičnih efekata lijeka

- U uremičnim pacijenata tri faktora utiču na gastričnu apsorpciju: gastrični PH, gastrični motilitet i integritet sluznice
- Povećanje PH želučanog sadržaja zbog povećane hidrolize uree na amonijak usporava apsorpciju lijekova koji se bolje resorbiraju u uvjetima kiselog pH, poput željeza, folne kiseline i kloksacilina
- Vezači fosfora povisuju PH žel.sadržaja i heliraju lijekove u crijevu, primjer je smanjena resorpcija pripravaka željeza, tetraciklina, fluorokinolona te digoksina
- Gastropareza je često prisutna u dijabetičnih bolesnika, mučnina, povraćanje, edem sluznice zbog hipervolemije, te proljevi smanjuju resorpciju niza lijekova, dok nasuprot tomu opstipacija može povećati resorpciju lijeka
- različiti stupanj biotransformacije tokom prvog prolaza kroz jetru takođe smanjuju biodostupnost lijeka

- **Prividni volumen raspodjele** označen je omjerom između ukupne količine lijeka u organizmu i njegove koncentracije u plazmi. Određuju ga veličina i hidrofilnost molekule lijeka te njezino vezanje za bjelančevine plazme i tkiva
- Lijekovi koji se pretežno zadržavaju u plazmi imaju manji, a oni koji se jače vežu o tkiva, veći volumen raspodjele
- Hidrofilni lijekovi tj. oni koji se u visokom postotku vežu za bjelančevine plazme, zadržavaju se u krvi i izvanstaničnom prostoru (Povećanje izvanstaničnog volumena tekućine praćeno povećat će volumen raspodjele takvih lijekova. Dehidracija će, naprotiv, imati suprotni učinak, prim. su aminoglikozidni antibiotici).
- Lipofilni lijekovi prodiru u tkiva i imaju veliki volumen raspodjele. Primjer takvih lijekova su digoksin, amjodaron i klorpromazin. Smanjen udio masnoga tkiva, uz smanjen klirens digoksina, kao i mogući elektrolitni nerazmjeri koji povećavaju osjetljivost na lijek, razlozi su za smanjenje doze lijeka u bolesnika koji boluje od bubrežnog zatajivanja

- Većina je lijekova u krvi vezana za bjelančevine plazme. Kiseli lijekovi se obično više vežu za albumine, a lužnati za glikoproteine i lipoproteine
- U zatajivanju bubrežne funkcije dolazi do smanjenog vezanja lijekova za proteine plazme, a razlozi su mnogi: promjena kiselosti (acidoza), postojanje niza malih peptida i ostalih spojeva koji kompetitivnim mehanizmima potiskuju vezanje lijeka, kao i vjerojatne promjene albuminske molekule u uremičara
- Hipoalbuminemija kao posljedica niza oboljenja ima isti efekat
- Smanjeno vezanje lijeka za proteine plazme dovodi do povećanja serumske razine lijeka slobodnog za djelovanje, ali može i povećati stopu izlučivanja lijeka. To znači da će ukupna koncentracija lijeka u plazmi biti snižena što ne znači i subdoziranost lijeka
- Time se povećava dijalizni klirens ali i mogućnost toksičnosti lijeka, naročito ako ima usku terapijsku širinu

- Kiseli lijekovi kao što su cefalosporini, imipenem, vankomicin i ciprofloksacin, imaju veću slobodnu frakciju u plazmi od baznih lijekova kao što je tobramicin zbog povećanog sadržaja organskih kiselina koje se natječu sa lijekom za mjesto na albuminima, Primjer je heparin koji stimuliše lipoproteinsku lipazu koja cijepa trigliceride u slobodne masne kiseline a one se opet natječu za albuminske nosače sa kiselim lijekovima, te povećavaju njihovu konc. u plazmi
- Lužnati lijekovi se više vezu za nealbuminske nosače i hronična uremija ne utiče na njihov omjer vezane i nevezane frakcije (vezana frakcija može biti i veća zbog veće konc. Alfa1 kiselog glikoproteina koji je povišen u akutnoj upalnoj reakciji)

tablica 1. Vežanje pojedinih lijekova u plazmi

Lijek	% vezanog	% slobodnog
varfarin	99,5	0,5
diazepam	99	1
furosemid	96	4
dikloksacilin	94	6
propranolol*	93	7
fenitoin	89	11
kinidin*	71	29
lidokain*	51	49
digoksin	25	75
gentamicin	3	97
atenolol	~ 0	~ 100

- Različiti lijekovi, također, imaju različita vezna mjesta, o čemu ovisi i opseg potiskivanja. Tako se za albumine plazme na varfarinsko“mjesto osim varfarina vežu i etilbiskumacetat, furosemid, fenitoin i mnogi drugi lijekovi, a na „diazepamsko“ mjesto osim benzodiazepama i većina nesteroidnih antireumatika (NSAR), kloksacilin, glibenklamid, i drugi lijekovi
 - Metabolizam lijeka je također usporen te i njegovo djelovanje može biti produženo
 - **Biološko poluvrijeme lijeka** je vrijeme koje je potrebno da se koncentracija lijeka u plazmi smanji na polovinu i važno je za doziranje lijeka (razmak između pojedinih doza ne smije premašiti 1–2 $t_{1/2}$ zbog preširokih varijacija koncentracije lijeka u plazmi)
- farmakokinetičko poluvrijeme** je vrijeme u kojem se koncentracija lijeka u tjelesnim tekućinama (obično u plazmi) snizi na polovinu,
- farmakodinamičko poluvrijeme** je vrijeme koje je potrebno da se biološki učinak lijeka snizi na polovinu

tablica 2. Promjene biološkog poluvremena nekih lijekova u bolesnika koji boluju od zatajivanja bubrežne funkcije

Lijek	t1/2 u zdravih osoba (h)	t1/2 uz clcr <2 mL/min (h)	% promjena t1/2
amoksicilin	1,1	12,5	+1.136
digoksin	34	85	+250
doksiciklin	17,5	23	+131
gentamicin	2,7	42	+1.556
ofloksacin	5,5	32,5	+591
omeprazol	1,5	1,0	-66

- **izlučivanje lijeka** iz organizma vrši se na sljedeće načine:
 - pretežno (isključivo) bubrežnim putem;
 - pretežno nebubrežnim putem (jetra, crijevo, koža, pluća);
 - kombinacijom navedenih mehanizama (najčešći način)
- **Nebubrežnim putem uklanjaju se aminoglikozidni antibiotici (1–2%), vankomicin (3%), atenolol (6%), benzilpenicilin (8%), cilazapril (10%), digoksin (25%), digitoksin (70%), azitromicin i urapidil (80%), metamizol i minoksidil (90%), te gotovo 100% bromokriptina, diazepama, doksazosina, fenitoina, nifedipina, paracetamola i verapamila**
- Uremija, kao i sam postupak dijalize, ima utjecaja na nebubrežni klirens lijekova, bilo u smislu povećanja ili smanjenja metabolizma u jetri. To se objašnjava postojanjem cirkulirajućih inhibitora (uremijski toksini), koji se natječu s lijekom za vezno mjesto na enzimskom sustavu. Primjer povećanja nebubrežnoga klirensa lijeka u uvjetima uremije su propranolol i fenitoin. Sniženje nebubrežnoga klirensa u fazi uremije se opaža pri primjeni aciklovira, cefotaksima, kaptoprila, cimetidina i metoklopramida
- Ukupni klirens je u pravilu niži, i metaboliti se nakupljaju u organizmu

- Farmakološka i toksikološka aktivnost metabolita može biti jednaka, slabija ili nikakva, ili čak izraženija od izvornoga lijeka
- Bubrežno tkivo pokazuje do 15% metaboličke aktivnosti jetre, pa metabolički klirens glavine lijekova nije bitno poremećen tokom procesa zatajivanja bubrežne funkcije. Gotovo svi peptidni hormoni, međutim, opsežno podliježu metabolizmu u bubrezima-primjer je inzulin, zbog čega se potrebe za primjenom egzogenog inzulina mogu smanjiti i do 50% u bolesnika koji boluju od kronične uremije. U bubregu se provodi i hidroksilacija u aktivni oblik vitamina D, što je razlog potrebe za primjenom gotovih pripravaka kalcitriola bolesnicima koji boluju od kronične uremije
- Pojam „**plazmatski klirens**“ označava sumu renalnog i nerrenalnog klirensa lijeka
- U dijaliznih pacijenata **termin renalni klirens je zamijenjen terminom dijalizni klirens**
- Ako je nerrenalni klirens mnogo veći od renalnog dijalizni klirens nema uticaja na ukupni klirens lijeka

- Općenito, lijekovi i njihovi metaboliti koji imaju malu MM, mali volumen distribucije i visoku hidrosolubilnost se vjerovatno eliminiraju dijalizom
- **Ako dijalizni klirens prelazi 30% plazmatskog klirensa lijeka smatra se značajnim**
- Uremija može dovesti do promjena u ciljnim organima na koje lijek djeluje, povećavajući time učestalost nuspojava (malo povećanje doze furosemida može uzrokovati gluhoću, diuretici, glikozidi digitalisa, elektrolitna neravnoteža (hipokalijemija, hiperkalcijemija) mogu povećati podražljivost srca, a u uvjetima hiperkalijemije ta je podražljivost smanjena
- Povećana je osjetljivost uremičara na primijenjene sedative zbog povećane propusnosti hematoencefalne prepreke
- Antibiotici promjenom bakterijske flore probavnoga sustava mogu suzbiti metabolizam ureje te povisiti njezinu razinu u plazmi

- Kod preostale funkcije bubrega u takvim stanjima je pojačana osjetljivost na djelovanje potencijalnih nefrotoksičnih lijekova (alergijski tubulointersticijski nefritis, rjeđe glomerulonefritis, vaskulitis i sl.), što dovodi do progresije bubrežne lezije
- Primjer je primjena NSAR-a, koji inhibicijom sinteze vazodilatacijskih prostaglandina dovode do sniženja glomerulske filtracije, napose u uvjetima hipoperfuzije bubrega (npr. dehidracija, zatajivanje srca)
- ACE–inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora u uvjetima dehidratacije i renovaskularne bolesti smanjenjem tonusa eferentne arteriole, također mogu dovesti do sniženja glomerulske filtracije
- Bubrežna toksičnost amfotericina, ciklosporina i radioloških kontrastnih sredstava (djelomično) dovodi se u povezanost s bubrežnom vazokonstrikcijom

- Prije procjene doze lijeka potrebno je dobiti uvid u sljedeće parametre:
 - tjelesnu masu i visinu, procjenu volumnog statusa, udjela masnog tkiva
 - procjenu jetrene funkcije;
 - procjenu bubrežne funkcije određivanjem klirensa endogenog kreatinina kao mjere glomerulske filtracije
- Bolesnici u kojih se provodi nadomjesno liječenje hemodijalizom mogu imati ostatnu bubrežnu funkciju koja dijelom doprinosi uklanjanju lijeka i njegovih metabolita
- **Početna doza** lijeka ne zahtijeva prilagodbu, uz iznimku digoksina (zbog smanjenoga volumena raspodjele digoksina u bolesnika koji boluju od uremije početna bi doza trebala iznositi 60% od uobičajene doze saturacije)
- **Doza održavanja** prilagođava se na dva načina:
 - smanjenjem doze uz isti interval doziranja, prema formuli:

$$\text{Do} = \text{normalna doza} \times (\text{ClCr bolesnika} / \text{ClCr zdrave osobe})$$

-prilagodбом (produljenjem) intervala doziranja, uz količinski nepromijenjenu dozu, prema matematičkom izrazu:

$$I = \text{normalni interval} \times (\text{ClCr zdrave osobe/ClCr bolesnika})$$

- Odluka o prihvatljivosti određene metode nije za sve lijekove jednaka. Primjer su aminoglikozidni antibiotici-baktericidni učinak tih lijekova ovisi o vršnoj koncentraciji u plazmi uz primjenu početne doze, a nasuprot tomu kontinuirana primjena nižih doza može biti neučinkovita, uz izraženu toksičnost
- Na kinetiku i učinak pojedinog lijeka tokom hemodijalize utiču sljedeći parametri:
 - fizikalno-hemijske osobine lijeka (veličina molekule, hidrofilnost, vezanje za bjelančevine plazme, volumen raspodjele, stupanj ioniziranja, veličina neubrežnog uklanjanja lijeka);

-svojstava dijalizne tekućine (sastav, temperatura, protok, pH, a u slučaju provedbe peritonealne dijalize i volumen dijalizata);

- posebnosti dijalizne membrane (površina, ustroj, veličina pora);

-krvnožilni pristup, viskoznost krvi, interakcije s dijaliznom membranom, promjene pH krvi, stupanj hemokoncentracije kao posljedica ultrafiltracije, primjena heparina te prijenos lijekova iz staničnoga u izvanstanični prostor

- Veća površina dijalizatora, veća veličina pora, veći protok krvi i dijalizata, te trajanje dijalize direktno su povezani s uklanjanjem lijeka iz krvi procesom difuzije, a pod pretpostavkom slabijeg vezanja za proteine plazme i malog volumena raspodjele
- Većina se antibiotika izlučuje iz organizma na taj način, a izuzetak čine lijekovi veće relativne MM kao što su npr. vankomicin (1.800 D), amfotericin (960 D) i eritromicin (734 D)

- Hemofiltri u visokoprotočnim dijalizama (HDF) imaju pore veličine $0,01\mu\text{m}$, uz mogućnost prolaska lijekova relativne molekulske mase $> 5.000 \text{ D}$, uz klirens lijeka $10\text{--}50 \text{ mL/min}$, pa u tom slučaju uklanjanje lijeka nije ograničeno veličinom molekule, već stupnjem veze s proteinima plazme (više od 80% vezanoga lijeka nije podložno uklanjanju tom metodom), kao i volumenom raspodjele (V_d veći od $0,7 \text{ L/kg}$ čini metodu neučinkovitom u liječenju)
- **Ne treba primijeniti metodu izvantjelesne hemodijalize u bolesnika otrovanih digoksinom, amfetaminima, antidepresivima i fenotiazinima zbog velikog volumena raspodjele tih tvari**
- **Otrovanja barbituratima, karbamazepinom, meprobamatom, salicilatima i teofilinom podložna su liječenju hemoperfuzijom**

- Mnogi se antibiotici izlučuju bubrezima. Uz iznimku aminoglikozida i vankomicina, većina ih ima široku terapijsku širinu, te su potrebne vrlo male ili nikakve prilagodbe doze, sve dok se glomerulska filtracija ne padne na vrijednost manju od 20 mL/min
- Uroantiseptike kao što su nalidiksična kiselina ili nitrofurantoin, nije preporučljivo primjenjivati u bolesnika koji boluju od umjereno teškog ili teškog oštećenja bubrežne funkcije kako zbog neadekvatno postignute koncentracije lijeka u mokraći, tako i zbog mogućnosti nastajanja nuspojava (nitrofurantoin = periferna neuropatija)
- Aminoglikozidi su izrazito nefrotoksični i ototoksični lijekovi, te im je potrebno prilagoditi doze čak i u slučaju blagog ili početnog zatajivanja bubrežne funkcije (faktori koji pogoduju razvoju nefrotoksičnosti su: prethodno ili produljeno liječenje, hipovolemija, dehidracija, pridružena primjena diuretika, hipokalijemija, hipomagnezijemija, opstruktivsko žutilo i visoka biološka životna dob) Početna doza gentamicina je 1–1,5 mg/kg

- Vankomicin je indiciran u liječenju infekcije stafilokokima rezistentnim na meticilin. Široko se primjenjuje u liječenju peritonitisa u bolesnika na peritonealnoj dijalizi
- U završnom stupnju zatajivanja bubrega moguće je održavati terapijske koncentracije lijeka uz početnu dozu od 1,5 mg/kg kroz nekoliko dana
- Lijek se ne uklanja dijalizom, ali se adsorbira na dijalizator u slučaju visokog protoka
- Makrolidni antibiotici, eritromicin, azitromicin i klindamicin ne zahtijevaju prilagodbu doze u bubrežnih bolesnika jer se uklanjaju nebubrežnim putem
- Tetraciklini se, s iznimkom doksiciklina, izlučuju bubrežnim putem. S obzirom na to da imaju antianaboličko djelovanje, njihova primjena može imati za posljedicu porast serumske koncentracije ureje
- Doksiciklin se ne može ukloniti dijalizom

- Metronidazol koji se primjenjuje u liječenju protozoalnih i anaerobnih infekcija, može se primjenjivati u uobičajenim dozama. Budući da se uklanja dijalizom, potrebno je nakon postupka hemodijalize dodatno primijeniti polovinu uobičajene doze
- Dozu kinolonskih antibiotika (u nas se najčešće primjenjuje ciprofloksacin) potrebno je smanjiti, što ovisi o stupnju zatajivanja bubrežne funkcije, i to bilo smanjenjem količine doze ili produljenjem vremenskog intervala između pojedinih doza. Iznimka je moksifloksacin koji se može primijeniti u uobičajenoj dozi.
- Ciprofloksacin se ne uklanja hemodijalizom, ali se uklanja hemofiltracijom
- Od lijekova koji se primjenjuju u liječenju gljivičnih infekcija, dozu nije potrebno prilagođivati samo ketokonazolu i mikonazolu, dok je ostalim lijekovima potrebno prilagoditi dozu. Flukonazol se primjenjuje u polovičnoj početnoj dozi, uz nastavak liječenja sa 100 mg na dan. Kako se taj lijek uklanja dijalizom, potrebno je nakon svakog dijalitičkog postupka primijeniti jednu dozu lijeka

- Amfotericin je izrazito nefrotoksičan i dovodi do hipokalijemije i hipomagnezijemije, te je tokom njegove primjene potrebno adekvatno hidrirati bolesnika, te pratiti njegovo kliničko stanje
- Od antituberkuloznih lijekova, rifampicin i izoniazid je moguće primijeniti u uobičajenim dozama. Ni jedan se znatno ne uklanja dijalizom, kao ni etambutol, čiju je dozu, međutim, potrebno prilagoditi sukladno stupnju bubrežnog zatajivanja
- Doze svih antivirusnih lijekova potrebno je također prilagoditi u bolesnika koji boluju od zatajivanja bubrežne funkcije
- Kod peritonealne dijalize malo se može uticati na protok kroz peritoneum. Generalno ovisi o volumenu i frekvenciji izmjene dijalizata kroz peritoneum
- Primjenom peritonealne dijalize, klirens većine lijekova ne doseže ni 20 mL/min

tablica 5. Načelne preporuke o primjeni lijekova pri zatajivanju bubrežne funkcije

Lijek	opasnost
1 . Najbolje potpuno izbjegavati	
Amfotericin B, cefalodrin, tetraciklini*	nefrotoksičnost
Etakrinska kiselina	gluhoća nakon iv. primjene
Klorpropramid	hipoglikemija
Nitrofurantoin	neurotoksičnost
2 . Smanjenje doze već pri blagom zatajivanju	
Aminoglikozidi	ototoksičnost, nefrotoksičnost
Litij	toksičnost za CNS
3 . Smanjenje doze pri umjerenom zatajivanju	
Ciklofosfamid	depresija koštane srži
Digoksin	aritmije, povraćanje
Derivati fibrične kis. (klofibrat i analozi)	miopatija
Penicilamin	nefrotoksičnost, depresija koštane srži
4 . Smanjenje doze samo pri teškom zatajivanju	
Izoniazid	periferna neuropatija
Penicilini	neurotoksičnost, osipi
Sulfonamidi	nefrotoksičnost, depresija koštane srži
Tolbutamid	hipoglikemija

LIJEK	HEMODIJALIZA		PERITONEALNA DIJALIZA	LIJEK	HEMODIJALIZA		PERITONEALNA DIJALIZA
	konvencionaln a	HDF			konvencionalna	HDF	
Calcitriol	NE	NE	-	Famotidine	NE	NP	NE
Captopril	DA	L	NE	Fenofibrate	NE	NP	NE
Carbamazepin	NE	NP	NE	Ferri-gluconate	NE	NP	U
Carbidopa/levodopa	NP	NP	NP	Fexofendain	NE	NP	U
Carvedilol	NE	NP	NP	Finasterid	NE	NP	U
Cefaclor	DA	L	DA	Fluconazole	DA	L	DA
Cefazolin	DA	L	NE	Fluoxetine	NE	NP	NE
Cefepim	DA	L	DA	Fosinopril	NE	NP	NE
Cefixim	NE	NP	NE	Furosemid	NE	NP	U
Cefotaxim	DA	L	NE	Gabapentin	DA	L	NP
Ceftriaxon	NE	NP	NE	Ganciclovir	DA	L	NP
Cefuroxim	DA	L	NE	Gentamycin	DA	DA	DA
Cephalexin	DA	L	NE	Glimepirid	NP	NP	NP
Chloramphenicol	DA	L	NE	Haloperidol	NE	NP	NE
Chloroquine	NE	NP	NE	Heparin	NE	NP	NE
Chlorpheniramine	NE	NP	NE	Hydrochlorothiazide	NE	NP	U
Chlorpropamide	NE	NP	NE	Hydrocortisone	U	NP	U
Cimetidine	NE	NP	NE	Hydroxychloroquine	NP	NP	NP
Ciprofloxacin	NE	NP	NE	Ibuprofen	NE	NP	U
Clarythromycin	NP	NP	NP	Miconazole	NE	NP	NE
Klaculonska kiselina	DA	NP	DA	Minoxidil	DA	L	DA
Clindamycin	NE	NP	NE	Montelukast	U	NP	U
Erythromycin	NE	NP	NE	Morphine	DA	NP	NE
Ethambutol	NE	NE	U				

LIJEK	HEMODIJALIZA		PERITONEALNA DIJALIZA	LIJEK	HEMODIJALIZA		PERITONEALNA DIJALIZA
	konvencionalna	HDF			konvencionalna	HDF	
Naloxone	NP	NP	NP	Prazosin	NE	NP	NE
Nifedipine	NE	NP	NE	Prednisone	NE	NP	NE
Nitrofurantoin	DA	L	NP	Promazine	NE	NP	NE
Nitroglycerin	NE	NP	NE	Propafenon	NE	NP	NE
Nitroprusside	DA	L	DA	Propranolol	NE	NP	NE
Norfloxacin	NE	NP	U	Ramipril	NE	NP	NE
Omeprazole	U	NP	U	Ranitidine	NE	NP	NE
Pantoprazole	NE	NP	NP	Repaglinid	U	NP	U
Paricalcitol	NE	NP	NP	Rifampicin	NE	NE	NE
Paroxetine	NE	NP	U	Sertralin	NE	NP	U
Penicillin G	DA	L	NE	Sildenafil	U	NP	U
Pentoxifylline	U	NP	NP	Simvastatin	U	NP	U
Perindopril	DA	L	NP	Sotalol	DA	L	NP
Phenobarbital	DA	L	DA	Spirolactone	U	NP	U
Phenytoin	NE	DA	NE	Streptomycin	DA	L	DA
Testosteron	U	NP	U	Sulfamethoxasole	DA	L	NE
Tetracycline	NE	NP	NE	Tamoxifen	NP	NP	NP
Theophylline	DA	L	NE	Trimethoprim	DA	L	NE
Tobramycin	DA	L	DA	Valsartan	U	NP	U
Torasemid	NE	NP	U	Vancomycin	NE	DA	NE
Tramadol	NE	NP	U	Verapamil	NE	NP	NE
Trandalapril	DA	L	NP	Varfarin	NE	NP	NE
				Zolpidem	NE	NP	U

legenda:

- DA, dijalizabilan, zahtijeva dodatnu dozu poslije dijalize
- NE, nije dijalizabilan, dodatna doza poslije dijalize nije potrebna
- NP, nema podataka
- U, uklanjanje lijeka ne temelji se na uobičajenim fizičko-hemijskim svojstvima lijeka,
- L, ne postoje publicirani podaci, ali je vjerovatnoća značajnog uklanjanja lijeka u visokoprotocnim dijalizama

-HVALA NA PAŽNJI-

