UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Analýza lékových problémů na oddělení z pohledu farmaceuta

Hradec Králové

Mgr. Eliška Dvořáčková

Poděkování

Ráda bych poděkovala svým školitelům prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. a prof. PharmDr. Petru Pávkovi, Ph.D. za odborné vedení mého postgraduálního studia.

Děkuji celému oddělení kliniky nefrologie IKEM za spolupráci. Jmenovitě především MUDr. Marku Novotnému. Dále kolegům PharmDr. Janu Hartingerovi, Ph.D. a Mgr. Barboře Kováčové, Ph.D. a konzultantovi Mgr. Drahomíře Staré.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením svého školitele a konzultanta. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Mgr. Eliška Dvořáčková

Analýza lékových problémů na oddělení z pohledu farmaceuta

Osnova

1. Abstrakt práce v českém jazyce 8

2. Abstrakt práce v anglickém jazyce 10

3. Úvod 12

4. Cíl práce 16

5. Teoretická část práce – současný stav poznání problematiky 17

5.1. Chronické onemocnění ledvin – definice a klasifikace (STAGING) 17

5.2. Vyšetření glomerulární filtrace 18

5.3. Epidemiologie chronického onemocnění ledvin 21

5.4. Léčba chronického onemocnění ledvin 23

5.4.1. Farmakologická léčba chronického onemocnění ledvin 23

5.4.1.1. Kontrola krevního tlaku a proteinurie, podání léků blokujících renin–angiotenzinový systém 23

5.4.1.2. Kontrola lipidového metabolismu 24

5.4.1.3. Kontrola glykémie 25

5.4.1.4. Korekce hyperurikémie 25

5.4.1.5. Korekce metabolické acidózy 26

5.4.1.6. Kontrola kalciofosfátového metabolismu 26

5.4.1.7. Korekce anémie 27

5.4.2. Nefarmakologická léčba chronického onemocnění ledvin 27

5.5. Ovlivnění farmakokinetiky léčiv chronickým onemocněním ledvin 27

5.5.1. Absorpce 27

5.5.2. Distribuce 28

5.5.3. Metabolismus 28

5.5.4. Eliminace 28

5.6. Odhad renální funkce pro stanovení dávky léčiva 29

5.7. Lékové problémy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin 30

5.8. Lékové problémy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin se zaměřením na terapeutický monitoring léčiv 31

6. Praktická část práce 35

6.1. Projekt 1 – Analýza lékových problémů na oddělení z pohledu farmaceuta 35

6.1.1. Cíl 35

6.1.2. Metodika 35

6.1.2.1. Místo sběru dat 35

6.1.2.2. Kritéria pro zařazení pacientů 35

6.1.2.3. Kritéria pro klasifikaci identifikovaných DRPs 36

6.1.2.4. Schéma postupu práce klinického farmaceuta 41

6.1.2.5. Odborné informační zdroje používané pro racionalizaci DRPs 44

6.1.2.6. Statistická analýza dat 44

6.1.3. Výsledky 45

6.1.3.1. Charakteristika souboru pacientů 45

6.1.3.2. Četnost a typ DRPs 46

6.1.3.3. Lékové skupiny s nejvyšším výskytem DRPs 48

6.1.3.4. Četnost a typ DRPs u vysoce rizikové medikace renálně eliminované 49

6.1.4. Diskuze 49

6.1.5. Závěr 52

6.2. Projekt 2 – Terapeutický monitoring aminoglykosidů 53

6.2.1. Cíl 53

6.2.2. Metodika 53

6.2.2.1. Místo sběru dat 53

6.2.2.2. Kritéria pro zařazení pacientů 53
6.2.2.3. Sběr dat 54
6.2.2.4. Činnost KF v rámci TDM 54
6.2.2.5. Analýza koncentrací aminoglykosidů 55
6.2.2.6. Farmakokinetická analýza 56
6.2.2.7. Farmakoekonomické zhodnocení TDM prováděné farmaceutem 56
6.2.2.8. Statistická analýza dat 56
6.2.3. Výsledky 57
6.2.4. Diskuze 59
6.2.5. Závěr 62
6.3. Projekt 3 – Výpočet nasycovací dávky vankomycinu u pacientů léčených intermitentní hemodialýzou 64
6.3.1. Cíl 64
6.3.2. Úvod 64
6.3.3. Metodika 65
6.3.3.1. Místo sběru dat 66
6.3.3.2. Kritéria pro zařazení pacientů 66
6.3.3.3. Pacientská data 66
6.3.3.4. Stanovení koncentrací vankomycinu 66
6.3.3.5. Statistická analýza dat 66
6.3.4. Výsledky 67
6.3.5. Diskuze 72
6.3.6. Závěr 74
7. Celkový závěr 75
8. Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací 77
8.1. Práce v časopisech s IF 77

8.2. Práce v časopisech ze Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR 77

8.3. Ostatní 77

8.4. Abstrakta 77

8.5. Postery 78

8.6. Vybraná ústní sdělení 79

8.7. Další odborné aktivity 80

9. Seznam použitých zkratek 81

10. Seznam tabulek a obrázků 82

10.1. Seznam obrázků 82

10.2. Seznam tabulek 83

11. Seznam použité literatury 84

1. Abstrakt práce v českém jazyce

Název práce: Analýza lékových problémů na oddělení z pohledu farmaceuta

Úvod: Chronické onemocnění ledvin (CKD – Chronic Kidney Disease) představuje významný medicínský i ekonomický problém. Postihuje v evropských zemích 10–13 % populace a s každou životní dekádou jeho výskyt roste. Nejčastější příčinou selhání ledvin jsou v katergorii nemocných nad 50 roků onemocnění spojená s diabetem 2. typu a hypertenzí. Chronické onemocnění ledvin je spojeno s rizikem mortality, hospitalizace a snížené kvality života.

Klinický farmaceut (KF) jako specialista na farmakoterapii spolupracuje s dalšími zdravotníky na optimalizaci farmakoterapie. Pokud je KF součástí týmu, může aktivně předcházet vzniku lékových problémů (DRPs – Drug Related Problems) a tím zvyšovat bezpečnost terapie a kvalitu péče. Identifikace a minimalizace lékových problémů společně s optimalizací účinku farmakoterapie jsou hlavní cíle klinické farmacie, kde předpokladem pro odhalení a řešení lékových problémů jsou nejen znalosti z farmakologie ale i z ostatních lékařských oborů jako je biochemie, mikrobiologie, patofyziologie a epidemiologie.

Doposud v podmínkách České Republiky nebyl komplexně prozkoumán přínos KF pro oddělení nefrologie.

Cíl: Cílem předložené práce bylo poskytnout co nejvíce ucelený obraz o problematice DRPs u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Dále ukázat praktické začlenění klinického farmaceuta do multidisciplinárního týmu pečujícího o nefrologické pacienty nejen v oblasti identifikace a řešení DRPs ale také v oblasti terapeutického monitoringu léčiv. Konkrétně se jednalo o terapeutický monitoring aminoglykosidů a vankomycinu. V rámci terapeutického monitoringu jsme se zaměřili na platnost hypotéz, že terapeutický monitoring aminoglykosidů je nákladově efektivní a pro dosažení cílových koncentrací vankomycinu u dialyzovaných pacientů je zcela zásadní podat adekvátní nasycovací dávku.

Metodika: Prospektivní analýza DRPs u hospitalizovaných pacientů vycházela z teoretických předpokladů o DRPs ze zahraničních studií. Využity byly následující nástroje: na členění DRPs byla použita klasifikace PCNE V6.2 (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation), pro terapeutický monitoring léčiv – farmakokinetický program MwPharm® 4.0, pro statistické zpracování dat SPSS® Statistics 20 pro Windows.

Výsledky: Farmaceut zhodnotil medikaci u 1850 hospitalizovaných pacientů s nálezem 1192 DRPs. Nejčastějším lékovým problémem zachyceným v našem souboru pacientů byla neléčená indikace. Tvořila 27,18 % případů (324 DRPs) z celkového počtu zaznamenaných lékových problémů. Druhou nejpočetnější skupinou problémů byla nesprávná volba dávky – dávka příliš nízká, která tvořila 20,81 % případů (248 DRPs). Vedoucí příčinou DRPs byl výběr léku 56,80 % (N = 677). Terapeutický monitoring aminoglykosidů byl proveden u 52 pacientů. U žádného pacienta nebyly identifikovány známky nefrotoxicity. Nejčastějším problémem bylo poddávkování. Z dat 44 dialyzovaných pacientů byl odvozen vzorec pro výpočet nasycovací dávky vankomycinu. Při výpočtu úvodní dávky vankomycinu na počátku terapie je třeba přihlížet především ke hmotnosti pacienta a jeho věku. Kontrolní změřenou koncentraci vankomycinu ovlivňuje i doba náběru koncentrace.

Závěr: Předkládaná práce je jedna z prvních publikací tohoto typu v České Republice, která ukazuje na revizi farmakoterapie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a začlenění farmaceuta do multidisciplinárního týmu. Monitorování farmakoterapie farmaceutem by mělo být běžnou součástí klinické praxe u pacientů s polyfarmakoterapií a s léčivy s úzkým terapeutickým indexem.

2. Abstrakt práce v anglickém jazyce

Title: Analysis of drug problems at hospital department from the pharmacist's point of view

Introduction: Chronic kidney disease is a medical and economic problem. It affects 10–13 % of the population in European countries and incidence is increasing with every decade of life. The most common cause of kidney failure in patients over 50 years of age is associated with 2. type diabetes and hypertension. Chronic kidney disease is associated with risk of mortality, hospitalization and decreased quality of life.

Clinical pharmacist as a specialist in a field of pharmacotherapy collaborates with other health professionals to optimize pharmacotherapy. Proactive approach with active prevention of drug related problems (DRPs) is preferre. Identification and minimization of drug problems together with optimization of pharmacotherapy are the main objectives of clinical pharmacy. Where the prerequisite for the detection and resolution of drug problems is not only knowledge of pharmacology but also other medical disciplines such as biochemistry, microbiology, pathophysiology and epidemiology.

This work is one of the first publications of this type in the Czech Republic, which reveals a review of pharmacotherapy in patients with chronic kidney disease and the integration of a pharmacist into a multidisciplinary team

Aim: To provide the most comprehensive picture of DRPs in patients with chronic kidney disease and to show the practical integration of a clinical pharmacist into a multidisciplinary team caring for nephrological patients not only in the area of DRPs identification and solution but also by therapeutic drug monitoring. We focused on therapeutic monitoring of aminoglycosides and vancomycin. We verify the validity of hypotheses that therapeutic monitoring of aminoglycosides is a cost-effective and to achieve vancomycin target concentrations in dialysis patients, it is essential to give an adequate loading dose.

Methodology: Prospective clinical analysis at the hospital department, based on theoretical assumptions about DRPs from published studies. The following tools were used: PCNE V6.2 (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation) was used to break down the DRPs, for therapeutic drug monitoring - MwPharm® 4.0 pharmacokinetic program, SPSS® Statistics 20 for Windows statistical data processing.

Results: The pharmacist evaluated the medication in 1850 hospitalized patients with 1192 DRPs. The most common drug problem identified in our patient population was the untreated indication. It accounted for 27.18% of cases (324 DRPs) of the total number of reported drug problems. The second largest group of problems was incorrect dose selection - too low a dose, which accounted for 20.81% of cases (248 DRPs). The leading cause of DRPs was drug selection 56.80% (N = 677). Therapeutic monitoring of aminoglycosides was performed in 52 patients. There was no evidence of nephrotoxicity in any patient. The most common problem was underdose. From the data of 44 dialysis patients, a formula for calculating the loading dose of vancomycin was derived. When calculating the initial dose of vancomycin at the start of therapy, the patient's weight and age should be taken into account. Control of the measured concentration of vancomycin is also influenced by the time of concentration concentration.

Conclusion: This work is one of the first publications of this type in the Czech Republic, which reveals a review of pharmacotherapy in patients with chronic kidney disease and the integration of a pharmacist into a multidisciplinary team. Pharmacotherapeutic monitoring should be a common part of clinical practice in patients with polypharmacotherapy and with drugs with narrow therapeutic index.

3. Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD - Chronic Kidney Disease) představuje významný medicínský i ekonomický problém. Postihuje v evropských zemích 10–13 % populace a s každou životní dekádou jeho výskyt roste. Nejčastější příčinou selhání ledvin jsou v kategorii nemocných nad 50 roků onemocnění spojená s diabetem 2. typu a hypertenzí (1). Chronické onemocnění ledvin je spojeno s rizikem mortality, hospitalizace a snížené kvality života (2). S prodlužujícím se průměrným věkem populace absolutně přibývá nemocných, kteří se při dostupnosti kvalitní zdravotní péče dožijí závažného poškození ledvin s nutností léčby náhrady jejich funkce. Nárůst počtu nefrologických pacientů jednoznačně vyžaduje nové terapeutické postupy včetně mezioborové spolupráce a vytvoření multidisciplinárních týmů. Takový multidisciplinární tým zdravotnických pracovníků složený z lékařů, sester, nutričních terapeutů a klinických farmaceutů se podílí na péči o tyto pacienty s cílem zpomalit progresi onemocnění a zlepšit kvalitu života. Klinický farmaceut (KF) jako specialista na farmakoterapii spolupracuje s dalšími zdravotníky na optimalizaci farmakoterapie. Přednost se dává proaktivnímu přístupu, tzn. aktivnímu předcházení lékových problémů. Identifikace a minimalizace lékových problémů (DRPs – Drug Related Problems) společně s optimalizací účinku farmakoterapie jsou hlavní cíle klinické farmacie, kde předpokladem pro odhalení a řešení lékových problémů jsou nejen znalosti z farmakologie, ale i z ostatních lékařských oborů jako je biochemie, mikrobiologie, patofyziologie a epidemiologie. Bylo prokázané, že identifikace a řešení DRPs farmaceutem má jednoznačný benefit při léčbě CKD konkrétně na délku hospitalizace včetně nákladů na léčbu a kvalitu života (3)(4).

Lékovými problémy rozumíme všechny okolnosti týkající se pacientovi farmakoterapie, které mohou aktuálně nebo potenciálně zasahovat do zamýšleného a očekávaného výsledku terapeutické intervence. Pod DRPs řadíme léková pochybení, nežádoucí účinky léčiv (ADRs – Adverse Drug Reactions), resp. nežádoucí jevy související s lékem (ADEs – Adverse Drug Events) (5). Tématem lékových problémů se doposud zabývalo mnoho výzkumných skupin a rovněž bylo vytvořeno několik různých definic a klasifikací DRPs (6). Mezi nejčastější přístupy klasifikace lékových problémů je rozdělení podle Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNE) (7). Po identifikaci lékového problému je cílem jej klasifikovat dle příčiny, provést intervenci, tedy adekvátní zásah do farmakoterapie a zaznamenat

výsledek intervence. Podle této klasifikace jsou DRPs shrnuty do 4 základních kategorií – účinnost terapie, nežádoucí účinek, náklady na léčbu a ostatní DRPs. Tyto základní kategorie lékového problému jsou rozčleněny na jednotlivé subkategorie - účinnost léku (selhání terapie, neoptimální efekt terapie, selhání efektu terapie, neléčená indikace); nežádoucí účinek (nealergická reakce, alergická reakce, toxický projev); náklady na léčbu (zbytečně nákladná terapie, zbytná terapie); ostatní. Všechny lékové problémy jsou hodnoceny podle manifestace na potenciální a manifestované.

Klasifikace uvádí možné příčiny DRPs, které shrnuje do 8 základních skupin – výběr léku, léková forma, volba dávky léku, délka terapie, proces užívání léků, administrativa, pacient a ostatní. Rovněž člení tyto, tzn. primární domény na další subkategorie. Jednotlivé subkategorie jsou uvedené v Tabulce 1. Klasifikace uvádí i formu intervence (bez intervence, intervence na úrovni předepisujícího, na úrovni pacienta, na úrovni léčiva a jiné) a výsledek intervence (neznámý, problém částečně vyřešen, problém úplně vyřešen, nevyřešen).

Tabulka 1 Členění DRPs dle příčiny (7)

Primární doména	Příčina
Výběr léku	Nevhodné léčivo event. kontraindikované
	Zbytné léčivo
	Nevhodná kombinace léků, nebo léku s jídlem
	Duplicita v terapii
	Nevhodný výběr léku
	Zbytečně mnoho léků pro jednu indikaci
	Zbytečně nákladná terapie při existenci levnější varianty
	Chybějící lék pro synergii nebo prevenci
	Neléčená indikace
Léková forma	Nevhodná léková forma
Volba dávky léku	Nízká dávka
	Vysoká dávka
	Dlouhý dávkový interval
	Krátký dávkový interval
	Chybí monitoring léku
	Úprava dávky léku související s farmakokinetikou
	Změna stavu vyžadující změnu dávky
Délka terapie	Délka terapie příliš dlouhá
	Délka terapie příliš krátká
Proces užívání léku	Nevhodný čas podání a/nebo dávkový interval
	Chybné podání
	Abúzus léku
	Pacient užívá chybně lék
Administrativa	Chybně předepsaný lék
	Chybně vydaný lék
	Předepsaný lék není k dispozici
Pacient	Pacient zapomíná lék užívat
	Pacient užívá zbytný lék
	Pacient užívá potraviny interagující s léky
	Pacient nevhodně skladuje léky
Jiné	Příčiny, které nebyly zmíněny výše

Legenda: DRPs – Drug Related Problems.

Předkládaná práce v první části podává přehled o četnosti výskytu a typu DRPs u pacientů s CKD. Následně se podrobně zaměřuje na nejčastěji se vyskytující lékový problém a to dávkování léčiv u této specifické skupiny pacientů. Druhá část práce se konkrétně zaměřuje na dávkování aminoglykosidů a vankomycinu jako léčiv s úzkým terapeutickým indexem a nefrotoxickým potenciálem. Cílem byla optimalizace terapie na základě proaktivního přístupu klinického farmaceuta pomocí terapeutického monitoringu léčiv. Práce se svými výsledky snaží přispět k vyšší informovanosti zdravotníků o nutnosti správného dávkování léčiv u pacientů s alterovanou renální funkcí a na důležitou úlohu farmaceuta jako součást multidisciplinárního týmu při řešení této problematiky.

4. Cíl práce

Zahraniční práce dokládají, že rozsáhlá polyfarmakoterapie u pacientů s CKD představuje prostor pro vznik DRPs. Téma práce „Analýza lékových problémů na oddělení z pohledu farmaceuta“ je poměrně široké. V rámci dané problematiky jsme se zaměřili na tyto vybrané oblasti:

- Popsat četnost a analyzovat typ DRPs u hospitalizovaných pacientů s CKD.
- Identifikovat lékové skupiny s nejvyšším výskytem DRPs u hospitalizovaných pacientů s CKD.
- Identifikovat četnost a typ DRPs u vysoce rizikové medikace eliminované přednostně renálně u hospitalizovaných pacientů s CKD.
- Identifikovat problémy s terapeutickým monitoringem aminoglykosidů.
- Optimalizovat dávkování vankomycinu u intermitentně hemodialyzovaných pacientů.

Uvedená práce si za cíl klade poskytnout co nejvíce ucelený obraz o problematice DRPs u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, a tím ukázat praktické začlenění klinického farmaceuta do multidisciplinárního týmu pečujícího o nefrologické pacienty.

5. Teoretická část práce – současný stav poznání problematiky

5.1. Chronické onemocnění ledvin – definice a klasifikace (STAGING)

V roce 2011 publikovala americká skupina KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) doporučení pro definici, klasifikaci a vyšetření chronických onemocnění ledvin. Tato doporučení navrhla jednotnou definici CKD (Chronic Kidney Disease) se systémem stagingu založeném na hodnocení odhadnuté glomerulární filtrace (eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate) (8). Chronické onemocnění ledvin je definováno jako „abnormalita ledvinné struktury nebo funkce přítomné po více než 3 měsíce a ovlivňující zdraví“ (8). Tato současná definice CKD zdůrazňuje stav, kdy abnormality ve struktuře a funkci jsou klinicky významné, tzn., že jsou spojeny s poškozením zdraví. Dále je zdůrazněna doba trvání CKD > 3 měsíce. Cílem je snaha o odlišení od akutních onemocnění ledvin, která vyžadují odlišnou diagnostiku, léčbu a mají odlišné příčiny a také jiné následky. Pokud poškození ledvin během 3 měsíců přestane být patrné a vše se vrátí k normě, šlo o akutní poškození ledvin. Většina ledvinných onemocnění je ireverzibilních a provází nemocné po zbytek života. Terapie pak má za cíl zpomalit progresi onemocnění. Transplantace ledvin představuje zvláštní formu reverzibility CKD (9). Klasifikace CKD je založena na příčině onemocnění, kategorii glomerulární filtrace (GFR – Glomerular Filtration Rate) a kategorii albuminurie. Pro jednoduchost a srozumitelnost jsou definovány kategorie GFR podle úrovně glomerulární filtrace uvedené v Tabulce 2 (8). Do klasifikace CKD je zařazena kategorie albuminurie (Tabulka 3). Důvodem pro zařazení albuminurie je velký prognostický význam albuminurie (8). Albuminurie představuje rizikový faktor kardiovaskulární mortality a progrese CKD i při normální GFR.

Většina světové literatury uvádí hodnoty GFR v jednotkách ml/min. V české nefrologii se respektují jednotky SI (Mezinárodní systém jednotek) soustavy a užívá se jednotka ml/s. Pro větší přehlednost v dalším textu nebudou hodnoty GFR doplňovány údajem o povrchu těla. Hodnoty v ml/s budou tedy znamenat ml/s/1,73 m^2.

Glomerulární filtrace je všeobecně akceptována jako nejlepší marker funkce ledvin. Snížení GFR pod 1 ml/s je považováno za sníženou GFR. Hodnota GFR pod 0,25 ml/s je pak považováno za renální selhání (9). Při poklesu GFR pod 1 ml/s se riziko komplikací významně zvyšuje. Mezi tyto komplikace patří především toxicita léků vyplývající z jejich odlišné farmakokinetiky a farmakodynamiky, metabolické a endokrinní komplikace a zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací (9).

Tabulka 2 Kategorie GFR u chronického onemocnění ledvin (8)

Kategorie GFR	Popis	Rozsah (ml/s)
G1	Normální nebo vysoká	> 1,5
G2	Lehce snížená	1,49–1
G3a	Lehce až středně snížená	0,99–0,75
G3b	Středně a těžce snížená	0,74–0,5
G4	Těžce snížená	0,49–0,25
G5	Selhání ledvin	< 0,24

Legenda: GFR – Glomerular Filtration Rate.

Není-li přítomno poškození ledvin, kategorie G1 a G2 nesplňují kriteria CKD.

Tabulka 3 Kategorie albuminurie u chronického onemocnění ledvin (8)

Kategorie	AER (mg/24 hodin)	ACR		Popis
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normální až lehce zvýšená
A2	30–300	3–30	30–300	Středně zvýšená
A3	> 300	> 30	> 300	Těžce zvýšená

Legenda: ACR – Albumin to Creatinine Ratio (poměr exkrece albuminu a kreatininu); AER – exkrece albuminu.

5.2. Vyšetření glomerulární filtrace

Glomerulární filtrace je (spolu s tubulární resorpcí a sekrecí) jedním ze základních mechanismů sloužících k udržení homeostázy vnitřního prostředí. Faktory rozhodující o filtraci v glomerulárních kapilárách jsou: rozsah kapilárního řečiště (velikost filtrační

plochy), permeabilita kapilár a gradienty hydrostatických a onkotických tlaků přes kapilární stěnu (10).

Pro zařazení pacientů do kategorií GFR je nutné její správné vyšetření, respektive odhad. Pro odhad GFR se použije vzorec založený na hodnotě sérového kreatininu. Další testy, jako vyšetření cystatinu C nebo vyšetření clearance, jsou nezbytné v případech, kdy odhad GFR může být nepřesný. Při měření GFR pomocí endogenního nebo exogenního markeru filtrace jsou všechny metody pro vyšetření clearance dosti složité. Hlavním limitujícím faktorem je správný sběr moči. Proto je v klinické praxi GFR odhadován nejčastěji ze sérového kreatininu, event. sérové koncentrace cystatinu C. Pro odhad GFR se používá rovnice CKD–EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (10). Cílem všech výpočtových metod je odhad glomerulární filtrace beze sběru moči. Rovnice CKD–EPI byla sestavena v roce 2009 na podkladě multicentrické studie (11). Rovnice CKD–EPI (Obrázek 1) poskytuje výsledky nejbližší reálné glomerulární filtraci (11). Doporučené je ji v současnosti preferovat před předešlými rovnicemi MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (Obrázek 2) a rovnicí pro odhad clearance kreatininu CG (Cockrofta a Gaulta) (Obrázek 3) (12). Rovnice MDRD byla odvozená ze studie na populaci s CKD. Na rozdíl od CG v ní nefiguruje hmotnost a je vstažena na povrch těla na standardu 1,73 m^2. V odhadu GF (glomerulární filtrace) v rozmezí hodnot pod 1 ml/s je přesnější než CG, protože pro hodnoty nad 60 ml/s vzorec MDRD podhodnocuje GF (12). Výpočtové metody jsou vhodné pro hodnocení renální funkce, která jsou vhodné u renálně stabilních pacientů, tzn., nejsou vhodné u akutního renálního selhání (10). Porovnání jednotlivých výpočtových metod je uvedeno v Tabulce 4.

S_{kr} (µmol/l)		**Vzorec pro výpočet eGFR (ml/s/1,73m^2)**
Ženy	≤ 62	$2{,}4 * (S_{kr}/61{,}9)^{-0.329} * 0{,}993^{věk} * 1{,}159$ (černošská populace)
	> 62	$2{,}4 * (S_{kr}/61{,}9)^{-1.209} * 0{,}993^{věk} * 1{,}159$ (černošská populace)
Muži	≤ 80	$2{,}35 * (S_{kr}/79{,}6)^{-0.411} * 0{,}993^{věk} * 1{,}159$ (černošská populace)
	> 80	$2{,}35 * (S_{kr}/79{,}6)^{-1.209} * 0{,}993^{věk} * 1{,}159$ (černošská populace)

Obrázek 1 Rovnice CKD–EPI (10)

S_{kr} – sérový kreatinin; eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate.

Vzorec pro výpočet eGFR (ml/s/1,73m²)
2,83 * (S_{kr} * 0,0113)$^{-0,999}$ * věk $^{-0,176}$ * (S_{urea} * 2,8)$^{-0,170}$ * (S_{alb} * 0,1)^{0,318} * 0,762(ženy) * 1,18 (černošská populace) Jednoduchou úpravou dostaneme 100,6339 * $S_{kr}^{-0,999}$ * věk $^{-0,176}$ * $S_{urea}^{-0,170}$ * S_{alb} ^{0,318} * 0,762(ženy) * 1,18 (černošská populace)
Následně bylo mezinárodně doporučováno používat zjednodušenou rovnici MDRD se čtyřmi členy
Vzorec pro výpočet eGFR (ml/s/1,73m²)
3,1 * (S_{kr} * 0,0113)$^{-1,154}$ * věk $^{-0,203}$ * 0,742(ženy) * 1,21 (černošská populace) Jednoduchou úpravou dostaneme 547,1535 * $S_{kr}^{-1,154}$ * věk $^{-0,203}$ * 0,742(ženy) * 1,21 (černošská populace)

Obrázek 2 Rovnice MDRD (10)

S_{kr} – sérový kreatinin; eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate; S_{urea} – sérová urea; S_{alb} – sérový albumin.

Vzorec pro výpočet Cl_{Kr} (ml/s/1,73m²)
pro muže $140 - \text{věk (roky)} * \text{tělesná hmotnost (kg)}/(44,5 * S_{kr})$
Vzorec pro Cl_{Kr} (ml/s/1,73m²)
pro ženy $0,85 * (140 - \text{věk (roky)} * \text{tělesná hmotnost (kg)})/(44,5 * S_{kr})$

Obrázek 3 Rovnice CG (10)

Cl_{Kr} – clearance kreatininu; S_{kr} – sérový kreatinin.

Tabulka 4 Porovnání jednotlivých rovnic k výpočtu eGFR (12)

Rovnice	**Cockcrofta a Gaulta**	**MDRD**	**CKD – EPI**
Rok publikace	1973	1999	2009
Standard pro měření GFR	Močová clearance kreatininu	Močová clearance ^{125}I-iothalamátu	Močová clearance ^{125}I-iothalamátu
Použité proměnné	Cl_{Kr}, věk, pohlaví, hmotnost	Cl_{Kr}, věk, pohlaví, rasa	Cl_{Kr}, věk, pohlaví, rasa
Bias	Nadhodnocení GFR	Přesnější než CG, podhodnocení GF hodnoty > 1 ml/s/1,73m^2	Podhodnocení GFR u vyšších hodnot, ale méně než MDRD
Použitelnost pro odhad GFR	Omezené	Běžné, použitelné pro GFR < 1 ml/s/1,73m^2	Běžné, použitelné v celém rozsahu GFR
Charakteristika studovaného souboru	249 zdravých mužů bělochů	1 628 osob (mužů i žen, bělochů i černochů) s CKD	5 054 osob (mužů i žen, všech ras), zdravých i s CKD

Legenda: Cl_{Kr} – clearance kreatininu; CG – rovnice Cockcrofta a Gaulta; MDRD – rovnice Modification of Diet in Renal Disease; CKD – EPI rovnice Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR – Glomerular Filtration Rate; CKD – Chronic Kidney Disease.

5.3. Epidemiologie chronického onemocnění ledvin

Odhaduje se, že v současné době trpí chronickým onemocnění ledvin 10–13 % obyvatel vyspělých zemí (13). U většiny z nich onemocnění neprogreduje do selhání ledvin, ale spolu s albuminurií představuje zároveň též vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací. Na

Obrázku 4 uvádíme prognózu pacientů s CKD podle kategorií GF (Glomerulární filtrace) a albuminurii. Počet nemocných s nezvratným selháním ledvin (prevalence) je v České republice zhruba 1020 pacientů/milion obyvatel (13). S věkem se prevalence CKD exponenciálně zvyšuje, tento trend je patrný zejména v populaci nejstarších seniorů (9). Léčba CKD spotřebuje 2–3 % celkového rozpočtu na zdravotnictví (9).

Chronické onemocnění ledvin má několik hlavních příčin. Diabetes je celosvětově tou nejčastější příčinou selhání ledvin u 20–40 % pacientů. Dalším důvodem jsou cévní onemocnění, především ateroskleróza ledvinných tepen. Ischemická choroba ledvin může být příčinou asi 20 % případů selhání ledvin. Kromě těchto hlavních příčin se ale lékaři setkávají s poměrně vysokým množstvím pacientů (30–40 %), u nichž není jasné, co selhání ledvin způsobilo, jelikož jsou diagnostikováni pro terminální příznaky selháni ledvin ve stádiu, tzn. end-stage kidney. Stanovení diagnózy pomocí renální biopsie již může být nemožné nebo rizikové (13).

Prognóza CKD podle kategorií GF a albuminurie: KDIGO 2012				Kategorie setrvalé albuminurie Popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Těžce zvýšená
				<3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	>30 mg/mmol
Kategorie GF (ml/s/1,73m²) Popis a rozmezí	G1	Normální nebo vysoká	≥1,5			
	G2	Mírně snížená	1-1,49			
	G3a	Mírně až středně snížená	0,75-0,99			
	G3b	Středně až těžce snížená	0,5-0,74			
	G4	Těžce snížená	0,25-0,49			
	G5	Selhání ledvin	<0,25			

Zelená = nízké riziko (nebo bez CKD – nemá-li jiné známky poškození ledvin), žlutá = středně zvýšené riziko, oranžová = vysoké riziko, červená = velmi vysoké riziko.

Obrázek 4 Prognóza CKD podle kategorií GF a albuminurie (10)

5.4. Léčba chronického onemocnění ledvin

5.4.1. Farmakologická léčba chronického onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin může bez ohledu na příčinu, postupně progredovat až ke konečnému stádiu (ESRD – End Stage Renal Disease) s nutností náhrady funkce ledvin. Cílem farmakoterapie je zpomalit progresi chronického onemocnění a upravit metabolické poruchy nemocného související se sníženou funkcí ledvin (14). V současnosti se v terapii CKD využívá komplexní, multioborový přístup se snahou ovlivnit jednotlivé složky progrese CKD.

Patří k nim:

- kontrola krevního tlaku a proteinurie, podání léků blokujících renin-angiotenzinový systém,
- kontrola lipidového metabolismu,
- kontrola glykémie,
- korekce hyperurikémie,
- korekce metabolické acidózy,
- kontrola kalciofosfátového metabolismu,
- korekce anémie.

5.4.1.1. Kontrola krevního tlaku a proteinurie, podání léků blokujících renin–angiotenzinový systém

Kontrola krevního tlaku a využití léků blokujících renin-angiotenzin aldosteronový systém (RAAS) je nejtradičnějším postupem (15). Také je stěžejním nástrojem renoprotektivní terapie u diabetické i nediabetické nefropatie (16). Renoprotektivní efekt léků blokujících RAAS je dán hemodynamickými (snížení intraglomerulárního tlaku a následně proteinurie) a nehemodynamickými účinky (omezení glomerulární hypertrofie a snížení propustnosti glomerulární bazální membrány glomerulů pro bílkoviny) (17). Cílové hodnoty tlaku u pacientů s albuminurií pod 30 mg/den jsou ≤ 140 mmHg systolického a ≤ 90 mmHg diastolického tlaku. U pacientů s albuminurií ≥ 30 mg/den jsou navržené cílové hodnoty ≤ 130 mmHg systolického a ≤ 80 mmHg diastolického tlaku (16).

U diabetiků se navrhuje podat inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartany při albuminurii 30–300 mg/den, při albuminurii nad 300 mg/den se doporučuje podání ACEI nebo sartanů u všech pacientů, tzn. diabetiků i nediabetiků (18). Nejsou dostatečné důkazy opodstatňující podávání kombinace ACEI a sartanů (19). Při nedostatečném účinku ACEI nebo sartanů je vhodné přidat diuretikum nebo blokátor kalciových kanálů. Není-li dosaženo kontroly hypertenze, volíme kombinace dle dalších komorbidit s betablokátorem, antagonistou aldosteronu, alfablokátorem a případně s centrálně působícími antihypertenzivy s cílem, co nejvíce se přiblížit cílovým tlakům 140/90 mmHg (16). Mezi léčiva, která můžeme nově zařadit do kombinační terapie hypertenze mimo antihypertenziva u diabetiků, řadíme gliflozíny. Gliflozíny vedou k inhibici specifického glukózového přenašeče, který se nachází v proximálním tubulu nefronu. Je zodpovědný za reabsorpci glukózy ledvinami. Jeho inhibice vede k zablokování reabsorpce glukózy v proximálním tubulu nefronu a dochází tak k vyššímu vylučování glukózy do moče a snížení glykémie. Ztráty glukózy močí mohou dosáhnout až 70 g denně, při léčbě bylo pozorováno jednak snížení krevního tlaku, ale i hmotnosti (20).

5.4.1.2. Kontrola lipidového metabolismu

Chronické onemocnění ledvin je často spojeno s dyslipidémií, kdy se nejedná jen o zvýšení hladiny lipidů, ale také jejich odlišnou kvalitu – změny při uremii zvyšují aterogenní potenciál krevních lipoproteinů. Doposud největší studie zkoumající lipidémii u pacientů s CKD (dialyzovaných pacientů i pacientů v predialýze) byla studie SHARP (Study of Heart and Renal Protection). Zkoumala efekt kombinované terapie statin a ezetimib na snížení velkých aterosklerotických příhod a efekt léčby na zpomalení progrese CKD u vstupně nedialyzovaných pacientů. Prokázala, že statiny také ovlivňují oxidované LDL a tím snižují proinflamační a profibrotické riziko. Proto můžeme uvažovat, že statiny ovlivňují dlouhodobě jak renální, tak kardiovaskulární riziko těchto nemocných (21). Bylo prokázano snížení velkých aterosklerotických příhod o 17 %. Efekt na zpomalení progrese renální insuficience prokázán nebyl (21).

5.4.1.3. Kontrola glykémie

Kontrola glykémie snižuje riziko vzniku i progrese albuminurie. Bylo prokázáno (studie ACCORD, ALTITUDE) (22), že dobrá kompenzace glykémie včetně dlouhodobě stabilní hodnoty glykovaného hemoglobinu je spojena se snížením albuminurie.

Ledviny hrají významnou roli jak v metabolismu glukózy, tak i při metabolizmu inzulinu. Typickým projevem pokročilých stadií renální insuficience je snížení renální glukoneogeneze, která je částečně kompenzována zvýšením glukoneogeneze v játrech. Diabetici s CKD se vyznačují též vyšším stupněm periferní inzulinové rezistence, která se projevuje v řadě tkání a orgánů.

Z pohledu postavení jednotlivých perorálních antidiabetik u pacientů s CKD, metformin zůstává lékem první volby u všech diabetiků 2. typu, pokud nejsou přítomny kontraindikace jeho podávání. Dle doporučených postupů České diabetologické společnosti ČLS JEP je metformin kontraindikován při GF pod 0,5 ml/s. Při GF 0,5–1 ml/s léčbu metforminem je doporučeno nově nezahajovat, u již léčených nemocných je třebasnížit dávku metforminu na polovinu. Při GF nad 1 ml/s lze podávat metformin bez omezení (23). Hlavním důvodem, proč metformin nesmí být podáván u diabetiků s GF pod 0,5 ml/s, je zvýšené riziko laktátové acidózy (24). Co se týká derivátů sulfonylurey, metabolizmus a vylučování při renální insuficienci je ovlivněn minimálně u gliquidonu a gliklazidu (25). Z glinidů je repaglinid momentálně jediným dostupným zástupcem na českém trhu. Repaglinid je téměř úplně metabolizován v játrech, tzn., jeho vylučování neovlivňuje funkce ledvin. Ze skupiny glitazonů lze podávat pioglitazon ve všech stádiích CKD (23). Gliptiny jsou zajímavé jednak pro minimální riziko hypoglykémie, ale také pro jejich kardioprotektivní účinky. Nejnižší renální eliminaci (5 %) má linagliptin. Bez omezení jej můžeme podávat ve všech stádiích CKD (23). A agonisty GLP–1 (exenatid, liraglutid) lze podávat v CKD 2 a 3 stupně (23). Gliflozíny (canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin) byly první antidiabetika, která primárně působí v ledvinách (23). Kromě snížení kardiovaskulárního rizika snižují i proteinurii (26). Postavení gliflozinů u pacientů s pokročilým stupněm CKD je předmětem dalšího výzkumu.

5.4.1.4. Korekce hyperurikémie

Progrese CKD je spojena s hyperurikémií, která je ve většině případů sekundární. Na druhou stranu samotná hyperurikémie je nezávislým rizikovým faktorem progrese CKD. Extrémní

a vysoce patologickou manifestací hyperurikémie je precipitace kyseliny močové v tělesných tekutinách, z renálního hlediska zejména v tubulárním systému, kdy vede k obrazu akutního a často ireverzibilního poškození, tzn. akutní dnavé nefropatie. Terapie hyperurikémie má příznivý vliv na progresi renální insuficience. Nejrozšířenějším lékem je alopurinol. Sníží hyperurikémii a zabrání ukládání urátových krystalů v ledvinném tubulointersticiu i cévní stěně. Druhým léčivem, které můžeme užít v terapii hyperurikémie je febuxostat. Febuxostat je nepurinový inhibitor xantinoxidázy.

5.4.1.5. Korekce metabolické acidózy

Nízké hladiny sérového bikarbonátu mohou souviset s progresí CKD, terapie acidózy je tak nutnou složkou celkové péče, která je nejen renoprotektivní, ale ukazuje se její význam také na zpomalení progrese kostní nemoci a cévních kalcifikací. Bikarbonát může také významně ovlivnit sekreci endotelinu, případně aldosteronu, podílející se na progresi CKD. Doporučuje se substituce bikarbonátu při jeho poklesu v séru pod 22 mmol/l. Pozitivní účinek byl popsán i při podání citrátu sodného (27).

5.4.1.6. Kontrola kalciofosfátového metabolismu

Při poklesu GF stoupá hladina fosfátu. Terapeuticky můžeme ovlivnit hladinu fosfátu podáním vazačů fosfátu a/nebo dietou s nízkým obsahem fosforu. S poklesem renální funkce souvisí i snížená schopnost hydroxylace vitaminu D v poloze 1. Proto je nutné substituovat vitamin D v jeho aktivní formě. U těchto pacientů se změny v metabolismu kosti a abnormality v homeostáze kalcia a fosforu vyvíjejí brzy a progredují tak, jak postupuje chronické onemocnění ledvin. Označujeme jí jako minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin. Při hyperkalcémii naopak podáváme kalcimimetika. Kromě poruch metabolismu kalcia a fosforu je nutné korigovat farmakologicky abnormality v metabolismu parathormonu. Pokud je potřeba suprimovat vystupňovanou aktivitu příštítných tělísek, podáme VDR (aktivátor receptoru pro vitamin D) aktivátor parikalcitol (28).

5.4.1.7. Korekce anémie

Většina pacientů s CKD stádia 4 a 5 vykazuje různý stupeň anémie. Hlavní příčinou vzniku je snížená tvorba erytrocytů v důsledku poruchy sekrece erytropoetinu. Léčba prostřednictvím erytropoetin stimulujících faktorů by u anémie s převažující renální složkou měla být zahájena při poklesu koncentrace hemoglobinu pod hodnotu 110 g/l. Při vyšších hladinách hemoglobinu se faktory podávají za situace, kdy jsou u nemocného přítomny symptomatické projevy anémie, např. dušnost či angina pectoris. Cílové hodnoty hemoglobinu při léčbě by měly být vyšší než 110 g/l a udržovány v rozmezí 110–120 g/l. Hodnoty hemoglobinu vyšší než 130 g/l jsou již považovány za nebezpečné, zejména u kardiaků.

5.4.2. Nefarmakologická léčba chronického onemocnění ledvin

Základní doporučení pro pacienty s CKD jsou stejná jako pro populaci bez chronického renálního onemocnění (29). Pacienti by měli provádět pravidelnou fyzickou aktivitu přizpůsobenou jejich zdravotnímu stavu. Dosahovat optimální hmotnosti, přestat kouřit a snížit příjem soli pod 5 g denně.

5.5. Ovlivnění farmakokinetiky léčiv chronickým onemocněním ledvin

5.5.1. Absorpce

Absorpce per os podávaných léčiv může být ovlivněna u chronického onemocnění ledvin více faktory. Jednak změna absorpce může být způsobena opožděným vyprazdňováním žaludku, změnou pH, nebo též otokem žaludeční sliznice, které můžeme pozorovat u pacientů s terminálním selháním ledvin. Dále opožděná absorpce může být daná přítomností komorbidit jako je diabetická neuropatie. Ke zpomalené evakuaci žaludku vede také urémie (30). Běžnou součástí farmakoterapie u pacientů s CKD jsou léčiva obsahující dvoumocné ionty – železo, vápník, hořčík. Jejich užívání musí být spojeno s edukací pacienta o správném načasování s ostatními léčivy z hlediska rizika chelatace některých léčiv a tvorby nerozpustných sloučenin. Snížení biologické dostupnosti řady léčiv může též způsobit současné užívání vazačů fosfátů (31).

5.5.2. Distribuce

U uremických pacientů je vazebná kapacita plazmatických proteinů snížena jednak změnami pH (metabolická acidóza), jednak obsazením vazebných míst uremickými toxiny. Tím se zvyšuje volná (farmakologicky aktivní) frakce léčiva a toxické nežádoucí účinky se mohou vyskytnout již v terapeutickém rozmezí. Dalším faktorem, který může vést ke snížení vazby léčiva na plazmatické bílkoviny, je hypoalbuminémie, která je častá především u pacientů s nefrotickým syndromem. Proto u léčiv s vysokou vazbou na bílkoviny jako je např. fenytoin, kyselina valproová, mykofenolát mofetil by bylo vhodnější při stanovování plazmatických hladin měřit pouze volnou frakci léčiva, což je často v praxi technicky neproveditelné. Při interpretaci naměřených koncentrací léčiv je zapotřebí stanovit individuální terapeutická rozmezí a uvědomit si limitace interpretací u pacientů s hypo-albuminémií (32).

5.5.3. Metabolismus

Na biologickou dostupnost některých per os přijímaných léčiv má vliv first–pass efekt, tzn. biotransformace léčiv v játrech před dosažením systémové cirkulace. U léčiv s vysokým first–pass efektem může docházet k nárůstu biologické dostupnosti. Nejčastěji uváděné mechanizmy jsou změny v transkripci a translaci a přímá kompetitivní inhibice uremickými toxiny. Nejvíce budou postiženi pacienti s dekompenzovaným CKD. Dopad těchto změn není jednoduché v klinické praxi odhadnout. Proto je často nutné titrovat dávku od nejnižší a sledovat účinek u konkrétního pacienta (33). Většina literárních prací vyvrací předpoklad, že není nutno upravovat dávkování léčiv eliminovaných jaterním metabolizmem či transportem u pacientů s CKD (34). V literatuře jsou dostupné doklady o pozměněné non-renální clearance u více než 75 běžně používaných léčiv např. warfarinu, morfinu, isoniazidu (34). Většina těchto léčiv podstupuje metabolismus zprostředkovaný cytochromem P–450. Ovlivněna je pravděpodobně i činnost transportních proteinů.

5.5.4. Eliminace

K významné kumulaci léčiv může dojít tehdy, pokud jsou z více než z 30 % eliminována v nezměněné podobě ledvinami. Většina léčiv se vylučuje kinetikou 1. řádu, kdy míra eliminace je úměrná koncentraci léčiva. V případě renální insuficience dochází

k prodloužení poločasu eliminace, pokud není prodloužen interval podání, redukována dávka léčiva nebo obojí dle farmakodynamických vlastností léčiva. Léčivo se v organizmu kumuluje. Navíc je zapotřebí také sledovat i renálně eliminované aktivní metabolity např. pethidinu nebo morfinu. Pro bezpečné dávkování léčiv nelze sledovat pouze míru eliminace léčiva ledvinami, protože změna farmakokinetiky léčiva může být komplexní u pacientů s CKD (35).

5.6. Odhad renální funkce pro stanovení dávky léčiva

Před rozhodnutím o stanovení dávky renálně eliminovaného léčiva nebo jeho aktivního metabolitu je třeba kvantifikovat funkci ledvin. Standardním způsobem pro kvantifikaci ledvinné funkce je glomerulární filtrace. V rutinní praxi se ve většině případů používá stanovení GF na základě hodnoty sérového kreatininu, protože 24 hodinový sběr moči pro stanovení clearance kreatininu je zatížen chybovostí spojenou se sběrem moči. Hodnota GF se odhaduje na základě různých výpočtů, které kombinují hodnotu sérového kreatininu spolu s faktory pacienta jako je hmotnost, věk, pohlaví a rasa (35). Kreatinin je tvořen dehydratací kreatinu ve svalech. Jeho hodnota nezávisí jen na renálních funkcích, ale i na dalších parametrech – na množství svalové hmoty, přívodu bílkovin dietou, věku, pohlaví nebo na stavu svalstva. Například u pacientů s chorobami, které jsou spojené s úbytkem svalové hmoty a/nebo sníženou tvorbou kreatininu, mohou být naměřeny i normální hodnoty sérového kreatininu při významném snížení renální funkce (36). V situacích, kdy odhad GF pomocí sérového kreatininu může být nepřesný, je vhodné zvolit metodu založenou na stanovení cystatinu C nebo přímé měření GF (35).

Většina doporučení dávkování léčiv je založena na farmakokinetických studiích, které využívaly rovnici CG. Na druhou stranu většina laboratoří vydává výsledky výpočtu GF za pomocí rovnice CKD–EPI (35). Bylo by praktičtější využít rovnici CKD–EPI zároveň i pro výpočet dávky renálně eliminovaných léčiv (37)(38). Proběhla celá řada studií porovnávajících rozdíly jednotlivých vzorců s cílem doporučit ten nejvhodnější. Jejich limitací je ohodnocení klinického dopadu významu dávkování podle jednotlivých vzorců (39)(40). Výsledek rovnice MDRD a CKD–EPI je přepočítán na standardní povrch těla na rozdíl od CG, proto je vhodné u osob s velkými odchylkami převést na konkrétní povrch těla (vynásobením výsledku hodnotou povrchu těla pacienta a vydělením 1,73 m^2) a výsledek v ml/s/1,73 m^2. Je velmi pravděpodobné, že výsledky rovnice CKD–EPI budou

hodně podobné jako u CG (35). Všechny výpočtové metody mají jednu společnou limitaci, lze je použít pouze při stabilních renálních funkcí, tzn., nelze je použít při akutním renálním selhání nebo stavech, kdy se mění renální funkce (35). Vypovídají pouze o glomerulární filtraci ale ne o míře tubulární sekrece a reabsorpce léčiva.

Každou informaci ohledně dávkování léčiv u CKD bychom měli interpretovat vzhledem k individuálním charakteristikám pacienta (věk, klinický stav, komorbidity), cílům terapie (např. u antibiotické terapie stav sepse vyžaduje intenzivnější režim dávkování než léčba nekomplikované uroinfekce) a vlastnostem léčiva (nežádoucí účinky, toxicita). U léčiv s úzkým terapeutickým indexem je výhodné provádět terapeutické monitorování léčiv (TDM – Therapeutic Drug Monitoring). Úprava dávkového režimu u pacientů s CKD není jednoduchá. Neměla by se omezovat na pouhou kontrolu čísel dle dostupných zdrojů pro dávkování léčiv jako je např. souhrn údajů o přípravku, Micromedex, UpToDate, Dynamed. Měla by být udělána rozvaha při dávkování léčiva v souladu se znalostí farmakokinetiky, farmakodynamiky léčiva, porozumění jak samotné patofyziologii CKD, tak i orgánovým změnám vyvolanými progresí onemocnění ledvin (35).

5.7. Lékové problémy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou vystaveni vysokému riziku vzniku lékových problémů. Příčinou jsou alterované renální funkce, komorbidity a polypragmazie se složitými dávkovými schématy. Další komplikací měnící farmakokinetiku léčiv patří použití eliminačních metod u pacientů v konečném stádiu selhání ledvin. Počet užívaných léků se zvyšuje s progresí CKD a s tím koreluje výskyt DRPs (41). Průměrně trpí pacienti 2,6 ± 1,2 další komorbiditou a jsou léčeni 10 ± 3,5 léky z různých lékových skupin (41). Léčiva užívají k léčbě chorob, které doprovází samotné onemocnění ledvin, jako je např. diabetes mellitus, hypertenze a k léčbě komplikací CKD (anémie, kostní nemoc, dyslipidémie kardiovaskulární onemocnění). Mezi nejčastější DRPs u pacientů s CKD patří problémy s dávkováním léčiv (41-43). Kardiovaskulární léčiva a anti–infektiva jsou nejčastější lékové skupiny s výskytem DRPs (42). Ve studii Castelino et al. bylo farmaceutem odhaleno 1,06 ± 0,85 DRPs na pacienta (42). Další prostor se objevuje u pacientů po transplantaci ledviny, kteří užívají také rozsáhlou farmakoterapii. Součástí jejich lékových režimů jsou imunosupresiva. Jedná se o léčiva s úzkým terapeutickým

indexem, kde je optimální farmakoterapie extrémně důležitá. U této skupiny pacientů nejčastějším lékovým problémem jsou lékové interakce (43), neboť součástí farmakoterapeutických režimů jsou nejen imunosupresiva, ale i další léčiva užívaná v rámci specifických profylaktických režimů jako jsou antivirotika, antibiotika, antimykotika a samozřejmě chronicky užívaná léčiva na ostatní komorbidity. Role farmaceuta, který je součástí multidisciplinárních týmů pečujících o pacienty po transplantaci, je identifikovat DRPs, vyřešit a nastavit postupy preventující vznik DRPs (44). Intervence farmaceuta mají pozitivní klinický a ekonomický dopad na zamýšlené výsledky farmakoterapie (45).

5.8. Lékové problémy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin se zaměřením na terapeutický monitoring léčiv

Specifickým nástrojem farmaceuta k optimalizaci a individualizaci dávkových režimů léčiv je TDM. Cílem TDM je maximalizace účinnosti terapie a minimalizace rizik. Indikací pro TDM jsou léčiva s úzkým terapeutickým indexem s cílem udržet koncentrace léčiva v terapeutickém optimu. Mezi další důvody pro TDM patří ohodnocení compliance pacienta, rozlišení neúčinnosti terapie od poddávkování nebo odlišení toxicity od nežádoucích projevů plynoucích od základního onemocnění, sledování přítomnosti či nepřítomnosti potenciálních lékových interakcí. Základním předpokladem pro TDM je existence vztahu mezi koncentrací léčiva a jeho účinností. Důležitá je také přítomnost metody ke stanovení koncentrace léčiva, která je snadno dostupná a spolehlivá. Logickým požadavkem na TDM je farmakoekonomický benefit, tzn., pokud se budou určitá léčiva u pacientů monitorovat, lze dosáhnout u této skupiny pacientů účinnější terapie, méně nežádoucích účinků oproti nemonitorované skupině pacientů. Nákladová efektivita byla prokázána u TDM aminoglykosidů (46) a systémově podávaného vankomycinu (47). Obecně terapeutické monitorování léčiv pomáhá zvyšovat bezpečnost a efektivitu léčby, snižovat náklady na léčebnou péči a může pomoci identifikovat problémy s compliance pacienta. První krokem v procesu TDM je odběr vzorku biologického materiálu pacienta, nejčastěji krve, sestrou. Tento krok je rizikový z hlediska stran chyb v čase odběru a místa odběru. Pokud budeme vycházet z chybného času odběru, dojde ke zkreslení výsledné interpretace. Když je vzorek krve odebrán ze stejného místa, jako bylo podané antibiotikum, budou koncentrace falešně vysoké, pokud antibiotikum bylo podané do centrálního žilního katetru a odběr krve nebyl z periférie. Dalším krokem je včasné doručení vzorku do

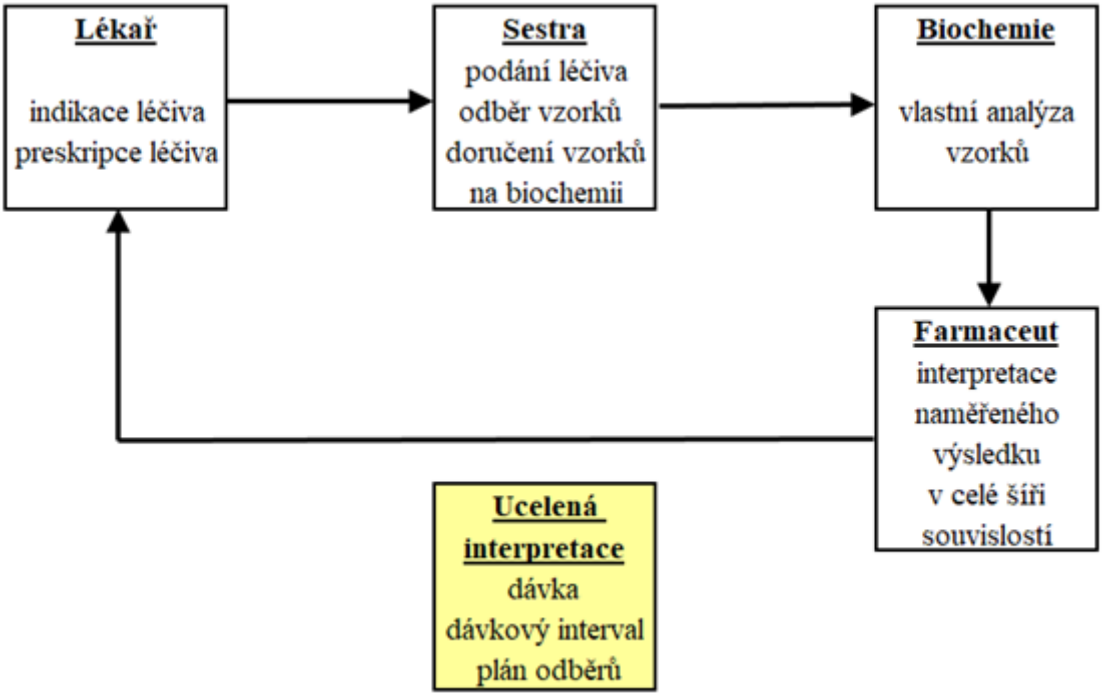
biochemické laboratoře. Zásadní je rovněž nenechávat stát vzorky na světle a v teple. Dále následuje analytická fáze stanovení koncentrace léčiva ve vzorku biologického materiálu pacienta. Součástí procesu TDM je modelování farmakokinetiky léčiva u daného pacienta na základě jeho charakteristik (věk, pohlaví, hmotnost, renální funkce), změřených koncentrací a dávkového režimu léčiva. Následně je podle vypočtených údajů o farmakokinetice doporučeno optimální individuální dávkování s ohledem na klinickou indikaci. Po případné úpravě dávkování může být provedena kontrola koncentrace k potvrzení správnosti predikce. Výsledná interpretace provedená farmaceutem je zaznamenána do zdravotnické dokumentace pacienta a je předána ošetřujícímu lékaři. Výsledná interpretace obsahuje údaje o dávce, dávkovém intervalu a kdy má být proveden další kontrolní odběr koncentrace k potvrzení správnosti dávkování. Na Obrázku 5 je znázorněné schéma jednotlivých kroků TDM iniciované farmaceutem. Jedná se o multidisciplinární spolupráci sestry – ošetřujícího lékaře – mikrobiologa – farmaceuta – biochemika. K farmakokinetickému modelování se využívají speciální farmakokinetické programy. V ČR je nejčastěji používaný program MwPharm® (osobní komunikace s pracovišti v ČR, která TDM provádějí). Při práci s farmakokinetickým programem je důležitá zkušenost s modelováním a znalost limitací modelování, aby nedocházelo k chybným interpretacím. Jednou z limitací je skutečnost, že program do svých výpočtů nedokáže započítat možnost kumulace, přítomnost inhibitoru, induktoru léčiva, fluktuaci renálních funkcí. Kromě znalostí farmakokinetiky je důležitá znalost farmakologie při interpretaci naměřených koncentrací.

Monitoring aminoglykosidů (amikacinu a gentamicinu v rámci naší studie) je klíčový pro optimální terapii a prevenci toxicity, hlavně nefrotoxicity a ototoxicity. Dle literatury se nefrotoxicita objeví u 10–25 % pacientů (48). Literární data o četnosti nefrotoxicity se liší v závislosti na sledované populaci, podle použitých dávek aminoglykosidů dle indikace (např. infekce močových cest, sepse), úrovně renální funkce a zda byla podávána konkomitantní nefrotoxická terapie. Rizikové faktory pro nefrotoxicitu jsou – věk, preexistující renální selhání, konkomitantní nefrotoxická komedikace, délka terapie, výše údolní koncentrace, stav hydratace (49). Nefrotoxicita se manifestuje jako reversibilní non–oligurické akutní renální selhání s pomalým nárůstem sérového kreatininu po 7–14 dnech od zahájení podání aminoglykosidů (50). Na druhou stranu neuromuskulární toxicita není běžný nežádoucí účinek aminoglykosidů, potenciální riziko představuje pro pacienty s myasthenia gravis, hypokalcémií a při konkomitantní terapii relaxancií (51).

Měření koncentrací aminoglykosidů s adekvátní interpretací je zcela zásadní pro TDM. Údolní koncentrace souvisí s bezpečností terapie a píkové s účinností terapie. Interpretaci naměřených plasmatických koncentrací provádí farmaceut nebo farmakolog s doporučením vhodné dávky a dávkového intervalu individuálně pro každého pacienta. Farmakokinetický program MwPharm®, který se nejčastěji používá v ČR, využívá Bayesianský přístup kombinující populační model s běžnými farmakokinetickými nebo fyziologickými parametry pacienta (výška, hmotnost, sérový kreatinin, věk) pro definování dávky a dávkového intervalu.

Vankomycin je glykopeptidové baktericidní antibiotikum. Mezi nežádoucí účinky na bázi idiosynkrazie patří „red man“ syndrom, je vyvolán vazodilatací (zčervenání). Může být spojen s hypotenzí (52). Jedná se o nealergickou reakci s vyplavením histaminu z mastocytů. Lze mu předcházet snížením rychlosti podávání infuze. Toxický účinek závisí na plazmatické koncentraci. Může ovlivnit funkci ledvin a vzácně vnitřního ucha – účinek nefrotoxický a ototoxický. Účinek nefrotoxický je přičítán subcelulárnímu účinku vankomycinu jako oxidativního stresoru na úrovni proximálního tubulu. Nefrotoxicita je hodnocena jako reverzibilní a mírná (52). Byla zaznamenána u 10–20 % nemocných pod vlivem dávek konvenčních a u 30–40 % po dávkách nad 4 g za den. Za kritérium pro diagnózu byl zvolen pokles clearance kreatininu o 50 % nebo vzestup kreatinémie o 50 % (53). Rizikové faktory nefrotoxicity jsou údolní koncentrace nad 20 mg/l, dávky nad 4 g za den, současná léčba léčivy s nefrotoxickým účinkem (aminoglykosidy, kličková diuretika, podání rtg – kontrastní látky), prodloužená antibiotická léčba nad 7 dní a hospitalizace na JIP (54).

Při terapii vankomycinem je rutinní terapeutické monitorování koncentrací doporučováno jako metoda optimalizace dávkování. Rutinní provádění TDM se prokázalo jako terapeuticky účinné (55). Účinnost vankomycinu je závislá na expozici. Jejím prediktorem je poměr velikosti plochy pod křivkou koncentrace v závislosti na čase (AUC) vůči minimální inhibiční koncentraci (MIC) vyvolávajícího patogena (55). K přesnému výpočtu hodnot AUC by bylo potřeba opakované měření koncentrací v krátkých časových odstupech, což není v rutinní praxi reálné. Proto se jako alternativa využívá odhad hodnot AUC pomocí Bayesianského software s využitím modelování na základě alespoň jedné reálně změřené koncentrace (56).



Obrázek 5 Schéma jednotlivých kroků v procesu TDM

6. Praktická část práce

6.1. Projekt 1 – Analýza lékových problémů na oddělení z pohledu farmaceuta

6.1.1. Cíl

Zahraniční práce dokládají, že polypragmazie u pacientů s CKD představuje prostor pro široké spektrum DRPs (42)(43). Cílem předložené práce je analyzovat farmakologickou léčbu u hospitalizovaných pacientů s CKD z pohledu farmaceuta. Sledovat četnost a typ DRPs a souvislosti mezi výskytem DRPs a stupněm CKD. Podrobněji analyzovat lékové skupiny s nejčastějším výskytem DRPs a podat přehled o typu a četnosti DRPs u vysoce rizikové medikace eliminované renálně.

6.1.2. Metodika

6.1.2.1. Místo sběru dat

Příprava podkladů pro klinickou část práce probíhala v nemocnici na lůžkové části Institutu Klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze. Předkládaná práce prezentuje výsledky systematického hodnocení farmakoterapie pacientů hospitalizovaných na lůžkovém oddělení kliniky nefrologie. Lůžkové oddělení kliniky nefrologie poskytuje komplexní zdravotní péči o pacienty s onemocněním ledvin včetně pacientů po transplantaci ledviny. Oddělení disponuje kapacitou 24 lůžek standardní péče a 4 lůžky intenzivní péče. Studie byla realizována v období od ledna 2011 do června 2018.

6.1.2.2. Kritéria pro zařazení pacientů

Práce byla realizována jako prospektivní analýza farmakoterapie předepsané u pacientů v době jejich hospitalizace na oddělení kliniky nefrologie. Informace o farmakoterapii jsme čerpali ze zdravotnické dokumentace vedené jednak v elektronické podobě (nemocniční informační systém Zlatokop®), ale i v papírové formě.

Zařazovací kritéria: Pacient byl zařazen do sledovaného souboru případů po splnění následujících kritérií:

- První kontrola medikace – označována jako „vstupní kontrola“. Provedena byla do 48 hodin od přijetí pacienta k hospitalizaci. Cílem bylo eliminovat DRPs vzniklé při předepsání vstupní medikace.
- Opakované kontroly medikace – provedení minimálně dvou kontrol během hospitalizace. Cílem opakovaných kontrol bylo identifikovat DRPs vzniklé během hospitalizace a zajistit bezpečnou farmakoterapii v průběhu hospitalizace.
- Identifikovaná DRPs musela být konzultována s ošetřujícím lékařem a musel být zaznamenán výsledek zpětné vazby po úpravě farmakoterapie.

Vylučovací kritéria:

- Do studie nebyli zařazení pacienti, u kterých nebyla provedena vstupní kontrola do 48 hodin po přijetí k hospitalizaci.
- Rovněž nebyli zařazeni ambulantní pacienti.
- Do studie nebyli zařazeni pacienti přijatí k jednodenní hospitalizaci.

6.1.2.3. Kritéria pro klasifikaci identifikovaných DRPs

Pro klasifikaci identifikovaných DRPs byl použit jeden z nejčastějších klasifikačních schémat pro DRPs a to konkrétně klasifikace PCNE V6.2 (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation) (57). Kompletně převzato podrobné členění této klasifikace uvádí Obrázek 6 (7). U každého problému lze uvést problém, příčinu, navrhovanu intervenci a výstup. Každý uvedený lékový problém lze klasifikovat dle typu problému, lze uvést příčinu, intervenci a výsledný výstup (neboli přínos, klinický závěr, řešení, vyřešení, dopad) (Obrázek 6). Při analýze farmakoterapie jsme zohlednili nejen typ problému, ale i zda se jedná o potenciální farmakoterapeutický problém (vysoká pravděpodobnost negativního dopadu na pacienta) nebo manifestovaný (negativní dopad se již klinicky projevil a/nebo se objevil v laboratorních ukazatelích). Všechny identifikované DRPs včetně strukturované klasifikace dle PCNE byly zaznamenány do nemocničního informačního systému. V nemocničním informačním systému byl vytvořen samostatný modul pro strukturovaný záznam DRPs. Na Obrázku 7 je strukturovaný záznam DRPs.

Základní klasifikace DRPs

PCNE Classification scheme for Drug-Related Problems V6.2 - Page 1

The basic classification

	Code V6.2	Primary domains
Problems	**P1**	**Treatment effectiveness** There is a (potential) problem with the (lack of) effect of the pharmacotherapy
	P2	**Adverse reactions** Patient suffers, or will possibly suffer, from an adverse drug event
	P3	**Treatment costs** The drug treatment is more expensive than necessary
	P4	**Others**
Causes	**C1**	**Drug selection** The cause of the DRP can be related to the selection of the drug
	C2	**Drug form** The cause of the DRP is related to the selection of the drug form
	C3	**Dose selection** The cause of the DRP can be related to the selection of the dosage schedule
	C4	**Treatment duration** The cause of the DRP is related to the duration of therapy
	C5	**Drug use/administration process** The cause of the DRP can be related to the way the patient uses the drug or gets the drug administered, in spite of proper instructions (on the label, package or leaflet)
	C6	**Logistics** The cause of the DRP can be related to the logistics of the prescribing and dispensing process
	C7	**Patient** The cause of the DRP can be related to the personality or behaviour of the patient.
	C8	**Other**
Interventions	**I0**	**No intervention**
	I1	**At prescriber level**
	I2	**At patient (or carer) level**
	I3	**At drug level**
	I4	**Other**
Outcome of intervention	**O0**	**Outcome intervention unknown**
	O1	**Problem totally solved**
	O2	**Problem partially solved**
	O3	**Problem not solved**

Základní klasifikace do 4 čtyř skupin: problémy, příčiny, intervence a výsledky intervencí.

Klasifikace dle problémů

PCNE Classification scheme for Drug-Related Problems V6.2 - Page 2

The Problems

Primary Domain	Code V6.2	Problem
1.Treatment effectiveness There is a (potential) problem with the (lack of) effect of the pharmacotherapy	**P1.1**	No effect of drug treatment/ therapy failure
	P1.2	Effect of drug treatment not optimal
	P1.3	Wrong effect of drug treatment
	P1.4	Untreated indication
2. Adverse reactions Patient suffers, or will possibly suffer, from an adverse drug event	**P2.1**	Adverse drug event (non-allergic)
	P2.2	Adverse drug event (allergic)
	P2.3	Toxic adverse drug-event
3. Treatment costs The drug treatment is more expensive than necessary	**P3.1**	Drug treatment more costly than necessary
	P3.2	Unnecessary drug-treatment
4. Others	**P4.1**	Patient dissatisfied with therapy despite optimal clinical and economic treatment outcomes
	P4.2	*Unclear problem/complaint. Further clarification necessary (please use as escape only)*

❑	Potential Problem
❑	Manifest Problem

Problémy byly rozděleny do 4 skupin: účinnost terapie, nežádoucí účinky, náklady na léčbu a ostatní.

Klasifikace dle příčin

PCNE Classification scheme for Drug-Related Problems V6.2 -Page 3

The Causes

N.B. One problem can have more causes

Primary Domain	Code V6.2	Cause
1. Drug selection The cause of the DRP is related to the selection of the drug	**C1.1**	Inappropriate drug (incl. contra-indicated)
	C1.2	No indication for drug
	C1.3	Inappropriate combination of drugs, or drugs and food
	C1.4	Inappropriate duplication of therapeutic group or active ingredient
	C1.5	Indication for drug-treatment not noticed
	C1.6	Too many drugs prescribed for indication
	C1.7	More cost-effective drug available
	C1.8	Synergistic/preventive drug required and not given
	C1.9	New indication for drug treatment presented
2. Drug form The cause of the DRP is related to the selection of the drug form	**C2.1**	Inappropriate drug form
3. Dose selection The cause of the DRP is related to the selection of the dosage schedule	**C3.1**	Drug dose too low
	C3.2	Drug dose too high
	C3.3	Dosage regimen not frequent enough
	C3.4	Dosage regimen too frequent
	C3.5	No therapeutic drug monitoring
	C3.6	Pharmacokinetic problem requiring dose adjustment
	C3.7	Deterioration/improvement of disease state requiring dose adjustment
4. Treatment duration The cause of the DRP is related to the duration of therapy	**C4.1**	Duration of treatment too short
	C4.2	Duration of treatment too long
5. Drug use process The cause of the DRP can be related to the way the patient uses the drug, in spite of proper dosage instructions (on the label)	**C5.1**	Inappropriate timing of administration and/or dosing intervals
	C5.2	Drug underused/ under-administered (deliberately)
	C5.3	Drug overused/ over-administered (deliberately)
	C5.4	Drug not taken/administered at all
	C5.5	Wrong drug taken/administered
	C5.6	Drug abused (unregulated overuse)
	C5.7	Patient unable to use drug/form as directed
6. Logistics The cause of the DRP can be related to the logistics of the prescribing and dispensing process	**C6.1**	Prescribed drug not available
	C6.2	Prescribing error (necessary information missing)
	C6.3	Dispensing error (wrong drug or dose dispensed)
7. Patient The cause of the DRP can be related to the personality or behaviour of the patient.	**C7.1**	Patient forgets to use/take drug
	C7.2	Patient uses unnecessary drug
	C7.3	Patient takes food that interacts
	C7.4	Patient stored drug inappropriately
8. Other	**C8.1**	Other cause; specify
	C8.2	No obvious cause

Klasifikace intervencí navržených farmaceutem

PCNE Classification scheme for Drug-Related Problems V6.2 -Page 4

The Interventions

N.B. One problem can lead to more interventions

Primary Domain	Code V6.2	Intervention
No intervention	**I0.0**	No Intervention
1. At prescriber level	**I1.1**	Prescriber informed only
	I1.2	Prescriber asked for information
	I1.3	Intervention proposed, **approved** by Prescriber
	I1.4	Intervention proposed, **not approved** by Prescriber
	I1.5	Intervention proposed, outcome unknown
2. At patient/carer level	**I2.1**	Patient (medication) counselling
	I2.2	Written information provided only
	I2.3	Patient referred to prescriber
	I2.4	Spoken to family member/caregiver
3. At drug level	**I3.1**	Drug changed to ….
	I3.2	Dosage changed to ….
	I3.3	Formulation changed to …..
	I3.4	Instructions for use changed to …..
	I3.5	Drug stopped
	I3.6	New drug started
4. Other intervention or activity	**I4.1**	Other intervention (specify)
	I4.2	Side effect reported to authorities

Klasifikace rozděluje intervence do 4 skupin: intervence na úrovni předepisujícího, na úrovni pacienta, na úrovni léku a jiné intervence.

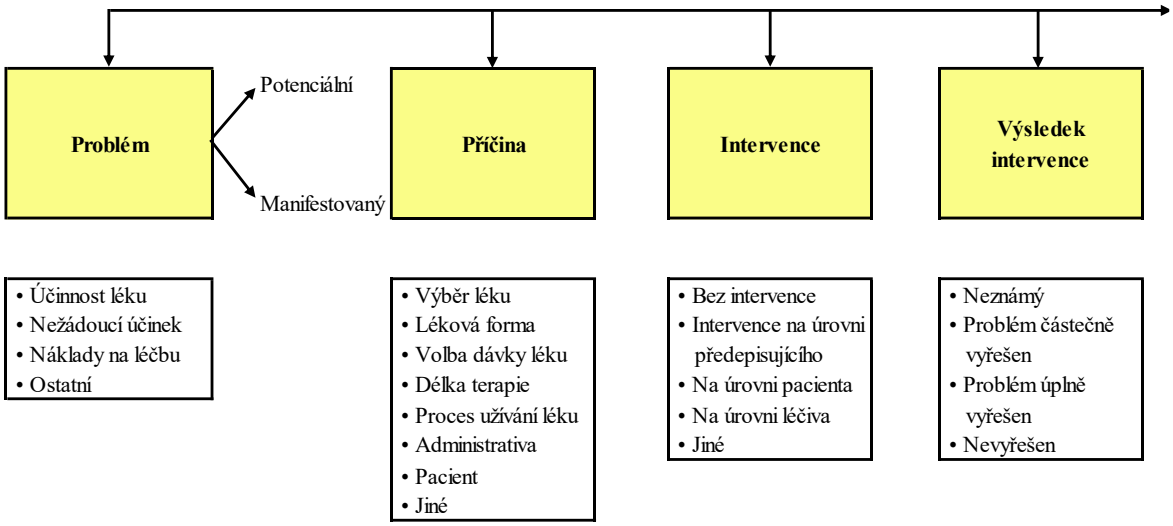
The Outcome of the Interventions

N.B. One problem (or the combination of interventions) can only lead to one level of solving the problem

Primary Domain	Code V6.2	Outcome of intervention
0. Not known	**O0.0**	Outcome intervention not known
1. Solved	**O1.0**	Problem totally solved
2. Partially solved	**O2.0**	Problem partially solved
3. Not solved	**O3.1**	Problem not solved, lack of cooperation of patient
	O3.2	Problem not solved, lack of cooperation of prescriber
	O3.3	Problem not solved, intervention not effective
	O3.4	No need or possibility to solve problem

Klasifikace rozděluje výsledek intervence do 4 skupin: výsledek intervence není znám, lékový problém je plně vyřešen, lékový problém je částečně vyřešen a lékový problém není vyřešen.

Obrázek 6 PCNE V6.2 klasifikace lékových problémů (49)



Obrázek 7 Strukturovaný záznam DRPs dle PCNE do nemocničního informačního systému

Všechny identifikované DRPs byly ohodnoceny dle jejich klinické signifikance. Klinická signifikance měla 3 úrovně: DRPs s nízkou klinickou významností, středně významné, s vysokou významností (58). Detailnější popis je popsán v Tabulce 5 (58). Podobnou strategii klasifikace ve své práci použil Castelino et al. (42) a Anggrini et al. (59). Tento způsob evidence byl validovaný předešlými publikacemi (58) (60).

Tabulka 5 Úroveň klinické významnosti identifikovaných DRPs (50)

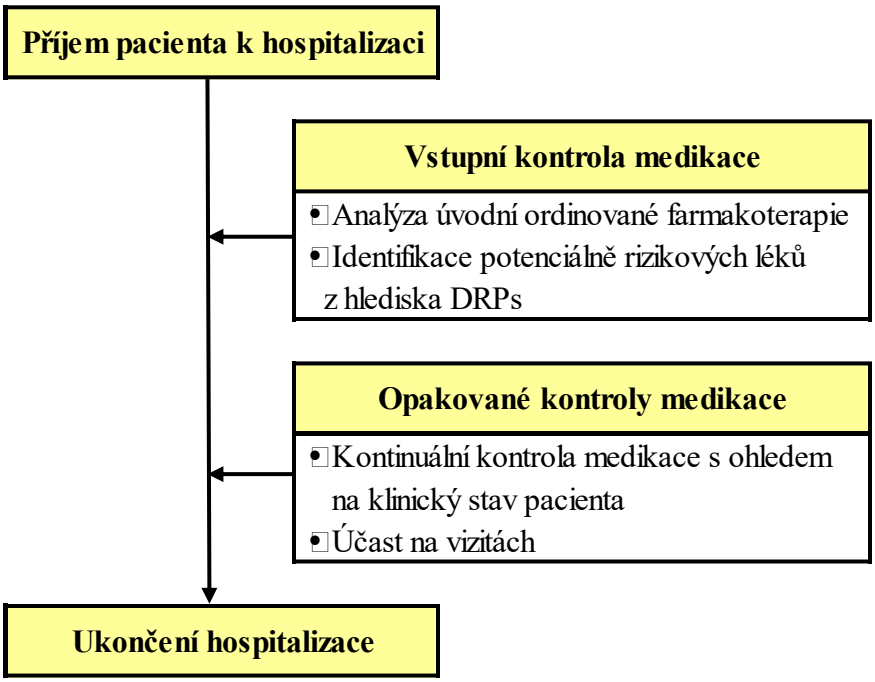
Úroveň klinické významnosti	Definice
Nízká	Malá úprava a optimalizace terapie, která neovlivní délku hospitalizace
Střední	Úprava medikace zvýší efektivnost terapie, může mít dopad na morbiditu nebo náklady na terapii
Vysoká	Intervence předejde vzniku závažného DRPs nebo jej minimalizuje a sníží délku hospitalizace minimálně o 24 hodin

Legenda: DRPs - Drug Related Problems.

6.1.2.4. Schéma postupu práce klinického farmaceuta

Sběr údajů prováděl farmaceut pod vedením farmaceuta s odbornou způsobilostí klinického farmaceuta od ledna 2011 až prosince 2015 za účelem získání odborných dovedností

a potřebné praxe nutné k samostatné práci KF. Jednalo se o přípravnou fázi před vlastním sběrem dat. Vlastní sběr dat probíhal od ledna 2016 až června 2018, tzn. 2,5 roku. Na Obrázku 8 je znázorněn postup práce KF. Farmaceut pracoval jako KF v rozsahu úvazku 0,8 týdně. O víkendech a svátcích nebyl farmaceut přítomen na oddělení.



Obrázek 8 Schéma postupu kontinuální práce KF při systematickém hodnocení medikace

DRPs – Drug Related Problems.

Pro vstupní zhodnocení medikace byly analyzovány následující údaje:

- důvod přijetí k hospitalizaci,
- demografická data (věk, pohlaví),
- aktuální klinický stav
- farmakologická anamnéza pacienta
- komorbidity pacienta,
- údaje o lékových a potravinových alergiích,
- záznamy o předešlých hospitalizacích,
- záznamy o ambulantních kontrolách,
- vstupní biochemická vyšetření (včetně sérového kreatininu a eGFR).

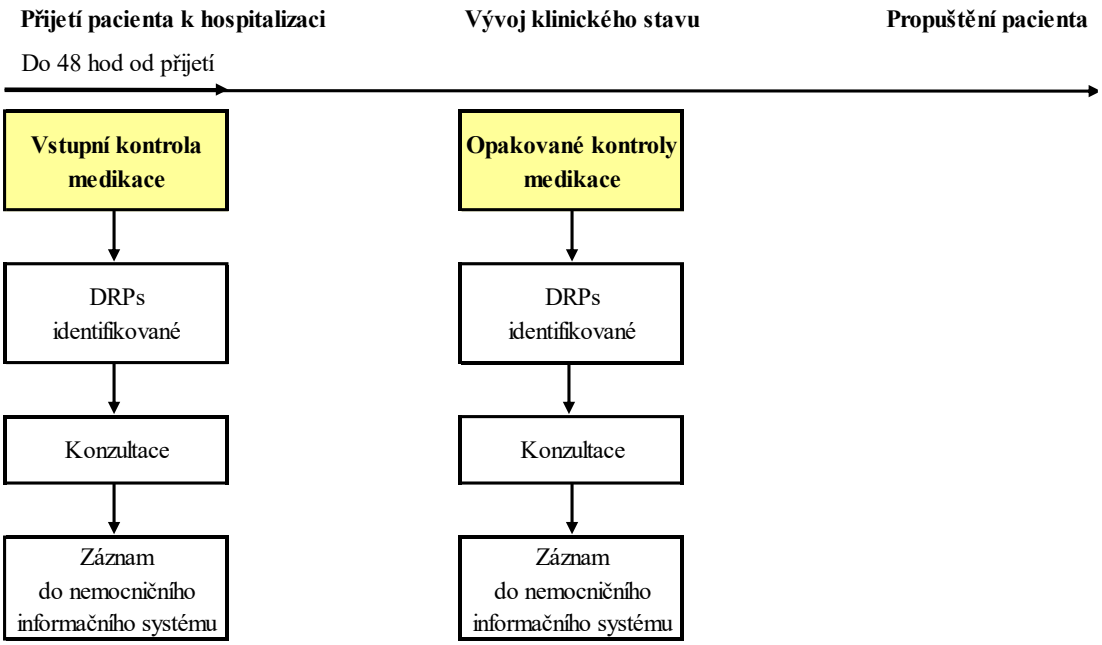
Četnost opakovaných analýz farmakoterapie v průběhu hospitalizace se řídila klinickým vývojem zdravotního stavu pacienta, délkou hospitalizace a přítomností rizikových léčiv z hlediska stran DRPs. Pro opakované kontroly medikace byly využity následující údaje:

- denní medikační list pacienta,
- denní dekurzy/denní vizity ošetřujícího lékaře,
- biochemická vyšetření,
- konziliární vyšetření.

Jako riziková léčiva byla označena léčiva, která se eliminovala z více než 80 % v nezměněné podobě renálně. Konkrétně se jednalo o:

- gabapentin, pregabalin (hodnoceny společně),
- atenolol, metoprolol (hodnoceny společně),
- nízkomolekulární hepariny,
- metformin,
- ganciklovir, valganciklovir (hodnoceny společně).

Všechna identifikovaná DRPs byla konzultována s ošetřujícím lékařem. Individuální konzultace s lékařem poskytuje prostor pro detailní konzultaci rizik a přínosů plynoucí z terapie. Vzájemnou diskuzí můžeme předejít zbytečnému nadhodnocení identifikovaných DRPs farmaceutem (61). Po konzultaci s ošetřujícím lékařem byl proveden záznam o doporučení KF do nemocničního informačního systému včetně zapsání, zda doporučení farmaceuta bylo přijaté nebo ne. Pokud doporučení KF nebylo přijaté, tak důvod nepřijetí. Na Obrázku 9 je schéma záznamů činností KF do nemocničního informačního systému.



Obrázek 9 Schéma záznamů KF do nemocničního informačního systému

DRPs – Drug Related Problems.

6.1.2.5. Odborné informační zdroje používané pro racionalizaci DRPs

Pro racionalizaci DRPs jsme použili následující zdroje informací:

- znalosti farmakologie včetně farmakokinetiky a farmakodynamiky.
- databázi UpToDate,
- doporučené terapeutické postupy vypracované národními/evropskými/světovými odbornými společnostmi,
- aktuální výsledky z publikovaných studií.

6.1.2.6. Statistická analýza dat

Data byla zpracována za využití deskriptivní statistiky (Microsoft Excel 2013, IBM® SPSS® Statistics 20 pro Windows). Demografická data jsou prezentována jako aritmetický průměr a prevalence. DRPs jsou prezentovány jako incidence. Pearson korelace byla použita pro zkoumání asociace mezi faktory (eGFR, věk, CKD) a počtem užívaných léků. Testování bylo realizováno na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Hodnoty $p < 0,05$ byly považované za signifikantní. Pro analýzy byl použit statistický program JASP verze 0.9.0.1

6.1.3. Výsledky

6.1.3.1. Charakteristika souboru pacientů

V období od ledna 2016 do června 2018 bylo zařazeno 1850 pacientů do analyzovaného souboru. To představovalo 99 % pacientů hospitalizovaných v daném období na lůžkovém oddělení (celkem bylo 1870 pacientů hospitalizováno v tomto časovém období). Soubor tvořilo 63,20 % (N = 1169) mužů a 25,19 % pacientů bylo ve věku nad 65 let. Tabulka 6 shrnuje demografické údaje pacientů. Charakteristika souboru z pohledu eGFR je uvedená v Tabulce 7. Kritéria konečného stádia selhání ledvin splňovalo v první den hospitalizace 13,0 % a 32,0 % pacientů mělo stupeň závažného onemocnění ledvin. Detailní přehled o počtu užívaných léků v čase přijetí na kliniku je v Tabulce 8. Téměř polovina pacientů (43,03 %) užívala pouze 0 až 5 léků, třetina pacientů však užívala více než 12 léků. Studie ukazuje pozitivní korelaci mezi počtem užívaných léků a věkem pacientů ($p < 0,01$), a negativní korelaci s eGFR ($p < 0,01$).

Tabulka 6 Demografické údaje analyzovaného souboru pacientů

Charakteristika pacientů		**% (počet pacientů)**
Pohlaví	ženy	36,8 (681)
	muži	63,20 (1169)
Věk (roky)	pod 30	6,92 (128)
	31–50	30,76 (569)
	51–65	37,14 (687)
	66–75	20,38 (377)
	76–80	3,40 (63)
	nad 81	1,40 (26)

Tabulka 7 Charakteristika souboru pacientů dle eGFR v čase přijetí k hospitalizaci

eGFR (ml/s)	% (počet pacientů)
nad 1	31,0 (573)
1,0–0,5	24,0 (444)
0,49–0,25	32,0 (592)
pod 0,25	13,0 (241)

Tabulka 8 Charakteristika souboru pacientů dle počtu užívaných léků

Počet užívaných léků	% (počet pacientů)
0–5	43,03 (796)
6–8	6,38 (118)
9–12	17,13 (317)
nad 12	33,46 (619)

6.1.3.2. Četnost a typ DRPs

Celkem bylo identifikováno 1192 DRPs u 1850 pacientů. Incidence DRPs byla 0,65 na pacienta (1192/1850). Nejčastějším DRPs byla neléčená indikace: 27,18 % (N = 324) a nesprávná dávka – příliš nízká 20,81 % (N = 248). Nevhodný výběr léku u 17,31 % (N = 206) a nesprávná dávka – vysoká 10,57 % (N = 126). Klinicky významných interakcí bylo pouze 2,94 % (N = 35). Souhrnný přehled o typu a četnosti DRPs (%) je na Obrázku 10.

Nejčastějším problémem byla účinnost terapie 95,13 % (N = 1134), nežádoucí účinek 1,51 % (N = 18), náklady na léčbu 0,42 % (N = 5) a ostatní 2,94 %.

Vedoucí příčinou byl výběr léku (N = 677; 56,80 %), na druhém místě volba dávky léku (N = 459; 38,51 %). Dále délka terapie (N = 21; 1,76 %), nevhodná léková forma (N= 16; 1,34 %), administrativa (N= 12; 1,01 %), proces užívání léku (N = 6; 0,50%) a pacient (N = 1; 0,08 %).

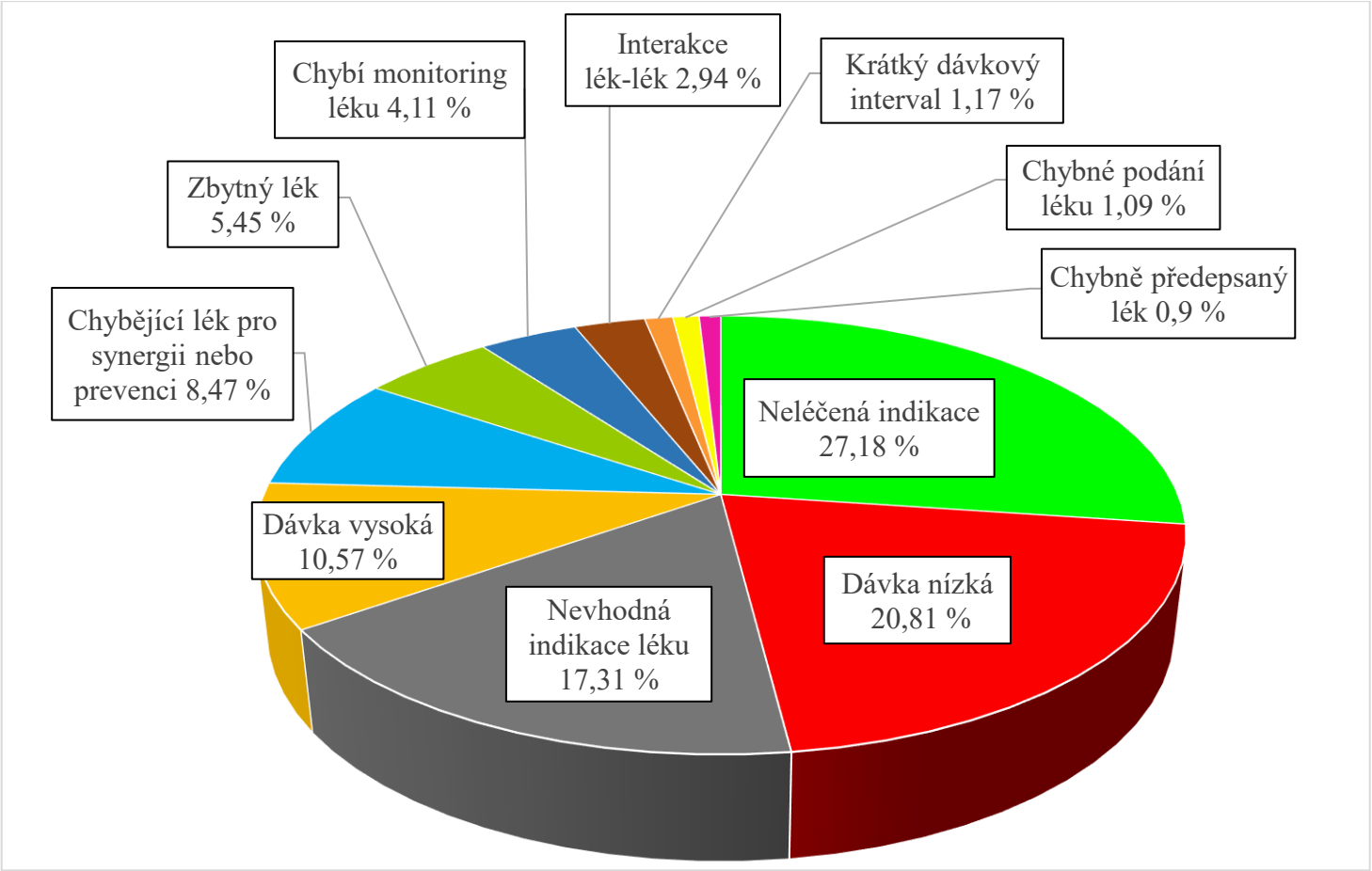
Z hlediska klinické signifikance většina DRPs byla klasifikována do kategorie klinicky nízké významnosti (1146 DRPs; 96,14 %). Střední významnost mělo 43 DRPs (3,60 %) a vysokou významnost měly 3 DRPs (0,25 %). V Tabulce 9 jsou příklady DRPs, které byly klasifikovány jako středně klinicky významné.

Z celkového počtu 1192 doporučení KF akceptovali lékaři v plném rozsahu 1106 (92,80 %). Jen 74 (6,20 %) bylo částečně akceptováno a pouze 20 (1%) nebylo akceptováno.

Tabulka 9 Příklady DRPs se střední klinickou významností

Typ DRPs	Konkrétní příklad	Riziko
Chybějící lék pro prevenci	U pacienta CMV mismatch nenasazena antivirotická profylaxe valganciklovirem	Vznik CMV nemoci
Neléčená indikace	Vysazen fludrokortison (indikován pro hypotenzi) u hypotenzního pacienta	Hypotenze
Neléčená indikace	Pacient s fibrilací síní bez antikoagulace	Tromboembolické nemoci
Chybějící monitoring léku	Rifampicin nově nasazen u pacienta s terapií takrolimem po transplantaci ledviny	Rejekce
Chybějící lék pro prevenci	Pacient s ischemickou chorobou srdeční, aterosklerotickými komplikacemi bez antiagregační terapie	Tromboembolismu

Legenda: DRPs – Drug Related Problems; CMV – cytomegalovirus



Obrázek 10 Typ a četnost (%) DRPs (N = 1192)

6.1.3.3. Lékové skupiny s nejvyšším výskytem DRPs

Léky, u kterých byly identifikovány DRPs (N = 1192), byly kategorizovány dle ATC (anatomicko-terapeutické-chemické) klasifikace. Se vznikem DRPs byly v našem souboru nejčastěji spojené 4 lékové skupiny: antiinfektiva pro systémovou aplikaci (305 DRPs; 25,59 %), krev a krvetvorné orgány (antikoagulancia, antitrombotika) (262 DRPs; 21,0 %), trávicí trakt a metabolismus (200 DRPs; 16,78 %), kardiovaskulární systém (167 DRPs; 14,0 %).

Následující skupiny léčiv dle ATC klasifikace do druhé úrovně byly spojeny s více než 50 % intervencemi (N = 1192; 54,53 %): antitrombotika (N = 152; 12,75 %), antibakteriální léčiva (N = 137; 11,5 %), antivirotika pro systémovou aplikaci (N = 130; 10,90 %), minerální doplňky (N = 82; 6,88 %), léčiva upravující hladinu lipidů (N = 77; 6,46 %), imunosupresiva (N = 72; 6,04 %).

6.1.3.4. Četnost a typ DRPs u vysoce rizikové medikace renálně eliminované

Jak je uvedené v Tabulce 10, nejčastějším problémem v této skupině léčiv bylo nedostatečné dávkování a riziko poddávkování. To se týkalo především léčiv ze skupiny antivirotik určených k systémovému podání (N = 108), nízkomolekulárních heparinů (N = 93) a antiepileptik (N = 8). U beta-blokátorů byl hlavní problém neléčená indikace (N = 13). Pouze jeden případ se týkal antidiabetika metforminu, kde problémem byla neoptimální terapie.

Tabulka 10 Četnost a typ DRPs u vysoce rizikové medikace renálně eliminované

ATC	Počet intervencí	Nejčastější typ DRPs	Počet (%)
N03 Antiepileptika (gabapentin, pregabalin)	8	Účinnost terapie – dávka nízká	2 (25)
C07 Beta-blokátory (atenolol, metoprolol)	13	Účinnost terapie – neléčená indikace	7 (53,8)
B01 Antitrombotika (nízkomolekulární hepariny)	93	Účinnost terapie – dávka nízká	33 (35,48)
A10 Léčiva k terapii diabetu (metformin)	1	Účinnost terapie – neoptimální terapie	1 (100)
J05 Antivirotika pro systémovou aplikaci	108	Účinnost terapie –dávka nízká	54 (50)

6.1.4. Diskuze

Práce ukazuje záchyt DRPs při prospektivním hodnocení medikace KF u hospitalizovaných pacientů na oddělení. Náš předpoklad vycházel z dříve publikovaných prací, ve kterých se DRPs často vyskytovaly u této skupiny pacientů a určité kategorie DRPs byly typické pro pacienty s CKD (42)(43)(63). Pro klasifikaci DRPs byl použit systém PCNE. Nejčastějším problémem byla neléčená indikace (v 27,18 % případů, N = 1192), tzn., chybějící lék, pro který byla indikace. Ke stejnému výsledku dospěla i práce Belaiche et al., který identifikoval tento problém ve 30,0 % případů (64). Vysvětlením může být snaha o minimalizaci medikace během dvou klinických situací a to v čase transplantace a po dobu

probíhající infekce. V naší práci se jako druhý nejčastější DRPs ukázal problém s poddávkováním (v 20,81 % případů, N = 1192). Práce, které se zabývají DRPs u CKD, dospěly ke stejnému výsledku jako naše práce (65)(64). Vysvětlením může být to, že lékaři ve své klinické praxi jsou upozorněni při předepisování vysokých dávek informačním systémem (Automatizovaný Informační Systém Léčivých Přípravků) a na předávkování některými léky ukazuje i aktuální biochemie. Na druhou stranu, poddávkování se těžce identifikuje a zde je místo pro intervenci KF, která přispěje k racionalizaci farmakoterapie.

DRPs se nejčastěji vyskytovaly dle ATC klasifikace u těchto léčiv: u antiinfektiv (305 DRPs) a léčiv ovlivňujících krev a krvetvorné orgány (antikoagulancia, antitrombotika) (262 DRPs). K podobným výsledkům dospěla práce Castelino et al. (42).Většina důvodů k hospitalizaci byly infekce a jejich infekční komplikace. Pacienti po transplantaci ledviny jsou náchylní na infekční komplikace díky užívání imunosupresiv. Pacienti s CKD mají kardiovaskulární komorbidity a tomu i odpovídá spektrum užívaných léčiv. Další příčinou DRPs související s transplantací je neléčená indikace, protože cílem je minimalizovat terapii v čase transplantace a terapii postupně nasazovat dle klinického stavu pacienta a vývoje renálních funkcí (66).

Nízká klinická významnost byla u 96,14 % identifikovaných DRPs, to svědší o dobrém managementu farmakoterapie lékaři. U všech pacientů jsme implementovali vždy specifický monitoring, tzn. opakované kontroly medikace a follow–up na management DRPs. Ve studii Quintana–Bárcena u pacientů s CKD byla DRPs klasifikována nejčastěji jako středně závažná (62). Ale pokud se budeme podrobněji zabývat definicí klinické signifikance, tak zjistíme, že jejich definice klinicky středně významné DRPs odpovídá naší definici nízká významnost „malá úprava a optimalizace terapie, která neovlivní délku hospitalizace“. Jak jsme očekávali pouze 0,25 % DRPs bylo klasifikováno do kategorie vysoké klinické významnosti. Na rozdíl od práce Castelino et al., kde bylo identifikováno 26 % DRPs jako středně až vysoce klinicky významných (42). Příkladem takového lékového problému s vysokou klinickou významností v naší práci bylo přidání meropenemu do terapie u pacienta užívajícího valproát, bez monitoringu koncentrací valproátu. Dalším příkladem bylo chybějící vyšetření hepatitid před podáním rituximabu. Vyšetření hepatitid bylo provedeno až po intervenci farmaceuta.

Plně bylo akceptováno lékaři 93 % intervencí farmaceuta. Míra akceptace v naší práci je v souladu s výsledky jiných prací (42). Důvod pro neakceptaci byla nemožnost sledování dopadu intervence farmaceuta.

V naší studii bylo 0,65 DRPs na pacienta identifikováno. V předešlých studiích byla pozorována incidence vyšší – 1,8 DRPs na pacienta (67). Vysvětlením pro nižší incidenci v naší studii může být to, že se jednak jedná o vysoce specializované pracoviště, které je jednak edukační pracoviště pro lékaře z oboru nefrologie a má zároveň dobře nastavený management farmakoterapie.

Studie je zajímavá v dalším bodě a to v počtu užívaných léčiv v čase vstupní kontroly medikace. Nejvíce pacientů v čase stanovení vstupní kontroly užívalo 0–5 léků a přitom u pacientů s CKD je běžně počet užívaných léků 10–12 (67). Vysvětlením uvedeného rozdílu je, že hlavním důvodem k hospitalizaci byly infekční komplikace. V době infekce je snaha o minimalizaci medikace a je ponechána pouze vitálně důležitá medikace. Na druhou stranu, třetina pacientů (33,46 %) užívala při vstupní kontrole 12 a více léků. Tento výsledek koresponduje s dříve publikovanými studiemi, že nefrologičtí pacienti se řadí k pacientům s bohatou polypragmázií (68). Chronické onemocnění ledvin je spojeno s vysokým kardiovaskulárním rizikem, sekundární hyperparatyreózou, atd., což odpovídá počtu chronicky užívaným lékům. Podobná situace je u pacientů po transplantaci ledviny, kteří v průměru užívají 9 léků denně (69). Nalezli jsme pozitivní korelaci mezi počtem užívaných léků a věkem, negativní korelaci s eGFR. Toto zjištění je v souladu s dříve publikovanými studiemi, ve kterých byla potvrzena stejná korelace (41)(70). V našem souboru se ukázalo, že počet a komplexnost medikace se zvyšuje s progresí CKD a s věkem.

Naše výsledky dokumentují komplexní přístup a kontinuální hodnocení medikace hospitalizovaných pacientů KF. Celkový počet intervencí byl 1192. Průměrný čas na kontrolu medikace u jednoho pacienta byl 25 minut.

Limitací naší práce byla omezená dostupnost dat o pacientovi a jeho medikaci. Na druhou stranu, jde o první práci, která komplexně analyzuje prevalenci a charakter DRPs u pacientů s CKD, ale i léčiva, která se v zachycených DRPs vyskytovala.

6.1.5. Závěr

Naše studie je ojedinělá dlouhou přípravnou fází (leden 2011 až prosinec 2015) než probíhal vlastní sběr dat (leden 2016 až červen 2018). V této přípravné fázi KF byl ve výcviku hodnocení medikace na oddělení kliniky nefrologie, aby revize farmakoterapie probíhala na kvalitní úrovni a KF si osvojil principy práce klinického farmaceuta nutné pro jeho další odbornou činnost. Dále je práce ojedinělá v tom, že se jednalo o kontinuální hodnocení medikace v rozsahu úvazku 0,8 a KF byl pracovní dny přítomen na oddělení. Pro kvalitu poskytované zdravotní péče je lepší proaktivním přístup v předcházení DRPs než retrospektivní sledování. Dle našich znalostí, tento postup v ČR není zcela běžný. Jeden KF prováděl i klasifikaci DRPs, tím se předešlo vzniku chyb při nesprávném zařazení. Práce ukázala na užitečnost revizí farmakoterapie a zapojení KF do multidisciplinárního týmu.

Práce dospěla k těmto závěrům:

- Ve sledovaném souboru (N = 1850 pacientů) bylo identifikováno v průběhu 18 měsíců 1192 DRPs, incidence na pacienta byla 0,65 DRPs.
- V 96,14 % případů DRPs měly nízkou klinickou významnost.
- Nejčastějším DRPs byla neléčená indikace 27,18 % (324 DRPs), na druhém místě nesprávná volba dávky – dávka příliš nízká 20,81 % (248 DRPs).
- Vedoucí příčinou DRPs byl výběr léku 56,80 % (N = 677).
- Dle ATC klasifikace nejčastěji DRPs byla ve skupině antiinfektiv (305 DRPs) a antikoagulancií s antiagregací (262 DRPs).
- Akceptace DRPs lékaři byla v 92,80 % případů.
- U vysoce rizikové medikace (renálně eliminované z více jak 80 %) byli nejčastějšími DRPs poddávkování.

6.2. Projekt 2 – Terapeutický monitoring aminoglykosidů

6.2.1. Cíl

Cílem této prospektivní pilotní studie bylo porovnat účinost, bezpečnost a nákladovou efektivitu terapie aminoglykosidy, pokud je TDM provedené farmaceutem oproti léčbě aminoglykosidy vedené pouze lékařem.

6.2.2. Metodika

6.2.2.1. Místo sběru dat

Příprava podkladů pro klinickou část práce probíhala v nemocnici na lůžkové části Institutu Klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze. Byla zahrnuta celá lůžková část nemocnice, která sčítala 315 lůžek.

6.2.2.2. Kritéria pro zařazení pacientů

Do studie byli zařazeni všichni dospělí, hospitalizovaní pacienti od března 2016 do ledna 2017, kterým byla indikována systémová terapie amikacinem nebo gentamicinem. Délka terapie musela být alespoň 5 dní. Pacienti s nasazenou terapií aminoglykosidy byli identifikování pomocí nemocničního informačního systému. Vyloučeni byli pacienti, kteří měli profylaktickou terapii amikacinem nebo gentamicinem, kratší délku terapie než 5 dní a dialyzovaní pacienti.

Zařazení pacienti byli rozděleni do dvou skupin dle vedení TDM:

- Skupina 1: pacienti, u kterých terapii aminoglykosidy monitoroval farmaceut a TDM prováděl s využitím farmakokinetického programu.
- Skupina 2: pacienti, u kterých terapie aminoglykosidy nebyla monitorována farmaceutem a management léčby (dávkový režim) byl veden výhradně ošetřujícím lékařem.

6.2.2.3. Sběr dat

Z dokumentace pacientů z nemocničního informačního systému byla zaznamenána demografická data (věk, pohlaví, hmotnost, výška, BMI (BMI – Body Mass Index) a klinická data (zdroj infekce, patogen, MIC (MIC – minimální inhibiční koncentrace), zda je pacient diabetik, transplantační status). Biochemická data (jaterní enzymy, sérové elektrolyty – sodík, draslík, magnesium, ASTRUP (vyšetření krevních plynů a vnitřního prostředí, sérový albumin).

Jelikož aminoglykosidy jsou nefrotoxická antibiotika, sledovali jsme i konkomitantní nefrotoxickou farmakoterapii: furosemid, vankomycin, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, sartany, nesteroidní antiflogistika, amfotericin B, cyklosporin, takrolimus, acyklovir, podání rentgent kontrastní látky.

Nefrotoxicitu jsme hodnotili, dle vývoje sérového kreatininu. Vývoj byl v průběhu studie sledován následovně: měřen byl v obou skupinách pacientů první a pátý den terapie a poslední den terapie. U obou skupin byla též zaznamenána vstupní hodnota sérového kreatininu, tedy první hodnota stanovená před hospitalizací, tzn. chronická hodnota sérového kreatininu.

Nefrotoxicita byla definována jako zvýšení sérového kreatininu o 26,4 µmol/l nebo zvýšení o 50–100 % oproti výchozí hodnotě (sérový kreatinin první den terapie aminoglykosidy) (71). Jedná se o definici prvního stupně akutního renálního selhání na základě sérového kreatininu (72).

Chronické renální selhání bylo definováno dle rovnice CKD–EPI jako pokles eGFR pod 1 ml/s (73).

U obou skupin byla zaznamenána célková délka terapie aminoglykosidy.

Výše uvedené parametry byly korelovány s výskytem nefrotoxicity spojené s terapií aminoglykosidy (74).

6.2.2.4. Činnost KF v rámci TDM

Terapeutický monitoring provedený KF v první skupině pacientů zahrnoval doporučení úvodní dávky amikacinu nebo gentamicinu. Úvodní dávka aminoglykosidu byla volena dle klinického stavu a charakteristiky pacienta jako je věk, tělesná hmotnost, aktuální renální

funkce a konkomitantní terapie. Cílem farmakokinetické charakteristiky bylo navrhnout optimální, individuální dávkový režim pro pacienta. V první skupině pacientů KF interpretoval naměřené koncentrace aminoglykosidů za využití farmakokinetického programu. Ve studii byl využit farmakokinetický program konkrétně MwPharm® 4.0 (MEDIWARE, Praha, ČR). Doporučení zahrnovala informaci o dávce, dávkovém intervalu a kdy nabrat další kontrolní koncentrace. Každé doporučení farmaceuta byla konzultována s ošetřujícím lékařem. Všechna doporučení navržená farmaceutem ošetřujícímu lékaři byly zaznamenány do elektronického nemocničního informačního systému a byly součástí zdravotnické dokumentace pacienta.

Ve druhé skupině pacientů neprováděl farmaceut žádné intervence. Terapie byla vedena pouze lékaři, kteří stanovovali dávku a dávkový režim dle své zkušenosti, bez farmakokinetického programu a bez modelace. Druhá skupina sloužila jako porovnávací skupina.

6.2.2.5. Analýza koncentrací aminoglykosidů

V obou skupinách byly měřeny plazmatické koncentrace aminoglykosidů druhý den terapie a pátý den terapie. Dále dle délky terapie 10±2 dny, 15±2 dny, 20±2 dny, 25±2 dny.

Byla měřena první údolní koncentrace těsně před podáním druhé dávky a píková koncentrace 30 minut po podání infuze. Dále údolní a píková koncentrace byla měřena pátý den terapie a dle délky terapie 10±2 dny, 15±2 dny, 20±2 dny, 25±2 dny.

U každého podání byla zaznamenána délka podání infuze.

Pacienti obou skupin byli rozděleni dle eGFR do 4 kategorií (eGFR > 1,5 ml/s; 1,45–1 ml/s; 0,99–0,5 ml/s; < 0,49 ml/s). Pro výpočet eGFR byla použita rovnice CKD–EPI. Do výpočtu byl použit sérový kreatinin první den terapie aminoglykosidem.

Úvodní dávka aminoglykosidu byla volena dle hmotnosti pacienta. Pro gentamicin byla zvolena úvodní dávka 5 mg/kg a pro amikacin 15 mg/kg. Další dávky byly upravovány dle naměřených koncentrací a cíle terapie.

Cílová rozmezí koncentrací aminoglykosidů byly pro všechny kategorie eGFR stejná. Terapeutické rozmezí pro bezpečnost (údolní koncentrace) bylo pod 2 mg/l a pro účinnost (píková koncentrace) nad 10 mg/l pro gentamicin; pod 1 mg/l a nad 20 mg/l pro amikacin.

6.2.2.6. Farmakokinetická analýza

V první skupině pacientů byla provedena farmakokinetická analýza za využití farmakokinetického programu. Do farmakokinetického programu byly zaneseny následující údaje (věk, pohlaví pacienta, hmotnost a výška, aktuální hodnota sérového kreatininu, naměřené sérové koncentrace aminoglykosidů tzn. údolní a píková). Pro své doporučení optimálního dávkového režimu KF využíval nejen práce s farmakokinetickým programem, ale i znalost farmakokinetiky léčiv a klinického stavu pacienta. Klinický farmaceut intenzivně spolupracoval s ošetřujícími lékaři ohledně klinických informací o pacientovi.

V druhé skupině nebyla provedena farmakokinetická analýza farmaceutem. Koncentrace aminoglykosidů byly měřeny a interpretovány lékařem.

6.2.2.7. Farmakoekonomické zhodnocení TDM prováděné farmaceutem

Pro hodnocení farmakoekonomické analýzy TDM provedené farmaceutem jsme zvolili hodnocení typu *cost benefit*. Nejprve bylo provedeno retrospektivní šetření za 4 roky (2013–2016) u všech hospitalizovaných pacientů, kteří byli léčeni aminoglykosidy a TDM u nich nebylo provedené farmaceutem. Pro kalkulaci cost benefit analýzy jsme využili následující výsledky z retrospektivního šetření:

- U 7 pacientů bylo nutné provedení hemodialýzy z důvodu nefrotoxicity aminoglykosidů (průměrně 1,75 pacientů za rok).
- Celkem bylo provedeno 29 dialýz – v průměru 4 dialýzy/ na pacienta.

Cost benefit byl kalkulován jako rozdíl čistých nákladů na provedení dialýzy (nežádoucí následek terapie aminoglykosidy bez monitoringu farmaceutem) a nákladů na úvazek farmaceuta s časovou dotací 0,2. Úvazek pokrývá časovou náročnost nutnou pro vedení TDM farmaceutem. Čisté náklady na jednu dialýzu byly CZK 3.491 (75) a náklady na 0,2 úvazek farmaceuta (75).

6.2.2.8. Statistická analýza dat

Demografická a klinická data, a naměřené koncentrace byly analyzovány deskriptivní statistikou a porovnány v nich byly obě skupiny pacientů. T test byl použit pro kontinuální proměnné. Pro dichotomické proměnné, byl použit Pearson's chi-square test. Rozdíly byly považovány za signifikantní při hladině významnosti $p < 0,05$.

6.2.3. Výsledky

Celkem bylo zařazeno 63 pacientů v časovém období od března 2016 do ledna 2017: v první skupině bylo 52 pacientů a v druhé skupině 11 pacientů. Demografické údaje sledovaných skupin pacientů jsou v Tabulce 11 a jejich klinická charakteristika v Tabulce 12. Klinické a demografické údaje obou skupin pacientů byly srovnatelné. Průměrný věk pacientů v první skupině byl 61 let a v druhé skupině 65 let. V obou skupinách bylo zastoupeno více mužů než žen (v první skupině 79 % a v druhé skupině 73 %). V obou skupinách byl stejný výskyt diabetiků (46 % diabetiků v první skupině a 45 % v druhé skupině). Pacientů po transplantaci bylo 21 % v první skupině a v druhé skupině 9 %. Výskyt chronického renálního selhání byl v obou skupinách stejný (33 % v první skupině a 36 % v druhé skupině. Tabulka 13 ukazuje výsledky, které mohou být ovlivněny přístupem k TDM, tzn., zda TDM vede KF nebo lékař. Nebyl statisticky signifikantní rozdíl ve výsledcích, které mohou být ovlivněny způsobem vedení TDM jako je sérový kreatinin pátý den (v první skupině 102,4 ± 56 μmol/l a v druhé skupině 128,8 ± 86 μmol/l) a poslední den terapie (v první skupině 109,8 ± 62 μmol/l a v druhé skupině 122,1 ± 87 μmol/l). V obou skupinách nedošlo ke zvýšení sérového kreatininu oproti sérovému kreatininu první den terapie jako projev nefrotoxicity aminoglykosidů. Délka terapie v obou skupinách byla v průměru 10 dní. Počet naměřených koncentrací byl vyšší v druhé skupině (6,36 ± 4) oproti první skupině (4,73 ± 4), ikdyž rozdíl není statisticky signifikantní. Expozice dalšími potenciálně nefrotoxickými léčivy byla v obou skupinách srovnatelná (35 % v první skupině a v druhé skupině 45 %). Údolní koncentrace bylo dosaženo v 76 % a v 63 % případů v první skupině, respektive v druhé skupině. Píkové koncentrace bylo dosaženo v 63 % případů v první skupině a v 54 % případů v druhé skupině.

Tato aktivita KF zabránila během pilotního projektu v průměru 8 dialýzám za rok u dvou pacientů (4 dialýzy na pacienta). Pokud vycházíme z předpokladu, že každý rok je exponovaný stejný počet pacientů, kde TDM nebude provedeno farmaceutem. Můžeme následovně spočítat cost benefit: jako rozdíl ceny za 8 dialýz (CZK 27.928/rok) a nákladů na 0,2 úvazek farmaceuta za rok (CZK 80.000/rok). Výsledek je negativní (-CZK 52.072). Náklady na farmaceuta jsou vyšší než čisté náklady na dialýzu.

Tabulka 11 Demografická data skupin pacientů s terapií aminoglykosidy

Charakteristika	Skupin 1 (52 pacientů)	SD	Skupina 2 (11 pacientů)	SD	p-value for *t*-test
Věk (roky)	61	11	65,3	9	0,284
Hmotnost (kg)	84,6	23	83,6	12	0,892
Výška (cm)	172,1	13	177,5	9	0,201
BMI (kg/m^2)	30,1	19	26,5	3	0,545
Albumin (g/l)	29,8	5	26,5	9	0,648
Vstupní sérový kreatinin (µmol/l) před hospitalizací	90	34	83	203	0,442

Tabulka 12 Klinická data skupin pacientů s terapií aminoglykosidy

Parametr (počet pacientů)	Skupina 1 (52 pacientů)	Skupina 2 (11 pacientů)	p-value pro Chi-square test
Gentamicin	28 (54 %)	8 (73 %)	0,250
Pohlaví (muži)	41 (79 %)	8 (73 %)	0,657
Nefrotoxická komedikace*	18 (35 %)	5 (45 %)	0,498
Chronické renální selhání**	17 (33 %)	4 (36 %)	0,814
Jaterní selhání***	3 (6 %)	1 (9 %)	0,681
Diabetes mellitus	24 (46 %)	5 (45 %)	0,966
Elektrolytová dysbalance****	0	0	----
Stav po transplantaci	11 (21 %)	1 (9 %)	0,355
Acidóza metabolická	0	0	----

Legenda:

*Takrolimus, vankomycin, furosemid, inhibitor angiotenzin konvertujícho enzyme – konkrétní potenciálně nefrotoxická léčiva v našem souboru pacientů

**Chronické renální selhání bylo definované jako eGFR pod 1 ml/s

***Jaterní selhání bylo definované jako vzestup jaterních enzymů o 3-násobek nad limit

****Elektrolytová dysbalance byla definována jako nerovnováha – sodíku, draslíku, hořčíku

Tabulka 13 Výsledky ovlivněné způsobem vedení TDM

Parameter	Skupina 1 (52 pacientů)	SD	Skupina 2 (11 pacientů)	SD	p-values
Sérový kreatinin první den terapie (µmol/l)	103,7	54	156,6	145	0,308
Sérový kreatinin 5. den terapie (µmol/l)	102,4	56	128,8	86	0,271
Sérový kreatinin poslední den terapie (µmol/l)	109,8	62	122,1	87	0,605
Délka terapie	10,5	6	10,2	5	0,885
Počet naměřených koncentrací	4,73	4	6,36	4	0,185
Počet koncentrací dosáhujících požadované údolní koncentrace (%)*	76		63		0,516
Počet koncentrací dosahujících požadované píkové koncentrace (%)*	70		54		0,566

Legenda: * nejedná se o průměr

6.2.4. Diskuze

Terapeutický monitoring léčiv reprezentuje specifickou odbornou aktivitu KF. Součástí TDM je návrh úvodní dávky na základě individuálních charakteristik pacienta (věk, hmotnost, renální funkce, konkomitantní terapie) a klinického stavu. Primárním cílem TDM je dosáhnout terapeutických koncentrací a přispět k bezpečné terapii, minimalizovat rizika. Tato aktivita KF snižuje náklady spojené s případnou terapií nefrotoxicity (46).

Naše pilotní studie vycházela z předpokladu dříve publikovaných prací, z jejich výsledků bylo zřejmé, že TDM vede k lepšímu dosahování cíle terapie, snižuje délku hospitalizace a incidenci akutního renálního selhání s nutností dialýzy (59) (67), a je nákladově efektivní (76). V naší studii byl společně porovnáván amikacin a gentamicin zdůvodu stejné strategie při TDM. Terapeutický monitoring vedl farmaceut u 83 % pacientů (první skupina pacientů), kteří byli indikováni k systémové terapii aminoglykosidů. Pouze u 17 % (druhá skupina pacientů) pacientů měření koncentrací a rozhodnutí o dávce provedl lékař.

V počtu naměřených koncentrací nebyl mezi skupinami statisticky signifikantní rozdíl ($p = 0{,}566$), ikdyž byl o jednu třetinu větší počet naměřených koncentrací v druhé skupině. Větší počet odběrů může zvyšovat náklady na laboratorní vyšetření, ikdyž v naší práci to prokázané nebylo. Ke stejnému výsledku dospěla práce Chanas et al., kde nebyl prokázán rozdíl v počtu naměřených koncentrací podle toho, kdo vede TDM (77).

Studie je ojedinělá v porovnání dosahování cíle bezpečnostního a účinnostního dle přístupu k TDM, tzn., zda TDM bylo provedené lékařem nebo KF. V první skupině bylo dosaženo v 76 % případů cílové údolní koncentrace a v 70 % případů cílové píkové koncentrace. V druhé skupině v 63 % případů bylo dosaženo cílové údolní koncentrace a v 54 % cílové píkové koncentrace. I když výsledky nejsou statisticky signifikantní, naše porovnání mezi dvěma skupinami ukazuje jasný trend k lepšímu dosahování cílů terapie v první skupině pacientů. Dříve publikované práce dokumentovaly vyšší prevalenci poddávkování, pokud TDM vedl lékař. Naše práce je konzistentní s výsledky studií, kde dosahování píku bylo pouze u 25–60 % pacientů, pokud TDM vedl lékař (78)(79). Anderson et al. (80) a Arroyo et al. (81) dospěli k závěru, kde ve 40 % případů při vedení TDM lékařem, nebylo dosaženo cílových koncentrací a bylo nutné provést změnu dávkování. V Tabulce 14 a 15 je shrnuto dosahování cílů terapie v jednotlivých kategorií eGFR v první a druhé skupině pacientů. Více pacientů dosáhlo obou koncentrací (údolní a píkové) s klesající renální funkcí ve skupině, kde TDM provedl farmaceut (první skupina). Naše studie ukázala, že farmaceut provedením TDM může předejít akutnímu renálnímu selhání jako následek nefrotoxicity aminoglykosidů u dvou pacientů. Kdybychom teoreticky počítali náklady na prodloužení hospitalizace v důsledku akutního renálního selhání, můžeme dospět k těmto závěrům. Jeden den hospitalizace na IKEM stojí na standardním lůžku 3.614 Kč. Průměrná délka hospitalizace pro akutní renální selhání je 9 dní (údaj z Ústavu zdravotnické statistiky a informatiky, 2015). Náklady na léčbu u dvou pacientů s akutním renálním selhání jsou

65.052 Kč. Náklady na 0,2 úvazku farmaceuta na rok jsou 80.000 Kč za rok. Výsledek cost benefit analýzy je (-14.948 Kč/rok). I když výsledek cost benefit analýzy je negativní. Ke stejnému závěru dospěla i práce Pinilla et al., kde také nebyl prokázaný pozitivní výsledek cost benefit analýzy, tzn. náklady na farmaceuta x na dialýzu (82). I přesto farmaceut přispívá k redukci rizika komplikací následkem nevhodně vedené terapie aminoglykosidy. Prokázané je, že pokud není prováděné TDM dochází k prodloužení hospitalizace, zvyšuje se incidence akutního renálního selhání a nákladů na terapii (83)(84). Byť z výsledku cost-benefit analýzy vyplývá, že sledovaná intervence (TDM prováděný farmaceutem) přináší v rámci strohého finančního vyjádření „jen“ další náklady, je nutné připomenout, že se jedná především o pacienta a jeho kvalitu života. Z tohoto důvodu by bylo mnohem přínosnější provést analýzu typu cost-utility, ze které by bylo mnohem lépe patrné, jak na celou problematiku nahlíží nejenom plátce, ale především pacient, neboť lze důvodně předpokládat, že intervence typu hemodialýza může negativně ovlivnit jeho kvalitu života a to především za situace, kdy nefrotoxické nežádoucí účinky mají na daného pacienta dlouhodobě negativní vliv ve smyslu trvalého poškození nebo zhoršení funkce ledvin.

V naší studii byl velice nízký výskyt incidence (10–25 %) akutního renálního selhání oproti publikovaným předešlým pracem (85). Možným vysvětlením může být to, že IKEM je vysoce specializované centrum, kde jsou lékaři edukování k TDM a mají zkušenosti s vedením TDM.

Hlavní limitací našeho souboru pacientů je jeho velikost, proto jsme i nedospěli k statisticky signifikantním rozdílům mezi skupinami.

Tabulka 14 Dosahování (%) cílových koncentrací v první skupině pacientů dle eGFR

eGFR (ml/s)	Počet pacientů (%)	Dosažení pouze údolní koncentrace (%)	Dosažení pouze píkové koncentrace (%)	Dosažení obou koncentrací píkové a údolní (%)
> 1,5	18 (35)	11	6	67
1,49 – 1,0	14 (27)	14	7	71
0,99 – 0,5	16 (31)	13	13	50
< 0,49	4 (7)	25	-	50

Tabulka 15 Dosahování (%) cílových koncentrací ve druhé skupině pacientů dle eGFR

eGFR (ml/s)	Počet pacientů (%)	Dosažení pouze údolní koncentrace (%)	Dosažení obou koncentrací píkové a údolní (%)
> 1,5	3 (27.2)	33	67
1,49 – 1,0	4 (36.4)	-	50
0,99 – 0,5	2 (18.2)	-	50
< 0,49	2 (18.2)	50	-

6.2.5. Závěr

Klinický farmaceut disponuje rozsáhlými znalostmi farmakologie a společně se zkušenostmi s TDM a pomocí farmakokinetického programu může eliminovat problémy týkající se chybného dávkování léčiv, včetně aminoglykosidů. Naše výsledky ukazují, že TDM provedené farmaceutem za pomocí farmakokinetického programu je bezpečné, tzn., během pilotního projektu nedošlo k akutnímu renálnímu selhání s následkem dialýzy u žádného pacienta. Dospěli jsme k závěru, že cíle účinnostního a bezpečnostního bylo lépe dosaženo v první skupině pacientů oproti druhé skupině pacientů, ikdyž rozdíly nejsou statisticky signifikantní. V první skupině bylo dosaženo v 76 % případů cílové údolní koncentrace a v 70 % případů píkové koncentrace. V druhé skupině v 63 % případů bylo dosaženo cílové údolní koncentrace a v 54 % cílové píkové koncentrace. S klesající renální funkcí se obtížněji

dosahuje zmíněných cílů terapie. V první skupině pacientů bylo u většího procenta pacientů dosaženo těchto požadavků.

Výsledek cost benefit analýzy je negativní, tzn., náklady na úvazek farmaceuta převyšují náklady spojené s terapií komplikací vzniklé při léčbě aminoglykosidy. Na druhou stranu nesmíme zapomínat na kvalitu života pacientů, která zde není vyčíslena.

6.3. Projekt 3 – Výpočet nasycovací dávky vankomycinu u pacientů léčených intermitentní hemodialýzou

6.3.1. Cíl

U pacientů léčených intermitentí hemodialýzou je infrekventí dávkování vankomycinu. Pro dosažení efektivních koncentrací je zásadní podat adekvátní nasycovací dávku (86). Velikost nasycovací dávky je určena distribučním objemem. Cílem studie bylo zjistit, které parametry ovlivňují vztah koncentrace (mg/l)/podaná dávka (mg/kg) a navrhnout vzorec pro výpočet adekvátní úvodní dávky na základě těchto parametrů, aby bylo dosaženo cílových koncentrací vankomycinu u hemodialyzovaných pacientů po podání nasycovací dávky.

6.3.2. Úvod

Pacienti s dialýzou mají zvýšené riziko onemocnění a komplikací způsobených infekcemi. Roční míra úmrtnosti u dialyzovaných pacientů v důsledku sepse je 100–300krát vyšší než u běžné populace (87). U pacientů s intermitentní hemodialýzou k léčbě infekcí grampozitivních mikroorganismů, jako je *Staphylococcus epidermidis* a *Staphylococcus aureus*, je často používán vankomycin. Z farmakokineticko-farmakodynamického hlediska je účinnost vankomycinu závislá na čase, přesněji řečeno na expozici. Závisí na ploše pod křivkou sérové koncentrace (AUC) ve vztahu k MIC za 24 hodin (88). Za optimální se považuje poměr AUC/MIC ≥ 400 za 24 hodin. Jejím prediktorem není absolutní koncentrace dosažená po podání, ale spíše poměr velikosti plochy pod křivkou koncentrace v závislosti na čase vůči MIC vyvolávajícího patogena. Adekvátní AUC/MIC jsou důležité pro prevenci selekce rezistentních kmenů a pro zvýšení účinnosti (88). Za cílovou hodnotu je považován index AUC/MIC ≥ 400. Pro optimální orientaci pro výpočet optimální počáteční dávky jsou použity populační farmakokinetické modelys následnou optimalizací expozice vankomycinu pomocí Bayesovského monitorování léčiv (89).

Vankomycin je eliminován hlavně ledvinami. Renální clearanace představuje 80–90 % clearance celkové (plazmatické) (88). Pro praxi je důležité, že těsně koreluje s hodnotou clearance endogenního kreatininu. Extrarenální clearance se přisuzuje konjugaci na neúčinné produkty v játrech (53). U dialyzovaných pacientů je renální clearance sníženam cca na 10 %. Biologický poločas eliminace se prodlužuje až ke 200 hodinám při anurii.

Biologický poločas při normální renální funkci je 6 hodin. Při clearance kreatininu pod 10 ml/min je to 147 hodin (90). Další farmakokinetický parametr, který je změněn při hemodialýze je distribuční objem. Vankomycin má distribuční objem u pacientů s normální renální funkcí ledvin v rozsahu 0,4 – 1,0 l/kg. Při renálním selhání se zvyšuje na 1,0 – 1,4 l/kg (90)(91).

Značné množství hemodialyzovaných pacientů má zachovalou reziduální renální funkci, což má vliv na clearance převážně renálně eliminovaného antibiotika vankomycinu. Celkovou clearance vankomycinudále ovlivňuje krevní a dialyzační průtok, typ membrány a vlastnosti dialýzy.Hemodialyzační membrány jsou klasifikovány jako low nebo high–fluxové. Liší se ve složení, velikosti účinné plochy, permeabilitě a v účinnosti, s níž odstraňují ureu a vysokomolekulární látky. Low–fluxové membrány mají menší póry a nižší ultrafiltrační koeficient oproti high–fluxovým membránám (92). Eliminace vankomycinu při low–fluxové membráně je 8–38 % a při high–fluxové je 13–49 % (93). Clearance vankomycinu během dialýzy se pohybuje v rozmezí 9–130 ml/min dle parametrů eliminační metody (94). Dávkování vankomycinu je ovlivněno nejen parametry eliminační metody a reziduální diurézou, ale také časovým rozložením dávek (během dialýzy nebo po jejím ukončení, mezi dialýzami). Proto dosahování cílových koncentrací (15–25 mg/l) je obtížné u hemo-dialyzovaných pacientů pro vysokou interindividuální ale i intraindividuální farmako-kinetickou variabilitu (53). Pro dosažení cílových koncentrací v co nejkratším čase je zcela zásadní podání správné nasycovací dávky (95). Farmakokinetické údaje pro podání úvodní dávky vankomycinu u intermitentně dialyzovaných pacientů chybí. Pro nedostatek těchto údajů bylo cílem naší studie vyvinout vzorec pro výpočet ideální úvodní dávky vankomycinu na základě zjištěných závislostí (86).

6.3.3. Metodika

Byla provedena retrospektivní analýza naměřené plazmatické koncentrace vankomycinu po podání první dávky vankomycinu a koncentrace před provedením hemodialýzy v průběhu 24 měsíců (leden 2017 až prosinec 2017) u pacientů léčených intravenózně podávaným vankomycinem.

6.3.3.1. Místo sběru dat

Tato observační a retrospektivní studie byla realizovaná napracovišti IKEM a nefrologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

6.3.3.2. Kritéria pro zařazení pacientů

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti, kteří dostávali intravenózní vankomycin a byli minimálně 2 měsíce v pravidelném hemodialyzačním programu z důvodu chronického terminálního selhání ledvin a kterým byla změřena koncentrace vankomycinu po podání první dávky a před provedením hemodialýzy. Vylučovacími kritérii byla nemožnost zjištění doby odběru koncentrace, nekompletní demografické a klinické údaje o pacientovi, podání dávky vankomycinu, nezměřená koncentrace vankomycinu před hemodialýzou, použití jiné eliminační metody než hemodialýzy a akutní renální selhání.

6.3.3.3. Pacientská data

V obou nemocnicích byly získány následující charakteristiky pacientů z dokumentace: věk, hmotnost, výška, pohlaví, zbytková diuréza za 24 hodin, délka terapie vankomycinem, klinická indikace pro vankomycin. Indikace pro hemodialýzu a délka zařazení do pravidelného hemodialyzačního programu. Byly zaznamenány dávky vankomycinu (první dávka) a naměřené koncentrace (koncentrace před hemodialýzou po první dávce vankomycinu). Dále byl zaznamenán čas mezi podáním první dávky a změřením koncentrace.

6.3.3.4. Stanovení koncentrací vankomycinu

Koncentrace vankomycinu byly stanoveny v plazmě za použití imunoanalytické technologie (Abbot Architect C8000).

6.3.3.5. Statistická analýza dat

Statistické zpracování dat bylo provedeno GraphPad Prism (Graft software, La Jolla, CA, USA). Vliv antropometrických a dalších parametrů na vztah mezi podanou dávkou a změřenou koncentrací byl studován pomocí lineární regrese. Statistická signifikance byla

akceptována při $p \leq 0,05$. Pro zjištění vlivu pohlaví a rozdílů mezi klinikami byl použit Studentův t-test.

6.3.4. Výsledky

Během sledovaného období jednoho roku (leden 2017 až prosinec 2017) bylo do studie zařazeno celkem 44 pacientů. Z pracoviště IKEM 23 pacientů (skupina 1) a z Všeobecné fakultní nemocnice (skupina 2) 21 pacientů. Charakteristiky pacientů jsou shrnuty v Tabulce 16. V obou skupinách byli více zastoupeni muži než (16 mužů ve skupině 1 a 15 mužů v druhé skupině. Dle BMI (median) byli pacienti v obou skupinách v pásmu nadváhy (BMI 27 kg/m^2 ve skupině 1 a 30 kg/m^2) (tělesná hmotnost počítána na suchou hmotnost). Medián zbytkové diurézy byl u pacientů 500 ml/24 hodin. V obou skupinách bylo 50 % anurických pacientů. Medián délky na dialýze před podáním vankomycinu byl v první skupině 23 měsíců a ve druhé skupině 21 měsíců. Nejčastější indikací pro dialýzu u pacientů s terminálním selhání ledvin byla diabetická nefropatie (45 % pacientů) a na druhém místě hypertenzní nefropatie (40 % pacientů) v obou skupinách. Indikací pro zahájení terapie vankomycinem v obou skupinách byly stafylokokové infekce: infekční endokarditida (ve 13 % případů), osteomyelitida (ve 3 % případů), stafylokokové sepse (ve 48 % případů), katetrové infekce (v 17 % případů) a ostatní infekce (v 19 % případů). Mezi skupinami nebyly nalezeny statisticky signifikantní rozdíly v demografických charakteristikách.

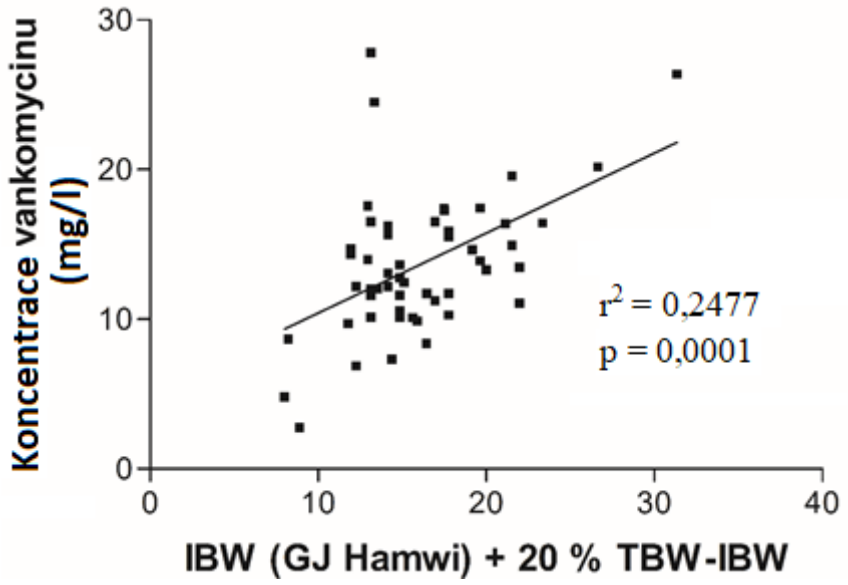
Tabulka 16 Charakteristiky hemodialyzovaných pacientů léčených vankomycinem

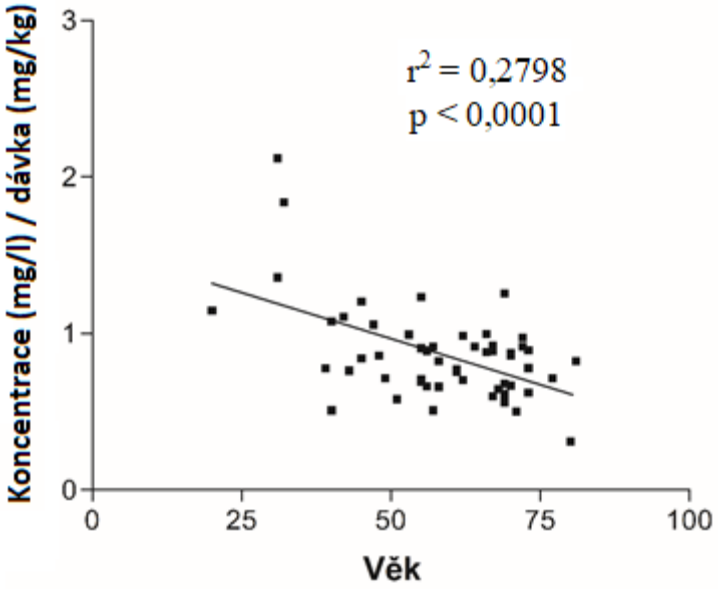
Charakteristika	Skupina 1 (N = 23)/ median (IQR)	Skupina 2 (N = 21)/ median (IQR)	t-test/ chisquare w Yates' corr.)*
Věk (roky)	56 (31;81)	64 (39;78)	p = 0,93
Pohlaví muži /ženy	16/7	15/6	p = 0,71*
Hmotnost (kg)	78 (69;95)	83 (73;94)	p = 0,98
Body mass index (kg/m²)	27 (23;32)	30 (24;32)	p = 0,66
Délka na dialýze před podáním vankomycinu (měsíce)	23 (11;30)	21 (12;30)	p = 0,99
Reziduální diuréza (ml/24 hod)	510 (0;2000)	500 (0;1700)	p = 0,40
Časový rozestup (hod) mezi podanou dávkou vankomycinu a naměřenou plazmatickou koncentrací	20 (9;48)	24 (12;48)	p = 0,40

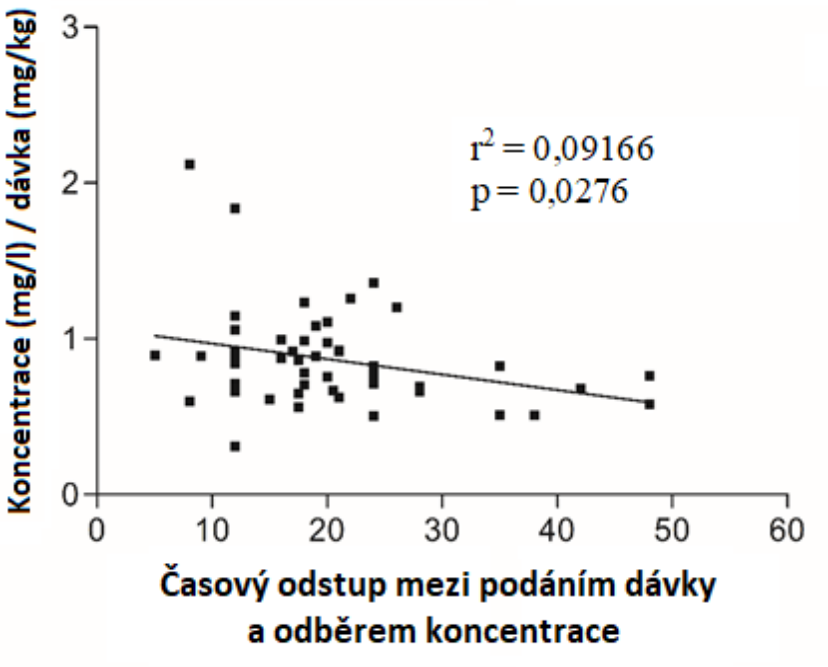
Legenda: Skupina 1 – pacienti z IKEM; Skupina 2 – pacienti ze Všeobecné fakultní nemocnice; Hmotnost – suchá hmotnost

Vztah mezi podanou dávkou (mg/kg) vankomycinu a naměřenou koncentrací (mg/l) byl v naší studii ovlivněn hmotností, věkem a časem mezi podáním dávky a změřením koncentrace (výsledky Studentova t-testu). Vztah není ovlivněn pohlavím a reziduální diurézou. Obrázek 11 popisuje vztah mezi koncentrací vankomycinu a parametry, které ovliňují dosažení cílových koncentrací po podání úvodní dávky. Vztah mezi podanou dávkou a první změřenou koncentrací vankomycinu byl v naší práci nejlépe odhadnut podle distribučního objemu vypočítaného na základě ideální tělesné hmotnosti (IBW – Ideal Body Weight). Koncentrace po podání první dávky byly v převážné většině

případů nabrány do 24 hodin (v 92 % případů v obou skupinách). Ve skupině 1 byl medián 20 hodin a ve skupině 2 byl medián 24 hodin.



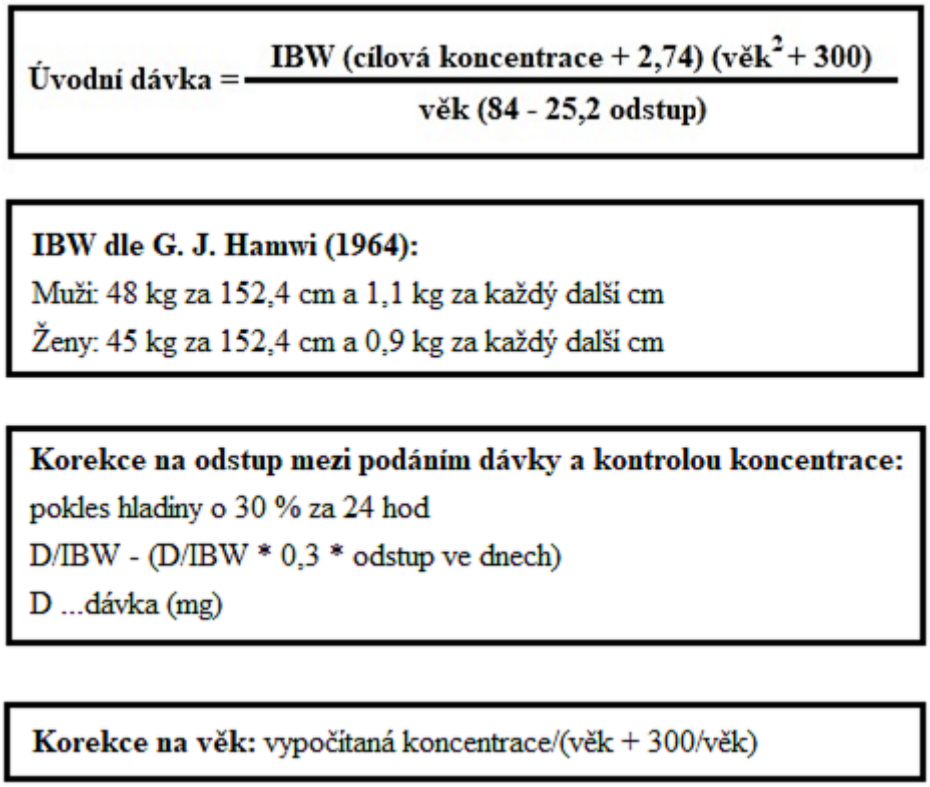




Obrázek 11 Parametry ovlivňující koncentraci vankomycinu

IBW – Ideal Body Weight (ideální tělesná hmotnost) (96); TBW – Total Body Weight (aktuální tělesná hmotnost)

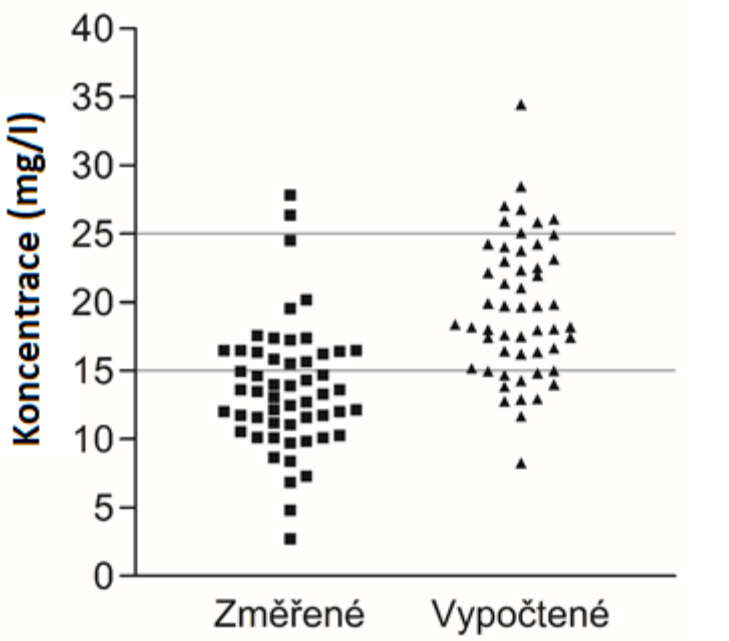
Na základě zjištěných závislostí byl odvozen vzorec pro výpočet ideální úvodní dávky vankomycinu u intermitentně hemodialyzovaných pacientů. Bližší popis uvádíme na Obrázku 12.



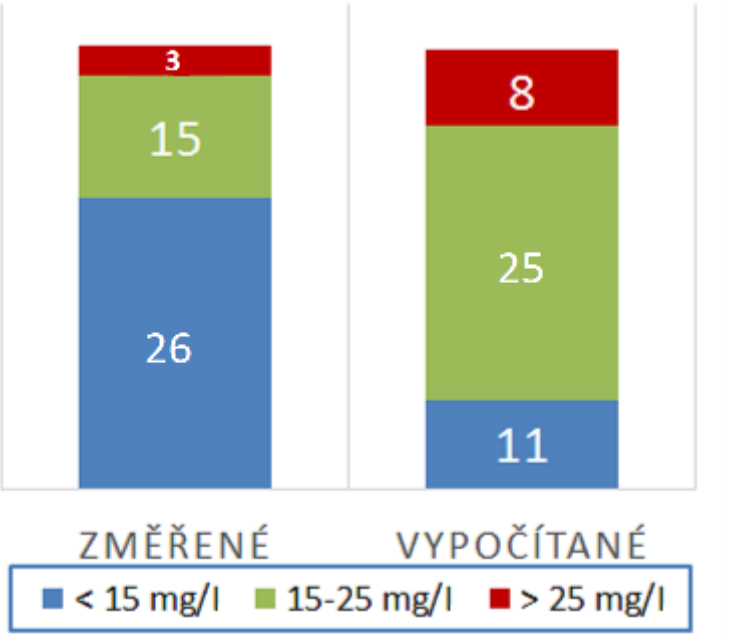
Obrázek 12 Vzorec pro výpočet úvodní dávky vankomycinu u dialyzovaných pacientů

IBW – Ideal body weight (ideální tělesná hmotnost) (96)

Na Obrázku 13 je znázorněné dosahování cílových plazmatických koncentrací vankomycinu (15–25 mg/l) na základě individuálně predikované sérové koncentrace vankomycinu pomocí odvozeného vzorce versus skutečné naměřené koncentrace vankomycinu. Jak je patrné z Obrázku 13 při použití odvozeného vzorce se zvýší počet pacientů, kteří po podání úvodní dávky budou v pásmu cílových koncentrací (15–25 mg/l) a sníží se počet subterapeutických koncentrací. Na Obrázku 14 je znázorněno, že 56 % pacientů mělo subterapeutické koncentrace po podání nasycovací dávky. Pouze 34 % pacientů dosáhlo terapeutických koncentrací. Z obou skupin 80 % pacientů mělo úvodní dávku vankomycinu 1000 mg.



Obrázek 13 Naměřené koncentrace vankomycinu versus vypočtené dle vzorce



Obrázek 14 Úvodní dávky a změřené dosažené koncentrace porovnané s vypočtenými

6.3.5. Diskuze

Infekce u dialyzovaných pacientů jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí (97). Vankomycin je klíčové antibiotikum u této skupiny pacientů na terapii G pozitivními patogeny. Vankomycin má úzké terapeutické okno, proto je vhodný terapeutický monitoring

k dosažení účinné i bezpečné terapie. U dialyzovaných pacientů hrozí větší riziko ze selhání terapie z poddávkování než nefrotoxicity z předávkování (98). Poddávkování je spojené s rizikem selhání terapie a s rozvojem rezistence (53). V naší studii mělo 56 % pacientů subterapeutické koncentrace po podání úvodní dávky vankomycinu ke stejnému výsledku dospěly i práce Vandecasteele et al. a Brown et al. (86)(99).

Pro klinickou praxi máme omezené informace o dávkování vankomycinu u intermitentně hemodialyzovaných pacientů (100). Limitací studií, které se zabývaly dávkování vankomycinu u dialyzovaných pacientů je malý počet zařazených pacientů nebo nevhodná cílová rozmezí koncentrací (10-15 μmol/l) (53). Při cílových koncentrací (10-15 μmol/l) nebyl splněn požadavek na účinnou terapii AUC/MIC ≥ 400 za 24 hodin. Úvodní dávky 15-20 mg/kg jsou doporučovány pro většinu pacientů s normální renální funkcí. A pro pacienty v sepsi jsou doporučeny úvodní dávky 25-30 mg/kg (101). Současná doporučení neobsahují informace o úvodních dávkách pro hemodialyzované pacienty (54). Individuální úvodní dávky jsou nadřazené k fixním dávkám pro dosažení cílových koncentrací 15-25 mg/l (102). V dosavadních studiích byly použity různé strategie pro dávkování vankomycinu u hemodialyzovaných pacientů pro zajištění cílových koncentrací (95). Proto cílem naší studie bylo odvodit vzorec, pomocí kterého bychom dosahovali cílových koncentrací po podání úvodní dávky před provedením hemodialýzy. Studie se zabývala vztahem mezi koncentrací vankomycinu a následujícími parametry (hmotností pacienta, věkem, časovým rozestupem mezi podáním dávky a odběrem koncentrace, pohlavím, reziduální diurézou). Ve studii Brown et al. byla také nalezena závislost mezi naměřenou koncentrací vankomycinu před hemodialýzou a věkem pacienta, aktuální tělesnou hmotností a časem podání a odběrem koncentrace (99). Studie Brown et al. nenabízí vysvětlení, proč je závislost mezi věkem a naměřenou první koncentrací před hemodialýzou. Ani v jiných pracech nenacházíme vysvětlení pro tuto závislost (103). Hypotéza naší práce se opírá o vztah mezi věkem a distribučním objemem, protože velikost úvodní dávky určuje distribuční objem. Ve studii Brown et al. byla nalezena závislost mezi aktuální tělesnou hmotností a naměřenou koncentrací (99). V naší studii tato závislost byla popsána s ideální tělesnou hmotností pacienta, ne s aktuální tělesnou hmotností nebo adjustovanou tělesnou hmotností. Vysvětlení může být, že v naší studii byli pacienti převážně s nadváhou narozdíl od práce Brown et al. a pacienti s nadváhou (stanovované na suchou tělesnou hmotnost) mají ve většině případů pokud se jedná o dialyzované pacienty více tuku než vody. Vankomycin

je hydrofilní antibiotikum, které se nedistribuuje do tuku a proto se distribuční objem od určitého BMI již nezvyšuje. V práci Nekidy et al. byl časový rozestup mezi dávkou a naměřenou koncentrací identifikovaný jako nezávislý prediktor koncentrace vankomycinu (95).

Odběr koncentrace od času podání byl v rozmezí (9-48 hodin) stejně jako v práci Matzke et al. (104). Median zahájení hemodialýzy od času podání vankomycinu byl 24 hodin v obou skupinách pacientů.

6.3.6. Závěr

Při výpočtu úvodní dávky na počátku terapie vankomycinem je třeba přihlížet především ke hmotnosti pacienta (resp. IBW) a jeho věku. Kontrolní změřenou hodnotu ovlivňuje i doba náběru koncentraceod podání vankomycinu.Odvozený způsob výpočtu je třeba prospektivně validovat.

7. Celkový závěr

Předkládaná práce podává ucelený přehled lékových problémů, se kterými se můžeme setkat v každodenní praxi u hospitalizovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin. V první části byla provedena analýza farmakoterapie u hospitalizovaných pacientů na oddělení kliniky nefrologie. Z výsledků vyplývá:

- U 1850 pacientů bylo identifikováno 1192 DRPs, incidence na pacienta byla 0,65 DRPs.
- Nejčastějším lékovým problémem zachyceným v našem souboru pacientů byla neléčená indikace. Tvořila 27,18 % případů (324 DRPs) z celkového počtu zaznamenaných lékových problémů. Druhou nejpočetnější skupinou problémů byla nesprávná volba dávky – dávka příliš nízká, která tvořila 20,81 % případů (248 DRPs).
- Vedoucí příčinou DRPs byl výběr léku 56,80 % (677).
- Dle ATC klasifikace nejčastěji DRPs byly ve skupině antiinfektiv (305 DRPs) a antikoagulancií s antiagregací (262 DRPs).
- Téměř většina identifikovaných DRPs 96,14 % byla zařazena do kategorie s nízkou klinickou významností.
- Akceptace DRPs lékaři byla v 92,80 % případů.
- U vysoce rizikové medikace (renálně eliminované z více jak 80 %) byl identifikován jako nejčastější lékový problém poddávkování.

Na základě prezentovaných výsledků jsme dospěly k těmto závěrům:

- Klinický farmaceut dokáže identifikovat DRPs v běžné denní praxi na oddělení u hospitalizovaných pacientů.
- Klinický farmaceut má svoji úlohu v multidisciplinárních týmech ve zdravotnických zařízeních.
- Identifikací DRPs a následným doporučením na změnu přispívá k racionalizaci farmakoterapie.

V druhé části práce jsme se zaměřili na terapeutický monitoring léčiv s úzkým terapeutickým indexem jako jsou aminoglykosidy a vankomycinu. U těchto léčiv je obecně vysoké riziko DRPs ve smyslu chybného dávkování. Z výsledků vyplývá:

- Bezpečnostní cíl (údolní koncentrace aminoglykosidů) byl častěji dosahován, pokud byl součástí týmu farmaceut a prováděl TDM.
- Při tomto postupu byl rovněž častěji dosahován i účinnostní cíl (píková koncentrace aminoglykosidů).
- S klesající eGFR se obtížněji dosahuje cílů terapie (bezpečnostního a účinnostního). Tyto cíle byly lépe splněny při monitoringu aminoglykosidů farmaceutem.
- Pro dosažení účinnostní cíle (údolní koncentrace vankomycinu) u hemodialyzovaných pacientů bylo zcela zásadní podávat adekvátní úvodní nasycovací dávky.
- Vztah úvodní dávka a první naměřená koncentrace vankomycinu před hemodialýzou závisel na věku pacienta, hmotnosti a časovým rozestupem mezi podanou dávkou a naměřenou koncentrací.

Na základě prezentovaných výsledků jsme dospěli k těmto závěrům:

- Klinický farmaceut je odborník, který může vykonávat terapeutický monitoring léčiv za využití farmakokinetického programu.
- Farmaceut terapeutickým monitoringem aminoglykosidů zvyšuje bezpečnost terapie pacientů a minimalizuje náklady spojené s následnou léčbou akutního renálního selhání jako následek nefrotoxicity
- Při výpočtu úvodní dávky vankomycinu u intermitentně hemodialyzovaných pacientů je třeba přihlížet především k hmotnosti pacienta a to konkrétně k ideální tělesné hmotnosti pacienta a věku pacienta. Kontrolní změřenou koncentraci vankomycinu ovlivňuje i doba náběru koncentrace.

8. Seznam publikovaných vědeckých a odborných prací

8.1. Práce v časopisech s IF

1. Dvořáčková E, Rychlíčková J, Pávek P, Hojný Michal, Vlček J. Analysis and management of drug related problems on a nephrology ward from a pharmacist´s point of view. Die Pharmazie. 2019; in press: *IF v době přijetí k publikaci 0,82*
2. Dvořáčková E, Pávek P, Kováčová B, Rychlíčková J, Suchopár O, Hojný M, Tebbens JD, Vlček J. Is computer-assisted aminoglycoside dosing managed by a pharmacist a safety tool of pharmacotherapy?. Acta Pharmaceutica; under review: *IF 1,42*

8.2. Práce v časopisech ze Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR

1. Dvořáčková E, Novotný M. Vliv diabetické nefropatie na farmakokinetiku léčiv. Prakt. Lékáren. 2018; 14(4): 175-178.

ISSN: 1801-2434

2. Dvořáčková E. Léčba echinokokózy. Remedia 2012; 22:94-96.

ISSN: 0862-8947

8.3. Ostatní

1. Dvořáčková E. Péče o pacienty s clostridiovou infekcí. Florence 2016. 1-2. 19-20.

2. Dvořáčková E. Průřez novými perorálními antidiabetiky. Florence 2015. 3. 19-20.

8.4. Abstrakta

1. Dvořáčková E, Stará D, Vlček J. NOAC by renal failure patients. In Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae: *in press*. 6. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové 2016.
2. Dvořáčková E, Stará D, Vlček J.Analysis of drug related problems by patients with kidney disease.In Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae: *in press*.

5. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové 2015.

3. Dvořáčková E, Stará D, Hojný M, Vlček J.Comparison of drug dosing recommendations for antimicrobial drugs based on kidney function estimating equations in obese patients, *in press*. 4. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové 2014.
4. Dvořáčková E.Therapeutic drug monitoring of carvedilol and influence of human cytochrome P450 2D6 on polymorphisms of carvedilol therapy in patients with cirrhosis. In Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae: *in press*. 3. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové 2013.
5. Dvořáčková E.Analysis of drug related problems on a ward from a pharmacist´s point of view: *in press*. 2. postgraduální vědecká konference Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové 2012.

8.5. Postery

1. Dvořáčková E, Hartinger J, Viklický O, Hojný M, Dávkování vankomycinu u dialyzovaných pacientů, II. kongres Společnosti pro orgánové transplantace ČLS JEP. 4-7. 4. 2018

2. Dvořáčková, Novotný, Hojný, Bezpečnost DOACs u pacientů s chronickým renálním onemocněním, 36. Český nefrologický kongres, Praha. 4-6. 6. 2016

3. Dvořáčková E, Stará D, Hojný M, Slatinská J, Vlček J. Comparison of glomerular filtration rate calculation approaches for the dosing of renally excreted drugs in obese and non-obese patients after kidney transplatnation. Therapeutic drug monitoring, Praha. 28-30. 8. 2014

4. Dvořáčková E, Stará D, Hojný M, Vlček J. Použití rovnic Cockcrofta-Gaulta a MDRD u obézních pacientů k úpravě dávek léčiv, XV. Symposium klinické farmacie René Macha. 29-30.11. 2013

5. Dvořáčková E, Tlučhořová D, Hojný M, Dusilová – Sulková S. Recidivující infekce močových cest u pacientů po transplantaci ledviny, XIII. Symposium klinické farmacie René Macha. 25-26.11. 2011

8.6. Vybraná ústní sdělení

1. Dvořáčková E, Správné načasování eliminačních metod a podání imunosuprese,
2. Postgraduální symposium SOT. Kroměříž. 23-25.5.2019

2. Dvořáčková E, Rychlíčková J, Hemodynamické změny (kritický stav, chronické, stabilní stavy) a vliv na farmakokinetiku léčiv, V. Brněnský den Klinické farmacie. 14.2.2019

3. Dvořáčková E, Postavení B-blokátorů u dialyzovaných pacientů, ČOSKF Workshop 24.1.2019

4. Dvořáčková E, Novotný M, Roháľ T, Terapie hypertenze u dialyzovaného pacienta, 7. Kongres ČOSKF, 12-13.10.2018

5. Dvořáčková E, Dávkování antibiotik u obézních a morbidně obézních pacientů, XXII. Pracovní den klinické farmacie, 1.6.2018

6. Dvořáčková E, Novotný M, Profylaxe při podávání cyklofosfamidu, alemtuzumabu, rituximabu, II. kongres Společnosti pro orgánové transplantace ČLS JEP, 4-7.4.2018

7. Dvořáčková E, Hanzal V, Viklický O, První zkušenosti s podáváním LCP-takrolimu de novo po transplantaci ledvinného štěpu, II. kongres Společnosti pro orgánové transplantace ČLS JEP, 4-7.4.2018

8. Dvořáčková E, Novotný M, Dávkování léčiv u CAPD pacienta, Workshop ČOSKF, 19.1.2018

9. Dvořáčková E, Novotný M, CAPD-Linezolid, 7. kongres Klinické farmacie ČOSKF, 5.10.2017

10. Dvořáčková E, Pořádání nefrologického minima pro farmaceuty ve spolupráci s ČLnK, včetně prezentací Použití OTC u pacientů s chronickým renálním onemocněním, Dávkování léčiv u pacientů s chronickým renálním onemocněním, 12.9.2017

11. Dvořáčková E, Hojný M, Chrapková K, Co se děje v postanalytické fázi, Kutná Hora, Vitatox konference o terapeutickém monitorování léčiv. 11.5. 2017

12. Dvořáčková E, Úprava dávek perorálních antidiabetik dle renální funkce, Pracovní den sekce nemocničních lékáren. 26.5. 2015

13. Dvořáčková E, Maláková J, Šafka V, Karvedilol ve studiích, XLII. Májové hepatologické dny. Karlovy Vary. 28-30.5. 2014

14. Dvořáčková E, Stará D, Hojný M, Farmaceutická péče o pacienta po transplantaci ledviny. XVI. Konference mladých lékárníků, 16-17.5.2014

8.7. Další odborné aktivity

1. Dvořáčková E, Workshop, Praktický nácvik monitoringu antibiotik formou kazuistik, IKEM, 11.4.2019.

2. Dvořáčková E, Workshop, Terapeutický monitoring aminoglykosidů u pacientů se sníženou renální funkcí, ČOSKF, 12.10.2018

3. Dvořáčková E, Workshop II., Terapeutický monitoring léčiv, IKEM, 24.10.2017

4. Dvořáčková E, Nefrologické minimum pro farmaceuty, IKEM a ČLnK, 16.9 2017

5. Dvořáčková E, Workshop „ Terapeutický monitoring vybraných lékových skupin“, IKEM, 3.11.2016

6. Dvořáčková E, Vachej J. Workshop terapeutický monitoring léčiv, XVII. Symposium klinické farmacie René Macha, 20-21.11.2015

9. Seznam použitých zkratek

Zkratka	Význam zkratky
ACEI	Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ACR	Albumin to Creatinine Ratio (poměr exkrece albuminu a kreatininu)
ADEs	Adverse Drug Events (nežádoucí jevy související s léky)
ADRs	Adverse Drug Reactions (nežádoucí účinky léčiv)
AER	Exkrece albuminu
ATC	Anatomicko-terapeutické-chemické skupiny
AUC	Area Under the Curve (plocha pod křivkou)
BMI	Body Mass Index
CG	Rovnice Cockrofta a Gaulta
CKD	Chronic Kidney Disease (chronické onemocnění ledvin)
CKD–EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DRPs	Drug Related Problems (lékové problémy)
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (odhadovaná glomerulární filtrace)
ESRD	End Stage Renal Disease (konečné stadium renálního onemocnění)
GF	Glomerulární filtrace
GFR	Glomerular Filtration Rate
IBW	Ideal body weight (ideální tělesná hmotnost)
IKEM	Institut Klinické a Experimentální Medicíny
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KF	Klinický farmaceut
MDRD	Rovnice Modification of Diet in Renal Disease
MIC	Minimální inhibiční koncentrace
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe Foundation
RAAS	Renin Angiotenzin Aldosteron System
SPC	Souhrn údajů o přípravku
TBW	Total Body Weight (celková tělesná hmotnost)
TDM	Therapeutic Drug Monitoring (terapeutické monitorování léčiv)
VDR	Aktivátor receptoru pro vitamin D

10. Seznam tabulek a obrázků

10.1. Seznam obrázků

Obrázek 1 Rovnice CKD–EPI (10) 19

Obrázek 2 Rovnice MDRD (10) 20

Obrázek 3 Rovnice CG (10) 20

Obrázek 4 Prognóza CKD podle kategorií GF a albuminurie (10) 22

Obrázek 5 Schéma jednotlivých kroků v procesu TDM 34

Obrázek 6 PCNE V6.2 klasifikace lékových problémů (49) 40

Obrázek 7 Strukturovaný záznam DRPs dle PCNE do nemocničního informačního systému 41

Obrázek 8 Schéma postupu kontinuální práce KF při systematickém hodnocení medikace 42

Obrázek 9 Schéma záznamů KF do nemocničního informačního systému 44

Obrázek 10 Typ a četnost (%) DRPs (N = 1192) 48

Obrázek 11 Parametry ovlivňující koncentraci vankomycinu 70

Obrázek 12 Vzorec pro výpočet úvodní dávky vankomycinu u dialyzovaných pacientů 71

Obrázek 13 Naměřené koncentrace vankomycinu versus vypočtené dle vzorce 72

Obrázek 14 Úvodní dávky a změřené dosažené koncentrace porovnané s vypočtenými 72

10.2. Seznam tabulek

Tabulka 1 Členění DRPs dle příčiny (7) 14

Tabulka 2 Kategorie GFR u chronického onemocnění ledvin (8) 18

Tabulka 3 Kategorie albuminurie u chronického onemocnění ledvin (8) 18

Tabulka 4 Porovnání jednotlivých rovnic k výpočtu eGFR (12) 21

Tabulka 5 Úroveň klinické významnosti identifikovaných DRPs (50) 41

Tabulka 6 Demografické údaje analyzovaného souboru pacientů 45

Tabulka 7 Charakteristika souboru pacientů dle eGFR v čase přijetí k hospitalizaci 46

Tabulka 8 Charakteristika souboru pacientů dle počtu užívaných léků 46

Tabulka 9 Příklady DRPs se střední klinickou významností 47

Tabulka 10 Četnost a typ DRPs u vysoce rizikové medikace renálně eliminované 49

Tabulka 11 Demografická data skupin pacientů s terapií aminoglykosidy 58

Tabulka 12 Klinická data skupin pacientů s terapií aminoglykosidy 58

Tabulka 13 Výsledky ovlivněné způsobem vedení TDM 59

Tabulka 14 Dosahování (%) cílových koncentrací v první skupině pacientů dle eGFR 62

Tabulka 15 Dosahování (%) cílových koncentrací ve druhé skupině pacientů dle eGFR 62

Tabulka 16 Charakteristiky hemodialyzovaných pacientů léčených vankomycinem 68

11. Seznam použité literatury

1. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. Nat Rev Dis Primer. 2017 Nov 23;3:17088.

2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. N Engl J Med [Internet]. 2004 Sep 23 [cited 2019 Jun 10];351(13):1296–305. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa041031

3. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical Pharmacists and Inpatient Medical Care: A Systematic Review. Arch Intern Med [Internet]. 2006 May 8 [cited 2019 Jun 10];166(9):955. Available from: http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.166.9.955

4. Viktil KK, Blix HS. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. Basic Clin Pharmacol Toxicol [Internet]. 2008 Mar [cited 2019 Jun 10];102(3):275–80. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1742-7843.2007.00206.x

5. van den Bemt PM, Egberts TC, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Drug-related problems in hospitalised patients. Drug Saf. 2000 Apr;22(4):321–33.

6. van Mil JWF, Westerlund LOT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. Ann Pharmacother. 2004 May;38(5):859–67.

7. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. Int J Clin Pharm. 2018 Oct;40(5):1199–208.

8. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011 Jul;80(1):17–28.

9. Predialýza. 1st ed. Czech Republic: Maxdorf; 2013. 298 p. (267113; vol. 2013).

10. Teplan Vladimír, Zima Tomáš, Tesař Vladimír, et al. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetření glomerulární filtrace, Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP. 2014.

11. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD, et al. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. Am J Med. 2016 Feb;129(2):153-162.e7.

12. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2010 Apr;55(4):622–7.

13. Tesař Vladimír, Viklický Ondřej, et al. Klinická nefrologie. 2nd ed. Grada Publishing, a.s.; 2015. 525 p.

14. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2014 May;63(5):713–35.

15. Omae K, Ogawa T, Nitta K. Therapeutic advantage of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with proteinuric chronic kidney disease. Heart Vessels. 2010 May;25(3):203–8.

16. Mahfoud F, Böhm M, Bongarth CM, Bosch R, Schmieder RE, Schunkert H, et al. [Comments on the guidelines (2018) of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) on the management of arterial hypertension]. Internist. 2019 Apr;60(4):424–30.

17. Pecoits-Filho R, Fliser D, Tu C, Zee J, Bieber B, Wong MMY, et al. Prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. J Clin Hypertens Greenwich Conn. 2019 Jun 6;

18. Malhotra R, Katz R, Weiner DE, Levey AS, Cheung AK, Bostom A, et al. Blood Pressure, CKD Progression, and Kidney Allograft Failure in Kidney Transplant Recipients: A Secondary Analysis of the FAVORIT Trial. Am J Hypertens. 2019 Jun 8;

19. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Ix JH, Pecoits-Filho R, et al. Blood pressure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2019 May;95(5):1027–36.

20. Tong L, Adler S. Glycemic control of type 2 diabetes mellitus across stages of renal impairment: information for primary care providers. Postgrad Med. 2018 May;130(4):381–93.

21. Schlackow I, Kent S, Herrington W, Emberson J, Haynes R, Reith C, et al. Cost-effectiveness of lipid lowering with statins and ezetimibe in chronic kidney disease. Kidney Int. 2019 Mar 12;

22. Bloomgarden Z. The kidney and cardiovascular outcome trials. J Diabetes. 2018 Feb;10(2):88–9.

23. Pelikánová Tereza, Viklický Ondřej, Rychlík Ivan, et al. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin. Česká diabetologická společnost ČLS JEP, Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP; 2017.

24. Lee EY, Hwang S, Lee YH, Lee SH, Lee YM, Kang HP, et al. Association between Metformin Use and Risk of Lactic Acidosis or Elevated Lactate Concentration in Type 2 Diabetes. Yonsei Med J. 2017 Mar;58(2):312–8.

25. Ahmad I, Zelnick LR, Batacchi Z, Robinson N, Dighe A, Manski-Nankervis J-AE, et al. Hypoglycemia in People with Type 2 Diabetes and CKD. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 2019 Jun 7;14(6):844–53.

26. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Postgrad Med. 2019 Jan;131(1):31–42.

27. Raphael KL. Metabolic Acidosis and Subclinical Metabolic Acidosis in CKD. J Am Soc Nephrol JASN. 2018 Feb;29(2):376–82.

28. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2017;70(6):737–51.

29. Burton JO, Goldsmith DJ, Ruddock N, Shroff R, Wan M. Renal association commentary on the KDIGO (2017) clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD-MBD. BMC Nephrol. 2018 20;19(1):240.

30. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2018 Jun 22 [cited 2019 Jun 18];CJN.00340118. Available from: http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.00340118

31. Rama M, Viswanathan G, Acharya LD, Attur RP, Reddy PN, Raghavan SV. Assessment of Drug-Drug Interactions among Renal Failure Patients of Nephrology Ward in a South Indian Tertiary Care Hospital. Indian J Pharm Sci. 2012 Jan;74(1): 63–8.

32. Javadi S-S, Mahjub R, Taher A, Mohammadi Y, Mehrpooya M. Correlation between measured and calculated free phenytoin serum concentration in neurointensive care patients with hypoalbuminemia. Clin Pharmacol Adv Appl. 2018;10:183–90.

33. Dreisbach AW, Lertora JJL. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008 Aug;4(8):1065–74.

34. Yeung CK, Shen DD, Thummel KE, Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. Kidney Int [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Jun 18];85(3):522–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815562339

35. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt K-U, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Jun 18];80(11):1122–37. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815549843

36. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem. 1992 Oct;38(10):1933–53.

37. Palacio-Lacambra M-E, Comas-Reixach I, Blanco-Grau A, Suñé-Negre J-M, Segarra-Medrano A, Montoro-Ronsano J-B. Comparison of the Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI equations for estimating ganciclovir clearance. Br J Clin Pharmacol. 2018 Sep;84(9):2120–8.

38. Szummer K, Evans M, Carrero JJ, Alehagen U, Dahlström U, Benson L, et al. Comparison of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, the Modification of Diet in Renal Disease study and the Cockcroft-Gault equation in patients with heart failure. Open Heart. 2017;4(2):e000568.

39. Kumar BV, Mohan T. Retrospective Comparison of Estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and Cockcroft-Gault with 24 Hour Urine Creatinine Clearance. J Clin Diagn Res JCDR. 2017 May;11(5):BC09-BC12.

40. Crass RL, Pai MP. Estimating Renal Function in Drug Development: Time to Take the Fork in the Road. J Clin Pharmacol. 2019 Feb;59(2):159–67.

41. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. J Nephrol. 2012 Oct;25(5):782–8.

42. Castelino RL, Sathvik BS, Parthasarathi G, Gurudev KC, Shetty MS, Narahari MG. Prevalence of medication-related problems among patients with renal compromise in an Indian hospital. J Clin Pharm Ther. 2011 Aug;36(4):481–7.

43. Lee PH, Fan PYW, Kee TYS. Medication therapy management by pharmacists in a kidney transplant ambulatory clinic. Proc Singap Healthc [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 Jun 18];25(2):117–21. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2010105816630026

44. Wiegel J, Olyaei A. The role of the pharmacist in the management of kidney transplant recipients. Indian J Urol [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 18];32(3):192. Available from: http://www.indianjurol.com/text.asp?2016/32/3/192/185108

45. Al Raiisi F, Stewart D, Fernandez-Llimos F, Salgado TM, Mohamed MF, Cunningham S. Clinical pharmacy practice in the care of Chronic Kidney Disease patients: a systematic review. Int J Clin Pharm [Internet]. 2019 Jun [cited 2019 Jun 18];41(3):630–66. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11096-019-00816-4

46. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, Bertino AS. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. Pharmacotherapy. 2001 Apr;21(4):443–51.

47. Liang X, Fan Y, Yang M, Zhang J, Wu J, Yu J, et al. A Prospective Multicenter Clinical Observational Study on Vancomycin Efficiency and Safety With Therapeutic

Drug Monitoring. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2018 Nov 13;67(suppl_2):S249–55.

48. Lerner SA, Schmitt BA, Seligsohn R, Matz GJ. Comparative study of ototoxicity and nephrotoxicity in patients randomly assigned to treatment with amikacin or gentamicin. Am J Med. 1986 Jun 30;80(6B):98–104.

49. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. Kidney Int. 2011 Jan;79(1):33–45.

50. Humes HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. Kidney Int. 1988 Apr;33(4):900–11.

51. Wieske L, van Hest RM, Witteveen E, Verhamme C, Schultz MJ, van Schaik IN, et al. Is gentamicin affecting the neuromuscular system of critically ill patients? Intensive Care Med. 2015 Apr;41(4):727–8.

52. Barberan J, Mensa J, Artero A, Epelde F, Rodriguez JC, Ruiz-Morales J, et al. Factors associated with development of nephrotoxicity in patients treated with vancomycin versus daptomycin for severe Gram-positive infections: A practice-based study. Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter. 2019 Feb;32(1):22–30.

53. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. Kidney Int. 2010 May;77(9):760–4.

54. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy. 2009 Nov;29(11):1275–9.

55. Tabah A, De Waele J, Lipman J, Zahar JR, Cotta MO, Barton G, et al. The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. J Antimicrob Chemother. 2015 Sep;70(9):2671–7.

56. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. Adv Drug Deliv Rev. 2014 Nov 20;77:50–7.

57. Classification for Drug related problems V6.2, Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. 2003.

58. Alderman CP. A prospective analysis of clinical pharmacy interventions on an acute psychiatric inpatient unit. J Clin Pharm Ther. 1997 Feb;22(1):27–31.

59. Analysis of pharmacists' recommendations to address drug-related problems in chronic kidney disease patients as a basis to develop therapeutic drug monitoring form in an Indonesian hospital. J Appl Pharm Sci [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 21]; Available from: http://www.japsonline.com/abstract.php?article_id=2555

60. Gallagher J, Byrne S, Woods N, Lynch D, McCarthy S. Cost-outcome description of clinical pharmacist interventions in a university teaching hospital. BMC Health Serv Res. 2014 Apr 17;14:177.

61. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. Eur J Clin Pharmacol. 2004 Nov;60(9):651–8.

62. Quintana-Bárcena P, Lord A, Lizotte A, Berbiche D, Lalonde L. Prevalence and Management of Drug-Related Problems in Chronic Kidney Disease Patients by Severity Level: A Subanalysis of a Cluster Randomized Controlled Trial in Community Pharmacies. J Manag Care Spec Pharm. 2018 Feb;24(2):173–81.

63. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. BMC Nephrol. 2011 Jul 22;12:35.

64. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. J Nephrol. 2012 Oct;25(5):782–8.

65. Quintana-Bárcena P, Lord A, Lizotte A, Berbiche D, Lalonde L. Prevalence and Management of Drug-Related Problems in Chronic Kidney Disease Patients by Severity Level: A Subanalysis of a Cluster Randomized Controlled Trial in Community Pharmacies. J Manag Care Spec Pharm. 2018 Feb;24(2):173–81.

66. American Pharmacists Association, American Society of Health-System Pharmacists, Steeb D, Webster L. Improving care transitions: optimizing medication reconciliation. J Am Pharm Assoc JAPhA. 2012 Aug;52(4):e43-52.

67. Holm H, Bjerke K, Holst L, Mathiesen L. Use of renal risk drugs in patients with renal impairment. Int J Clin Pharm. 2015 Dec;37(6):1136–42.

68. Lima LF, Martins BCC, Oliveira FRP de, Cavalcante RM de A, Magalhães VP, Firmino PYM, et al. Pharmaceutical orientation at hospital discharge of transplant patients: strategy for patient safety. Einstein Sao Paulo Braz. 2016 Sep;14(3):359–65.

69. Flamme-Obry F, Belaiche S, Hazzan M, Ramdan N, Noël C, Odou P, et al. [Clinical pharmacist and medication reconciliation in kidney transplantation]. Nephrol Ther. 2018 Apr;14(2):91–8.

70. Gheewala PA, Peterson GM, Curtain CM, Nishtala PS, Hannan PJ, Castelino RL. Impact of the pharmacist medication review services on drug-related problems and potentially inappropriate prescribing of renally cleared medications in residents of aged care facilities. Drugs Aging. 2014 Nov;31(11):825–35.

71. Kahlmeter G, Dahlager JI. Aminoglycoside toxicity - a review of clinical studies published between 1975 and 1982. J Antimicrob Chemother. 1984 Jan;13 Suppl A: 9–22.

72. Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, de Carvalho MS, Cunha ALB, Dantas JGA de O, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva. 2013 Dec;25(4):290–6.

73. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011 Jul;80(1):17–28.

74. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. Intern Med J. 2011 Jun;41(6):441–9.

75. Ústav zdravotnické statistiky a informatiky. 2015.

76. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA, Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Ther Drug Monit. 2005 Feb;27(1):10–7.

77. Chanas T, Hockman R, Rice T, Cox-Hall H, Mallow-Corbett S, Alexander BT. Clinical and Procedural Evaluation of a Pharmacy Pharmacokinetic Consult Service. J Pharm Pract. 2019 Feb 6;897190019826484.

78. Franson TR, Quebbeman EJ, Whipple J, Thomson R, Bubrick J, Rosenberger SL, et al. Prospective comparison of traditional and pharmacokinetic aminoglycoside dosing methods. Crit Care Med. 1988 Sep;16(9):840–3.

79. Sveska KJ, Roffe BD, Solomon DK, Hoffmann RP. Outcome of patients treated by an aminoglycoside pharmacokinetic dosing service. Am J Hosp Pharm. 1985 Nov;42(11):2472–8.

80. Anderson AC, Hodges GR, Barnes WG. Determination of serum gentamicin sulfate levels: ordering patterns and use as a guide to therapy. Arch Intern Med. 1976 Jul;136(7):785–7.

81. Arroyo JC, Milligan WL, Davis J, Mitchell D. Impact of aminoglycoside serum assays on clinical decisions and renal toxicity. South Med J. 1986 Mar;79(3):272–6.

82. Pinilla J, Shafran S, Conly J. A utilization and cost-benefit analysis of an aminoglycoside kinetics monitoring service. Clin Investig Med Med Clin Exp. 1992 Feb;15(1):8–17.

83. Bond CAC, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2005 Aug 1;62(15):1596–605.

84. Nesbit TW, Shermock KM, Bobek MB, Capozzi DL, Flores PA, Leonard MC, et al. Implementation and pharmacoeconomic analysis of a clinical staff pharmacist practice model. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2001 May 1;58(9):784–90.

85. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. J Pharm Pract. 2014 Dec;27(6):573–7.

86. Vandecasteele SJ, De Bacquer D, De Vriese AS. Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15-20 microg/mL in persons undergoing hemodialysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011 Jul 15;53(2):124–9.

87. Sansot C, Kalbacher E, Lemoine S, Bourguignon L, Fauvel J-P, Ducher M. A Bayesian Model to Describe Factors Influencing Trough Levels of Vancomycin in Hemodialysis Patients. Nephron. 2015;131(2):131–7.

88. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. Clin Pharmacokinet. 1995 Feb;28(2):143–60.

89. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. Adv Drug Deliv Rev. 2014 Nov 20;77:50–7.

90. Shimamoto Y, Fukuda T, Tominari S, Fukumoto K, Ueno K, Dong M, et al. Decreased vancomycin clearance in patients with congestive heart failure. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Mar;69(3):449–57.

91. Hale CM, Seabury RW, Steele JM, Darko W, Miller CD. Are Vancomycin Trough Concentrations of 15 to 20 mg/L Associated With Increased Attainment of an AUC/MIC ≥ 400 in Patients With Presumed MRSA Infection? J Pharm Pract [Internet]. 2017 Jun [cited 2019 Jul 14];30(3):329–35. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190016642692

92. Oshvandi K, Kavyannejad R, Borzuo SR, Gholyaf M. High-flux and low-flux membranes: efficacy in hemodialysis. Nurs Midwifery Stud. 2014 Sep;3(3):e21764.

93. Petejova N, Martinek A, Zahalkova J, Duricova J, Brozmanova H, Urbanek K, et al. Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov. 2012 Dec;156(4):342–7.

94. Launay-Vacher V, Izzedine H, Mercadal L, Deray G. Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients. Crit Care Lond Engl. 2002 Aug;6(4):313–6.

95. El Nekidy WS, El-Masri MM, Umstead GS, Dehoorne-Smith M. Predicting Maintenance Doses of Vancomycin for Hospitalized Patients Undergoing Hemodialysis. Can J Hosp Pharm. 2016 Oct;69(5):341–7.

96. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the “ideal” body weight equations. Ann Pharmacother. 2000 Sep;34(9):1066–9.

97. Pallotta KE, Manley HJ. Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: a literature review. Semin Dial. 2008 Feb;21(1):63–70.

98. Tenover FC, Moellering RC. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2007 May 1;44(9):1208–15.

99. Brown M, Polisetty R, Gracely EJ, Cuhaci B, Schlecht HP. Weight-based loading of vancomycin in patients on hemodialysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011 Jul 15;53(2):164–6.

100. Kullar R, Leonard SN, Davis SL, Delgado G, Pogue JM, Wahby KA, et al. Validation of the effectiveness of a vancomycin nomogram in achieving target trough concentrations of 15-20 mg/L suggested by the vancomycin consensus guidelines. Pharmacotherapy. 2011 May;31(5):441–8.

101. Wang JT, Fang CT, Chen YC, Chang SC. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. J Antimicrob Chemother. 2001 Feb;47(2):246.

102. Foote EF, Dreitlein WB, Steward CA, Kapoian T, Walker JA, Sherman RA. Pharmacokinetics of vancomycin when administered during high flux hemodialysis. Clin Nephrol. 1998 Jul;50(1):51–5.

103. Cutler NR, Narang PK, Lesko LJ, Ninos M, Power M. Vancomycin disposition: the importance of age. Clin Pharmacol Ther. 1984 Dec;36(6):803–10.

104. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother. 1984 Apr;25(4):433–7.