

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie



**Analýza úprav dávkování léčiv u pacientů
s chronickým onemocněním ledvin**

Analysis of drug dosage adjustments in patients
with chronic kidney disease

Diplomová práce

Jana Procházková

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedoucí diplomové práce: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Konzultant: PharmDr. Zuzana Očovská

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením 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.

V Hradci Králové

Dne

Podpis

Poděkování

Velmi ráda bych poděkovala prof. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. a PharmDr. Zuzaně Očovské za odborný dohled, podnětné připomínky, trpělivost, čas a cenné rady při vypracování této diplomové práce. Děkuji také své rodině a přátelům, kteří mě během celého studia podporovali.

Abstrakt

Kandidát: Jana Procházková¹

Školitel: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.¹

Konzultant: PharmDr. Zuzana Očovská¹

Název diplomové práce: Analýza úprav dávkování léčiv u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

¹Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

Některá léčiva vylučovaná ledvinami nebo spojená se zvýšeným rizikem nežádoucích lékových událostí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) vyžadují úpravu dávkování, užívání s opatrností nebo jsou kontraindikovaná. Řada studií ale prokazuje, že v mnoha případech není vhodná úprava dávkování provedena. Naším cílem bylo analyzovat vhodnost dávkování léčiv a kontraindikovaná léčiva u pacientů s CKD přijatých do nemocnice v Hradci Králové prostřednictvím Kliniky urgentní medicíny.

Tato studie je observační průřezová studie a je substudií předchozí studie, která zkoumala souvislost mezi lékovými problémy a neplánovanými hospitalizacemi pacientů ve Fakultní nemocnici Hradec Králové v roce 2018. Data pro studii byla získána z elektronických zdravotních záznamů. Vhodnost užívání a dávkování léčiv byla analyzována u pacientů s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace (eGFR) mezi 15 a 60 ml/min/1,73 m² na základě srovnání se souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

Celkem byla zkontrolována léková anamnéza 375 pacientů s CKD ve stádiu G3a–G4. 220 pacientů (59 %) mělo alespoň jedno léčivo vyžadující úpravu dávkování kvůli snížené funkci ledvin a 112 pacientů (30 %) užívalo minimálně jedno léčivo s nevhodným dávkováním. Kontraindikovaná léčiva byla identifikována u 49 pacientů (13 %). Pacienti dohromady užívali 3007 léčiv, z nichž 367 vyžadovalo úpravu dávkování. 134 léčiv bylo předepsáno v nevhodných dávkách a bylo identifikováno 69 kontraindikovaných léčiv.

Nejčastější léčiva vyžadující úpravu dávkování byla léčiva působící na kardiovaskulární systém, metformin a léčiva působící na centrální nervovou soustavu. Nejčastějšími léčivy s nevhodným dávkováním byly perindopril, fenofibrát, metformin, ramipril a spironolakton. Nejčastější kontraindikovaná léčiva byly nízkodávková kyselina acetylsalicylová, hydrochlorothiazid a rosuvastatin.

Vhodnost dávkování léčiv byla hodnocena pouze na základě souladu s SmPC. Volba dávkování by ale měla být ovlivněna i dalšími faktory, jako jsou: cíle a strategie léčby, terapeutický index, lékové interakce, míra extrarenální eliminace léčiva nebo možnost monitorování dosahování cílů a rizik farmakoterapie.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, úprava dávkování, průřezová studie

Tato studie byla podpořena Univerzitou Karlovou (Projekt SVV 260 665).

Abstract

Candidate: Jana Procházková¹

Supervisor: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.¹

Consultant: PharmDr. Zuzana Očovská¹

Title of the master thesis: Analysis of drug dosage adjustments in patients with chronic kidney disease

¹Department Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Several medications excreted by the kidneys or associated with an increased risk for adverse drug events in patient with chronic kidney disease (CKD) require dosage adjustment, cautious use or avoidance. However, a number of studies show that appropriate dosage adjustment is not provided in many cases. Our objective was to analyze appropriateness of drug dosages and contraindicated medications in patients with CKD admitted to the hospital in Hradec Králové via the department of emergency medicine.

This study is an observational cross-sectional study and represents a sub-study of the previous study that examined drug-relatedness of unplanned hospital admissions to University Hospital Hradec Králové in 2018. The data were obtained from electronic medical records. The appropriateness of drug use and drug dosages was analyzed in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) between 15 and 60 mL/min/1.73 m² based on comparison with the Summary of Product Characteristics (SmPC).

The medication history of 375 patients with CKD in stages G3a–G4 has been checked. 220 patients (59 %) had at least one medication requiring dosage adjustment due to decreased renal function and 112 patients (30 %) used at least one medication with an inappropriate dosage. Contraindicated medications were identified in 49 patients (13 %). Patients used a total of 3007 medications, of which 367 medications required dosage adjustment. 134 drugs were prescribed in inappropriate dosages and 69 contraindicated drugs were identified.

The most frequent medications requiring dosage adjustment were cardiovascular medications, metformin and medications acting on the central nervous system. The most frequently inappropriately dosed medications were perindopril, fenofibrate, metformin, ramipril and spironolactone. The most frequent contraindicated medications were low-dose acetylsalicylic acid, hydrochlorothiazide and rosuvastatin.

The appropriateness of drug dosing was assessed only on the basis of agreement with the SmPC. However, the choice of dosages should be also influenced by other factors such as: goals and the strategy of the treatment, therapeutic index, drug interactions, rate of extrarenal elimination of the drug or the possibility of monitoring goals and risks of pharmacotherapy.

Key words: chronic kidney disease, dose adjustment, cross-sectional study

The study was supported by Charles University (Project SVV 260 665).

Obsah

SEZNAM ZKRATEK	8
1 ÚVOD	9
2 CÍL.....	10
2.1 Cíl teoretické části	10
2.2 Cíl praktické části	10
3 TEORETICKÁ ČÁST	11
3.1 Systematika teoretické části a metodika řešerše	11
3.2 Chronické onemocnění ledvin	11
3.3 Farmakokinetické změny při poškozené funkci ledvin	12
3.3.1 Absorpce	12
3.3.2 Distribuce	12
3.3.3 Metabolismus	13
3.3.4 Exkrece	14
3.4 Farmakodynamické změny a rizika farmakoterapie u pacientů s CKD	15
3.4.1 Zvýšené riziko hyperkalémie	15
3.4.2 Zvýšené riziko hypoglykémie	16
3.4.3 Zvýšené riziko krvácení a tromboembolie	16
3.4.4 Zvýšené riziko akutního poškození ledvin (AKI) – „trojitá facka“	16
3.4.5 Zvýšená citlivost na benzodiazepiny a opiáty	17
3.4.6 Zvýšené riziko kalcifylaxe	17
3.4.7 Zvýšené riziko progresu CKD – nefrotoxická léčiva.....	17
3.4.8 Riziko neúčinnosti léčby	19
3.5 Principy úpravy farmakoterapie při poškozené funkci ledvin	20
3.5.1 Stanovení funkce ledvin	20
3.5.2 Úprava dávkování	22
3.5.3 Terapeutické monitorování léčiv	24
3.6 Zdroje pro určení vhodného dávkování	24
3.7 Přehled studií	24
4 PRAKTICKÁ ČÁST	30
4.1 Metodika	30
4.1.1 Design studie a sledovaná populace	30
4.1.2 Zdroj dat.....	30
4.1.3 Definice pojmů	31
4.1.4 Analýza dat	31
4.1.5 Výstupy práce.....	31
4.2 Výsledky.....	33
5 DISKUSE	43
5.1 Shrnutí výsledků práce a srovnání s podobnými studiemi	43

5.2	<i>Silné stránky práce</i>	46
5.3	<i>Limitace práce</i>	46
6	ZÁVĚR	48
	PREZENTACE VÝSLEDKŮ	49
	SEZNAM TABULEK.....	50
	SEZNAM OBRÁZKŮ	51
	SEZNAM ROVNIC	52
	LITERATURA.....	53

Seznam zkratek

ACE	angiotensin-converting enzyme (angiotenzin konvertující enzym)
ACR	albumin creatinin ratio (poměr albuminu ku kreatininu)
AKI	acute kidney injury (akutní poškození ledvin)
ASA	acetylsalicylic acid (kyselina acetylsalicylová)
AUC	area under the curve (plocha pod křivkou)
CKD	chronic kidney disease (chronické poškození ledvin)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace)
ESRD	end stage renal disease (konečné stádium onemocnění ledvin)
GIT	gastrointestinální trakt
MDRD	Modification of Diet in Kidney Disease
MESH	medical subject heading
MIC	minimum inhibitory concentration (minimální inhibiční koncentrace)
NSAID	nesteroidní antiflogistika
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém
SmPC	Summary of Product Characteristics
TDM	therapeutic drug monitoring (terapeutické monitorování léčiv)

1 ÚVOD

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je poměrně běžné onemocnění, jehož nejčastější příčinou je nedostatečně kontrolovaná arteriální hypertenze a diabetes mellitus.¹ Pacienti s tímto onemocněním mnohdy užívají řadu léčiv. Volba vhodné farmakoterapie ale může být obtížná.

U pacientů s CKD dochází k mnoha změnám ve farmakokinetice léčiv. Nejvýznamnější změny jsou v exkreci. V důsledku snížené funkce ledvin dochází k pomalejší exkreci renálně vylučovaných léčiv a metabolitů, což způsobuje jejich kumulaci v organismu a následně to může vést k nežádoucím a toxickým účinkům. Současně se zvyšuje riziko řady nežádoucích lékových událostí (hyperkalémie, hypoglykémie, akutní selhání ledvin a další) a mění se i farmakodynamika některých léčiv.

Tyto a další důvody jsou příčinou potřeby úpravy dávkování léčiv nebo jejich vysazení. Určení vhodného dávkování by mělo vycházet z komplexního porozumění léčivu, strategii léčby a klinického stavu pacienta a mělo by se opírat o správné stanovení funkce ledvin. V praxi probíhá úprava dávkování nejčastěji na základě doporučení z různých informačních zdrojů (např. Souhrn údajů o přípravku, Renal Drug Handbook, UpToDate). Řada studií ale popisuje vysokou prevalenci nevhodného dávkování léčiv u pacientů s CKD.

Francouzská studie Laville et al. 2018² analyzovala 3033 pacientů s CKD a alespoň 1 léčivo s nevhodným dávkováním vzhledem k funkci ledvin identifikovala u 52 % pacientů. Podobně Irská studie O'Shaughnessy et al. 2017³ popsala nevhodné dávkování léčiv u 66 % pacientů.

Švédská studie Sönnnerstam et al. 2016⁴ naproti tomu uvádí prevalenci pacientů s alespoň jedním léčivem s nevhodným dávkováním pouhých 13,5 % a studie Hassan et al. 2021⁵ uvádí prevalenci pacientů s nevhodným dávkováním 15 %. Zároveň ale podle této studie 60 % léčiv, které vyžadovaly úpravu dávkování, měly dávkování nevhodné nebo se jednalo o kontraindikovaná léčiva.

Situace v České republice dosud nebyla podobným způsobem analyzována. Naše studie tedy přináší první vhled do problematiky vhodnosti úpravy dávkování léčiv u akutně hospitalizovaných pacientů s CKD v České republice.

2 CÍL

2.1 Cíl teoretické části

Cílem teoretické části je charakterizovat změny ve farmakokinetice a farmakodynamice léčiv, ke kterým dochází při CKD, dále objasnit principy úpravy dávkování léčiv a popsat rizika farmakoterapie u pacientů s CKD.

Dalším cílem teoretické části je vytvořit přehled studií, které analyzovaly vhodnost úpravy dávkování léčiv u pacientů se sníženou funkcí ledvin.

2.2 Cíl praktické části

Cílem praktické části je určit na základě Souhrnů údajů o přípravku (SmPC) u pacientů, kteří byli neplánovaně hospitalizováni ve Fakultní nemocnici Hradec Králové:

- 1) prevalenci pacientů užívajících alespoň 1 léčivo
 - a) vyžadující úpravu dávkování vzhledem k funkci ledvin pacienta
 - b) s nevhodným dávkováním vzhledem k funkci ledvin pacienta
 - c) kontraindikované vzhledem k funkci ledvin pacienta

- 2) četnost a charakter léčiv
 - a) vyžadujících úpravu dávkování vzhledem k funkci ledvin pacienta
 - b) s nevhodným dávkováním vzhledem k funkci ledvin pacienta
 - c) kontraindikovaných vzhledem k funkci ledvin pacienta

3 TEORETICKÁ ČÁST

3.1 Systematika teoretické části a metodika řešení

První část teoretické části se zabývá farmakokinetickými a farmakodynamickými změnami, které se vyskytují při CKD. Zároveň se věnuje principům úpravy farmakoterapie u pacientů se sníženou funkcí ledvin a popisuje rizika spojená s farmakoterapií u těchto pacientů.

Druhá část prezentuje přehled studií, které analyzovaly vhodnost dávkování léčiv u pacientů s poškozenou funkcí ledvin a identifikovaly kontraindikovaná léčiva nebo léčiva s nevhodným dávkováním. Tyto studie byly vyhledávány v databázi Medline prostřednictvím platformy Ovid. Při vyhledávání studií byly použity tyto „medical subject headings“ (MeSH) termíny: Inappropriate Prescribing AND Renal Insufficiency. Další studie byly získány pomocí Google Scholar. Do přehledu studií byly zařazeny studie v anglickém jazyce z let 2000 – 2022.

3.2 Chronické onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin je definováno jako přítomnost poškození struktury ledvin nebo snížená funkce ledvin po dobu alespoň 3 měsíců bez ohledu na příčinu.⁶ Za poškození ledvin jsou považovány patologické abnormality ledvin prokázané biopsií nebo zobrazovacími metodami nebo poškození, jehož přítomnost lze odvodit např. ze zvýšené exkrece albuminu nebo abnormalit v močovém sedimentu. Nejčastěji měřeným markerem pro stanovení poškození ledvin je albuminurie. Stanovuje se poměr albuminu ku kreatininu (ACR) a za abnormálně zvýšenou hodnotu se považuje ACR 30 mg/g nebo vyšší. Funkce ledvin se obvykle odhaduje na základě sérové koncentrace kreatininu. Pacienti, kteří mají alespoň 3 měsíce odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 60 ml/min/1,73 m², jsou považováni za pacienty s CKD. Podle hodnot eGFR a ACR rozlišujeme několik stádií CKD (viz Tabulka 1 a Tabulka 2).⁷

Tabulka 1: Stádia CKD na základě eGFR

Stádium	Hodnota eGFR	Popis eGFR
G1	>90 ml/min/1,73 m ²	Normální
G2	60 – 89 ml/min/1,73 m ²	Mírně snížená
G3a	45 – 59 ml/min/1,73 m ²	Mírně až středně snížená
G3b	30 – 44 ml/min/1,73 m ²	Středně až těžce snížená
G4	15 – 29 ml/min/1,73 m ²	Těžce snížená
G5	<15 ml/min/1,73 m ²	Selhání ledvin

Tabulka 2: Stádia CKD na základě albuminurie

Stádium	Hodnota ACR	Popis ACR
A1	<30 mg/g	Normální
A2	30 – 299 mg/g	Středně zvýšený
A3	≥300 mg/g	Těžce zvýšený

3.3 Farmakokinetické změny při poškozené funkci ledvin

Ledvina je důležitý orgán pro vylučování léčiv. Snížená funkce ledvin tak významně ovlivňuje jejich farmakokinetiku. Nejzásadnější změny probíhají na úrovni exkrece, v menší míře jsou zasaženy i absorpce, distribuce a metabolismus léčiv.⁸

3.3.1 Absorpce

U pacientů s CKD můžeme pozorovat snížení i zvýšení biologické dostupnosti léčiv. V důsledku hyperamonémie dochází ke zvýšení žaludečního pH, které zmírňuje kyselou hydrolyzu některých léčiv (benzylpenicilin) a zvyšuje tak jejich plazmatické koncentrace. Absorpce léčiv vyžadujících nízké pH (furosemid, soli železa) se naopak snižuje.⁸ Snížená absorpce se vyskytuje také při edému sliznic gastrointestinálního traktu, ke kterému dochází např. v důsledku nefrotického syndromu, nebo při nauze a zvracení, které mohou doprovázet urémii.⁹ Urémie zároveň způsobuje autonomní neuropatie, které se mj. projevují zpomalenou evakuací žaludku.¹⁰

Součástí léčby pacientů s CKD jsou často vazače fosfátů. Tyto látky chelatují fosfát a brání jeho absorpci. Kromě fosfátu ale mohou chelatovat i některá léčiva (ciprofloxacin, moxifloxacin), zabraňovat jejich vstřebávání a přispívat k selhání farmakoterapie. Na míru chelatace má zcela zásadní vliv dávkovací režim. Problém lze poměrně snadno vyřešit dvouhodinovým rozestupem mezi podáním vazačů fosfátu a ostatních léčiv.⁸

Nemocní s CKD nezřídka užívají také inhibitory protonové pumpy. Ty způsobují achlorhydrii a vzestup žaludečního pH. Dále se mohou podílet na dalších lékových interakcích např. s klopidogrelem.⁹

Renální insuficience má dopad i na first pass efekt. Mění se biotransformační vlastnosti jater a dochází i k ovlivnění P-glykoproteinu.⁹

Obecně mají změny v absorpci pouze omezený klinický význam.⁸

3.3.2 Distribuce

Distribuce je charakterizována distribučním objemem, který se vyjadřuje jako podíl dávky a plazmatické koncentrace léčiva. Popisuje, jak velké množství plazmy by bylo třeba, aby v něm bylo veškeré podané léčivo o koncentraci, která se nachází v plazmě. Zároveň odráží míru vazby léčiva na tkáň.^{8,9}

Pokud je distribuční objem roven objemu krve, léčivo se nachází pouze v cévním systému. To je časté u látek, které se silně vážou na plazmatické proteiny. Vazba na proteiny je saturabilní a část léčiva, která vázána není, vyvolává biologickou odpověď.⁸

U pacientů s CKD může docházet ke změnám ve vazbě na tyto proteiny. V důsledku urémie se mění pH, někdy se vyskytuje metabolická acidóza a dochází k obsazení vazebných míst proteinů uremickými toxiny. Tyto faktory vedou ke snížení vazebné kapacity plazmatických bílkovin. Následkem toho se zvyšuje volná frakce léčiva v krvi a současně i riziko vzniku nežádoucích účinků již v terapeutických dávkách léčiva (fentyoin, valproát, warfarin).⁹

Kyselá léčiva se obvykle vážou na albumin (např. cefalosporiny, doxycyklin, furosemid, ibuprofen, metotrexát, fenobarbital, fentyoin, sulfametoxazol, thiazidy, valproát, warfarin), bazická léčiva se vážou zejména na alfa-1-kyselý glykoprotein (např. amfotericin B, chloramfenikol,

chlorpromazin, diazepam, fluoxetin, ketokonazol, propranolol, chinidin, tricyklická antidepresiva).⁸

Hladina albuminu je u pacientů s CKD často snížena, což zvyšuje volnou frakci léčiva. Tento stav je ale kompenzován vyšší clearance léčiva, a tak obvykle nemá klinicky významný dopad. Výjimkou je fenytoin, kde je nezbytné při snížené hladině albuminu dávkování upravit. Podobně ani zvýšená hladina organických kyselin, které kompetují s léčivými vazebnými místy na albuminu, není obvykle klinicky významná.⁸

Bazická léčiva se kromě alfa-1-kyselého glykoproteinu mohou vázat také na albumin a lipoproteiny. Vazba bazických léčiv na proteiny může být někdy zvýšena, protože alfa-1-kyselý glykoprotein je protein akutní fáze a jeho hladina může být u pacientů s poškozenými ledvinami vyšší.¹¹

Na distribuci mají vliv také metabolity, urea a toxiny, které se v organismu kumulují, mění permeabilitu membrán a ovlivňují koncentrační gradient a osmotický tlak.

V důsledku zvýšeného zadržování sodíku a vody u pacientů s CKD dochází k nárůstu množství extracelulární tekutiny a zvětšení distribučního objemu.⁸ Zvýšený distribuční objem léčiv u pacientů s CKD může tedy vzniknout zejména v důsledku kombinace změn ve vazbě léčiva na tkáň, nadměrného množství tekutin v organismu a snížené vazby léčiva na plazmatické proteiny.¹¹

Zvýšený distribuční objem se takto může objevit např. u cefazolinu, cefuroximu, erytromycinu, fenytoinu, furosemidu, gentamicinu, trimetoprimu a vankomycinu. Naopak ke snížení distribučního objemu může dojít například u chloramfenikolu, digoxinu a ethambutolu.⁸

3.3.3 Metabolismus

Biotransformace léčiv probíhá zejména v játrech a dále také v ledvinách. Při zhoršené funkci ledvin dochází ne zcela známým mechanismem ke změnám metabolismu v obou orgánech. V důsledku snížené glomerulární filtrace se v organismu kumuluje urea a toxiny, které mohou různým způsobem ovlivňovat biotransformační enzymy. Rychlost oxidačních reakcí může být zvýšena i snížena, hydrolytické reakce bývají zpomaleny .

V ledvinách dochází mimo jiné k aktivaci vitamínu D. Jeho přeměna na aktivní metabolit je u pacientů s CKD zhoršena, a proto je při léčbě renální osteodystrofie vhodnější suplementovat vitamín D spíše calcitriolem než cholecalciferolem.⁸

V ledvinách dále probíhá degradace inzulínu, a tak je u pacientů s CKD doba jeho účinku prodloužena.

Mnoho léčiv je po metabolizaci játry vyloučeno ledvinami. U pacientů s CKD je exkrece těchto metabolitů zpomalena, prodlužuje se doba, po kterou metabolity setrvávají v organismu, a tím se zvětšuje jejich dopad na organismus.⁸ Metabolity mohou být neaktivní, někdy mají podobnou farmakologickou aktivitu jako původní léčivo, anebo se jejich farmakologická aktivita od parentního léčiva liší. Pacient je tak vystaven součtu aktivity samotného léčiva a jeho metabolitů. Vzhledem k množství metabolitů a jejich interakcím, je těžké odhadnout dopad jejich kumulace v organismu na pacienta.¹²

Příkladem léčiva s aktivním metabolitem je morfin. Několikadenní terapie morfinem, který se metabolizuje na morfin-6-glukuronid, může vést u pacientů s CKD k útlumu dechového centra.¹⁰

Opioidem volby je proto u pacientů s CKD fentanyl, jehož metabolity jsou neaktivní.⁸ Jiným příkladem je metabolit pethidinu normeperidin, který se v organismu kumuluje a způsobuje křeče. Dále některé metabolity antidiabetik typu derivátů sulfonylurey mohou vést u pacientů s CKD k vážné hypoglykémii.¹⁰

3.3.4 Exkrece

Většina léčiv a jejich metabolitů je vylučována močí. Menší část se vylučuje stolicí, potem, slzami, plicemi a kůží. Renální clearance je fyziologicky ovlivněna krevním průtokem, filtračními schopnostmi glomerulů a tubulární sekrecí a reabsorpcí. Přes glomerulární membránu jsou nejlépe filtrovány kladně nabitě látky s nízkou molekulovou hmotností (do 50 kDa) a malou vazbou na plazmatické bílkoviny.⁸

Tubulární sekrece je aktivním transportem, který mj. využívá transportéry pro organické kationty a organické anionty. Z kyselých léčiv jsou touto cestou vylučovány například peniciliny, cefalosporiny, furosemid, probenecid, salicyláty, sulfonamidy a thiazidy. Z bazických léčiv je takto transportován například amilorid, amantadin, cimetidin, dopamin, morfin, pethidin a tetracykliny. Dalším transportérem je p-glykoprotein, který se v proximálním tubulu podílí na vylučování digoxinu. Transportéry umožňující tubulární sekreci jsou saturabilní a dochází zde ke kompetici mezi látkami využívajícími stejný transportér, což může vést k interakcím jak mezi léčivy (penicilin a probenecid), tak mezi léčivem a endogenní látkou (cotrimoxazol a kreatinin). V důsledku interakce mezi cotrimoxazolem a kreatininem tak dochází ke zvýšení sérového kreatininu, jehož hladina typicky roste i při snížené glomerulární filtraci.

Tubulární reabsorpce probíhá většinou na základě pasivní difuze a není tedy saturabilní. Tento způsob transportu je využíván zejména lipofilními léčivy.⁸ Případem aktivní reabsorpce je lithium, jehož zpětné vstřebávání a toxicita rostou u stavů spojených se zvýšenou retencí sodíku (srdeční selhání, jaterní cirhóza).

Při chronickém selhávání ledvin jsou zasaženy všechny způsoby exkrece. Většina farmak je vylučována kinetikou 1. řádu. Při selhávání ledvin se prodlužuje poločas jejich eliminace a v případě, že se neupraví dávka léčiva nebo interval mezi podávanými dávkami, začne se léčivo v organismu kumulovat.⁹

3.4 Farmakodynamické změny a rizika farmakoterapie u pacientů s CKD

Při snížené funkci ledvin se mění také farmakodynamika některých léčiv, dochází ke změnám vnitřního prostředí a pacient je vystaven mnohým rizikům, která by se při zavádění nové farmakoterapie neměla opomíjet.

3.4.1 Zvýšené riziko hyperkalémie

Hyperkalémie je jedna z nejvýznamnějších metabolických komplikací u pacientů s CKD. Jedná se o stav, který výrazně zvyšuje riziko arytmií a náhlé smrti. U pacientů s CKD je snížena exkrece draslíku, což pacienta staví do zvýšeného rizika vzniku hyperkalémie. Zároveň u těchto pacientů často nalézáme komorbidity, které k hyperkalémii přispívají. Poškození ledvin je mnohdy úzce spjato s diabetem. Při nedostatku inzulínu a hyperglykémii se snižuje transport draslíku do intracelulárního prostoru. Podobně metabolická acidóza způsobuje přesun draslíku z buněk do mezibuněčných prostor. Častá jsou také kardiovaskulární onemocnění vyžadující medikaci podporující vznik hyperkalémie. Kardioglykosidy přispívají k růstu sérové hladiny draslíku inhibicí sodno-draselné pumpy, heparin může podpořit vznik hyperkalémie inhibicí produkce aldosteronu. Nejpodstatnější vliv na zvýšení kalémie mají blokátory beta-2-adrenergických receptorů a inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Vzhledem k závažnosti hyperkalémie by léčiva podílející se na růstu kalémie měla být často nahrazena nebo jejich dávkování upraveno. Léčiva zvyšující kalémii můžeme vidět v Tabulce 3.¹³

Tabulka 3: Přehled léčiv zvyšujících hladinu draslíku v krvi ¹⁴

Léčiva zvyšující kalémii	Mechanismus
Léčiva ovlivňující transmembránový pohyb draslíku	
Beta-blokátory	Snížení aktivity Na ⁺ /K ⁺ -ATPázy a uvolňování reninu
Digoxin	Inhibice Na ⁺ /K ⁺ -ATPázy
Mannitol	Hyperosmolalita, zvýšený přesun K ⁺ extracelulárně
Verapamil	Blokáda vápníkových kanálů
Suxamethonium	Prodloužení depolarizace buněčné membrány
Léčiva ovlivňující sekreci aldosteronu	
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu	Inhibice syntézy angiotenzinu II → snížení sekrece aldosteronu
Sartany	Kompetitivní vazba na receptory pro angiotenzin II → snížení sekrece reninu
Přímé inhibitory reninu	Inhibice přeměny angiotenzinogenu na angiotenzin I a současné snížení sekrece reninu
Inhibitory kalcineurinu	Snížení syntézy aldosteronu a aktivity Na ⁺ /K ⁺ -ATPázy
Nesteroidní antiflogistika	Snížení prostaglandiny řízeného uvolňování reninu, snížení průtoku krve ledvinami, glomerulární filtrace
Heparin	Snížení produkce aldosteronu
Léčiva způsobující tubulární rezistenci k aldosteronu	
Antagonisté aldosteronu	Blok mineralokortikoidního receptoru
Draslík šetřící diuretika	Blok sodných kanálů
Trimethoprim	Blok sodných kanálů
Léčiva obsahující draslík	
Draselné soli léčiv	Nadměrný příjem
Substituce draslíku	Nadměrný příjem

3.4.2 Zvýšené riziko hypoglykémie

U pacientů s CKD se často objevují odchylky od normální glykémie, a to i tehdy, kdy se pacienti neléčí s diabetem. Častější bývá hypoglykémie. V důsledku poškozených ledvin se zhoršuje renální glukoneogeneze, redukuje se renální degradace inzulínu a v případě užívání antidiabetik může docházet ke zhoršení jejich clearance a vyvolání hypoglykémie. Dále je možné, že u pacientů s pokročilým CKD přispívají k hypoglykémii i komorbidity jako protein-energy wasting nebo diabetická gastroparéza. Předpokládá se, že u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) se na změnách v koncentraci glukózy v krvi podílí i uremické metabolity, které potlačují hepatální produkci glukózy a stimulují sekreci inzulínu.^{15,16}

3.4.3 Zvýšené riziko krvácení a tromboembolie

CKD nejčastěji vzniká v důsledku arteriální hypertenze a diabetu mellitu. Současně ale CKD zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění. Nese s sebou faktory jako jsou např. oxidační stres, aktivace RAAS, systémový zánět, podvýživa, anémie, mikroalbuminurie, hyperhomocysteinémie, hyperparathyreoidismus, změny v kostním a minerálovém metabolismu, hyperreaktivita krevních destiček a další faktory, které ústí v hyperkoagulační stav. Uremie je také spjata s poškozením endotelu a rozvojem fibrózy tkání a podílí se tak na zvýšení rizika tromboembolie.

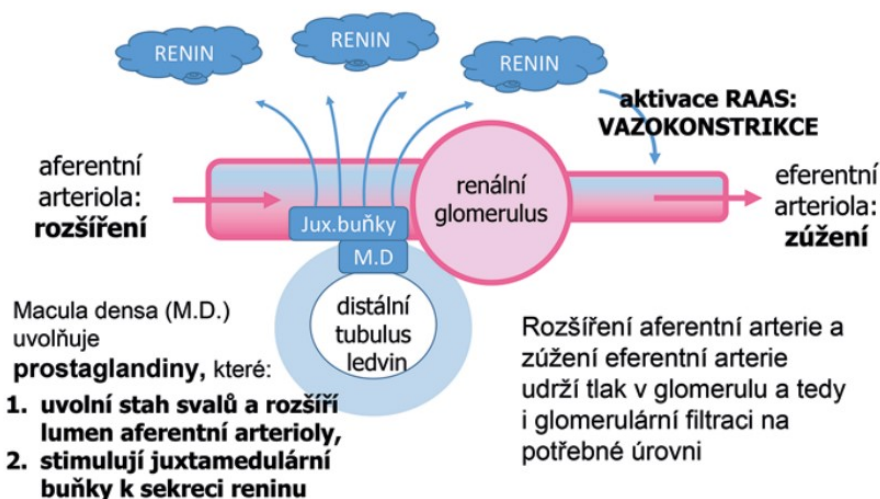
Se snižující se renální funkcí se ale paradoxně zvyšuje riziko krvácení. Hyperreaktivita krevních destiček v časných fázích CKD se postupně mění ve sníženou funkci destiček a dochází ke zhoršení interakcí mezi trombocyty a cévní stěnou. Riziko krvácení může být dále zvýšeno přítomností anémie, kterou může CKD vyvolat, užíváním nesteroidních antiflogistik, antikoagulačních, antibiotik a poškozením gastrointestinálního traktu (GIT).

U pacientů s CKD se tak můžeme dostat do obtížné situace, kdy je pacient současně v riziku tromboembolie i krvácení.¹⁷

3.4.4 Zvýšené riziko akutního poškození ledvin (AKI) – „trojitá facka“

AKI je náhle vzniklé zhoršení funkce ledvin, které je podmíněno snížením glomerulární filtrace. Jedná se o relativně častý jev, na jehož vzniku se mohou paradoxně podílet i léčiva, která dlouhodobě působí nefroprotektivně. AKI dle příčiny rozdělujeme na prerenální, intrarenální a postrenální, z nichž nejčastější typ AKI je typ prerenální (60 %).¹⁸

Prerenální typ je charakterizován hypoperfuzí ledvin. Příčinou je často dehydratace v kombinaci s užíváním léčiv, které blokují mechanismy zabraňující významnému poklesu intraglomerulárního tlaku při dehydrataci (viz Obrázek 1). Následkem dehydratace se snižuje glomerulární filtrace, což vede v macula densa k vyšší sekreci prostaglandinů, které následně způsobí dilataci aferentní arterioly a aktivují RAAS zajišťující vazokonstrikci eferentní arterioly. Tento mechanismus zabezpečuje dostatečný tlak v glomerulu. Problém ovšem nastává při současném podávání nesteroidních antiflogistik a inhibitorů RAAS (ACEi, sartany). Nesteroidní antiflogistika potlačují tvorbu prostaglandinů a tedy i vazodilataci aferentní arterioly, inhibitory RAAS působí proti vazokonstrikci eferentní arterioly. Při dehydrataci se tak významně zvyšuje riziko AKI. Toto riziko dále roste se současným podáváním diuretik, které mohou přispívat ke vzniku hypovolemie. Kombinaci nesteroidních antiflogistik, inhibitorů RAAS a diuretik se přezdívá tripple whammy (trojitá facka) a její rizikovost popisuje nejedna studie z klinické praxe.¹⁸



Obrázek 1: Mechanismy řízení tlaku v glomerulu ¹⁸

Intrarenální AKI (30 – 35 %) může vzniknout mj. v důsledku podávání nefrotoxických léčiv, postrenální typ AKI bývá způsoben obstrukcí močových cest. ¹⁸

3.4.5 Zvýšená citlivost na benzodiazepiny a opiáty

U pacientů s CKD se pravděpodobně v důsledku zvýšené permeability hematoencefalické bariéry objevuje zvýšená citlivost vůči opiátům a benzodiazepinům. ⁸

3.4.6 Zvýšené riziko kalcifylaxe

Kalcifylaxe neboli kalcifikující uremická arteriopatologie je vzácné onemocnění cév s vysokou mortalitou. Nejčastěji postihuje pacienty s pokročilým CKD, pacienty podstupující dialýzu a pacienty po transplantaci ledvin. Patogeneze tohoto onemocnění je velmi složitá a ne zcela pochopena. Rizikovými faktory jsou hyperparatyroidismus, hyperfosfatémie, hyperkalcémie, ženské pohlaví, diabetes, obezita, hypoalbuminémie, hyperkoagulační stav, expozice aktivnímu vitamínu D, suplementace vápníku, užití kalciových vazáčů fosfátu, kortikosteroidů a antagonistů vitamínu K. ^{19,20}

Mnoho studií uvádí warfarin jako velmi důležitý rizikový faktor pro vznik kalcifylaxe. Riziko vzniku kalcifylaxe v důsledku nedostatku vitamínu K, ale vyžaduje další hodnocení. ²¹

3.4.7 Zvýšené riziko progresu CKD – nefrotoxická léčiva

Podávání nefrotoxických léčiv a radiokontrastních látek může významně zhoršit renální funkci. Buňky ledvinových tubulů mohou být poškozeny prostřednictvím zvyšování oxidačního stresu, tvorbou volných radikálů, poškozením mitochondrií či interferencí s tubulárním transportem. Riziko renálního poškození roste při dlouhodobém podávání vysokých dávek léčiv a při již existujícím poškození ledvin. Míra poškození tubulárních buněk závisí také na aktivitě influxních a efluxních transportérů, které se podílejí na transportu nefrotoxických léčiv přes buňky tubulů. Inhibicí efluxních transportérů či indukci influxních transportérů se koncentrace nefrotoxické látky v buňce zvyšuje. Naopak indukci efluxních transportérů a inhibicí influxních transportérů

lze míru toxického poškození buňky snížit (např. podávání ondansetronu inhibujícího influxní transportér OCT2 snižuje poškození ledvin cisplatinou).

Poškození ledvin může být způsobeno také reakcemi imunitního systému na podaná léčiva, což může vést ke glomerulonefritidě nebo tubulointerstickální nefritidě. Dalším nežádoucím jevem je krystalová nefropatie objevující se u látek málo rozpustných v moči (sulfonamidy, nitrofurantoin, chinolony, indinavir, methotrexát) nebo osmotická nefróza např. při intravenózním podání imunoglobulinů nebo infuzi hypertonických roztoků manitolu. Léčiva mohou negativně ovlivnit ledviny i cestou trombotické mikroangiopatie, jejíž příčinou může být přímý toxický účinek léčiv na endotel cév nebo jimi vyvolaná imunitní reakce (inhibitory kalcineurinu, klopidogrel, tiklopidin).¹⁸

Příklady léčiv poškozujících ledviny:

Aciklovir

Nefrotoxicita acikloviru se objevuje po intravenózním podání. Zpravidla spočívá v tvorbě intratubulárních krystalů. Někdy se projevuje i jako interstickální nefritida.

Amfotericin B

Mechanismus toxicity amfotericinu B je velmi podobný jeho mechanismu účinku na houby. U savců se amfotericin B váže na cholesterol v buněčných stěnách, indukuje tvorbu pórů a zvyšuje permeabilitu buněčných membrán. Následkem toho se zvyšuje průnik Na^+ do buňky, roste aktivita Na^+/K^+ -ATPázy a buňka přichází o energetické zásoby. Nefrotoxicita amfotericinu B se projevuje sníženou koncentrační schopností ledvin, poklesem glomerulární filtrace, hypokalemií, hypomagnezemií a acidózou.

Aminoglykosidy

Aminoglykosidy se kumulují v buňkách zejména proximálního tubulu. Pravděpodobně poškozují endocelulární fosfolipázy a podílí se na vzniku oxidačního stresu. Poškození funkce ledvin aminoglykosidy je nevratné.

Cisplatina

Cisplatina má negativní vliv na proximální a distální tubulus. Poškození je nevratné a manifestuje se ztrátami hořčíku.

Cyklosporin, takrolimus

Cyklosporin a takrolimus způsobují většinou reverzibilní aferentní vazokonstrikci. Při dlouhodobém užívání těchto imunosupresiv dochází k interstickální fibróze. Současné poškození tubulů se projeví hypertenzí, hyperkalemií a zvýšenými ztrátami hořčíku a fosfátů.

Ifosfamid

Nefrotoxický je jeho metabolit chloracetaldehyd. Objevuje se dysfunkce proximálního tubulu a někdy i mírné akutní selhání ledvin.

Methotrexát

Methotrexát působí toxicky na proximální tubuly a vede k tvorbě intratubulárních krystalů.

Nesteroidní antiflogistika

Podkladem nefrotoxicity nesteroidních antiflogistik je zejména pokles tvorby prostaglandinů, které působí vazodilatačně. Následkem je snížený krevní průtok ledvinami, akutní tubulární nekróza a papilární nekróza.

Radiokontrastní látky

Podání radiokontrastních látek vede k vazodilataci, která je následována několikahodinovou vazokonstrikcí. Ta způsobí nevratné poškození ledvinové tkáně.

Foskarnet

Nefrotoxicita foskarnetu se manifestuje tvorbou krystalů v tubulech ledvin a intersticiální nefritidou. V proximálních tubulech foskarnet inhibuje zpětnou absorpci fosfátů.²²

3.4.8 Riziko neúčinnosti léčby

U pacientů s CKD dochází ke snížení účinku některých léčiv. Příkladem mohou být např. diuretika hydrochlorothiazid a chlorthalidon.^{23,24} Dalším příkladem je nitrofurantoin, který se v důsledku poškození ledvin pomaleji vylučuje, čímž se snižuje jeho antibiotický účinek v močovém traktu a zároveň se hromadí v krvi, což zvyšuje riziko toxických účinků. Podobně se snižuje efekt empagliflozinu a dapagliflozinu na glykémii.²⁵

3.5 Principy úpravy farmakoterapie při poškozené funkci ledvin

Nastavení vhodné farmakoterapie u pacientů s CKD může být poměrně složité. Kromě výše zmíněných rizik a změn je třeba ujasnit si cíl a strategii léčby a zvážit nutnost podávání renálně vylučovaného nebo potenciálně rizikového léčiva. Dále je také důležité zohlednit charakter podávaného léčiva, jeho terapeutický index, plazmatický poločas a míru renální eliminace. Zvážit by se měl i klinický stav pacienta, jeho komorbidity a možné lékové interakce a možnost monitorování dosahování cílů a monitorování rizik farmakoterapie. Stav pacienta s CKD tak může vyžadovat změnu v dávkování léčiv, vyvarování se jejich užívání nebo užívání léčiv s opatrností.

Tato kapitola se věnuje zejména stanovení funkce ledvin a úpravě dávkování léčiv z důvodu jejich snížené renální exkrece, což je nejčastější příčinou nutnosti úpravy dávkování.

3.5.1 Stanovení funkce ledvin

Renální funkce se obvykle popisuje velikostí glomerulární filtrace. Glomerulární filtrace v nefronu závisí na velikosti filtrační plochy, ultrafiltračním tlaku a permeabilitě kapilár v glomerulech. Celková glomerulární filtrace je dána součinem glomerulární filtrace v nefronu a počtu nefronů. Normální glomerulární filtrace je přibližně 120 ml/min/1.73 m².¹⁰

Při odhadování glomerulární filtrace se často využívá clearance endogenního kreatininu, což je produkt metabolismu svalů, který je vylučován zejména glomerulární filtrací. V praxi se měří hladina sérového kreatininu, na základě které se vypočítává clearance kreatininu. Mezi clearance kreatininu a hladinou sérového kreatininu je hyperbolický vztah. Se snižující se clearance kreatininu hladina sérového kreatininu roste. Vzhledem k tomu, že kreatinin je v malé míře vylučován také tubulární sekrecí (5-10 %), je hodnota clearance kreatininu vyšší než reálná glomerulární filtrace.¹⁰

Další překážkou v přesném stanovení glomerulární filtrace je to, že hladina sérového kreatininu není závislá pouze na renálních funkcích, ale také na množství svalové hmoty pacienta. Zejména v případech, kdy je pacient podvyživený nebo naopak trpí nadváhou, mohou být výsledky stanovení kreatininové clearance značně zavádějící.²⁶ U pacientů, u kterých došlo v důsledku chorob k úbytku svalové hmoty nebo ke snížení tvorby kreatininu, můžeme i při významně snížené funkci ledvin naměřit normální hladiny sérového kreatininu.²⁷ Hladina sérového kreatininu roste se zvýšeným příjmem masa obsahujícím velké množství proteinů. K jejím změnám dochází i při postižení jater, rhabdomyolýze, v důsledku extrarenální clearance kreatininu intestinálními bakteriemi a může docházet i k interakcím s léčivy (cimetidin, trimetoprim) na úrovni tubulární sekrece.²⁶

Pro stanovení renální funkce na základě sérové hladiny kreatininu se využívají rovnice, které zohledňují i faktory jako jsou hmotnost, věk a pohlaví.

Rovnice Cockrofta a Gaulta

Rovnice Cockrofta a Gaulta je nejstarší rovnice pro odhad glomerulární filtrace. Byla publikována roku 1973. Rovnice je založena na předpokladu, že produkce kreatininu se s pokročilým věkem snižuje a že u pacientů s vyšší hmotností je produkce kreatininu vyšší. Dále využívá korekční faktor, který zohledňuje hypotézu, že ženy mají menší množství svalové hmoty než muži (viz Rovnice 1). Stanovuje přímo clearance kreatininu, tudíž hodnoty získané z této rovnice jsou vyšší než reálná glomerulární filtrace. Limitem této rovnice je také fakt, že tato rovnice nezohledňuje velikost povrchu těla a že v dnešní době, kdy mnoho lidí trpí nadváhou nebo obezitou, neplatí,

že pacienti s vyšší hmotností mají vždy větší množství svalů a tedy větší produkci kreatininu. Rovnice byla navíc vytvořena dříve, než se začaly používat standardizované laboratorní metody pro stanovení kreatininu a pro současné metody stanovení kreatininu nebyla revidována. Využívání této rovnice může tedy významně nadhodnocovat clearance kreatininu. ^{27,28}

Rovnice 1: Rovnice Cockrofta a Gaulta ^{29,30}

$$Ccr = KF * (140 - věk) * \frac{hmotnost}{48,8 * sérový kreatinin}$$

Věk v letech

Hmotnost v kg

Sérový kreatinin v $\mu\text{mol/l}$

KF – korekční faktor, pro muže 1,0 a pro ženy 0,85

Rovnice MDRD

MDRD rovnice byla publikována roku 1999. Tato rovnice byla vytvořena na základě výsledků studie Modification of Diet in Kidney Disease. Pacienti účastníci se této studie měli významně sníženou funkci ledvin. Tato rovnice je přesnější než rovnice Cocrofta a Gaulta, ale podhodnocuje hodnoty glomerulární filtrace u pacientů s rychlostí glomerulární filtrace nad 60 ml/min. Podle počtu biochemických parametrů, které jsou brány v potaz (kreatinin, urea, albumin), existuje několik typů této rovnice. ²⁷

Rovnice 2: Tříparametrová MDRD rovnice ²⁹

$$GFR(MDRD1) = 2,83 * (SKrea * 0,0113)^{-0,999} * věk^{-0,176} * (SUrea * 2,8)^{-0,17} * \left(\frac{SAlb}{10}\right)^{0,318} * F$$

F – korekční faktor - 1,0 pro muže, 0,762 pro ženy

Rovnice 3: Dvoupparametrová MDRD rovnice ²⁹

$$GFR(MDRD2) = 4,5 * (SKrea * 0,013)^{-1,007} * věk^{-0,180} * (SUrea * 2,8)^{-0,169} * F$$

F – korekční faktor - 1,0 pro muže, 0,762 pro ženy

Rovnice 4: Jednparametrová MDRD rovnice ²⁹

$$GFR(MDRD3) = 2,917 * (SKrea * 0,0113)^{-1,154} * věk^{-0,203} * F$$

F – korekční faktor - 1,0 pro muže, 0,742 pro ženy

SKrea – sérová koncentrace kreatininu v $\mu\text{mol/l}$

SUrea – sérová koncentrace močoviny v mmol/l

SAlb – sérová koncentrace albuminu v g/l

Rovnice CKD-EPI

Rovnice CKD-EPI je v současné době nejvyužívanější rovnice pro odhad glomerulární filtrace. Snaží se eliminovat nepřesnosti MDRD rovnice a stejně jako MDRD rovnice vyjadřuje přímo glomerulární filtraci. Rovnice CKD-EPI byla publikována roku 2009 (viz Rovnice 5) a zohledňovala hladinu sérového kreatininu, věk, pohlaví a rasu. Roku 2021 byla oficiálně publikována přepracovaná rovnice CKD-EPI 2021 (viz Rovnice 6), která rasy nerozlišuje a je v současné době nejdoporučovanější. ^{27,31}

Rovnice 5: CKD-EPI 2009³²

$$GFR = 141 * \min\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right)^\alpha * \max\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right)^{-1.209} * 0.993^{V_{\text{ěk}}} * 1.018 [u \text{ žen}] \\ * 1.159 [u \text{ negroidní populace}]$$

Rovnice 6: CKD-EPI 2021³³

$$eGFR = 142 * \min\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right)^\alpha * \max\left(\frac{Scr}{\kappa}, 1\right)^{-1.200} * 0.9938^{V_{\text{ěk}}} * 1.012 [u \text{ žen}]$$

S_{cr} = sérový kreatinin v mg/dL

κ = 0.7 (ženy) nebo 0.9 (muži)

α = -0.241 (ženy) nebo -0.302 (muži)

min(S_{cr}/κ, 1) je minimum S_{cr}/κ nebo 1.0

max(S_{cr}/κ, 1) je maximum of S_{cr}/κ nebo 1.0

věk v letech

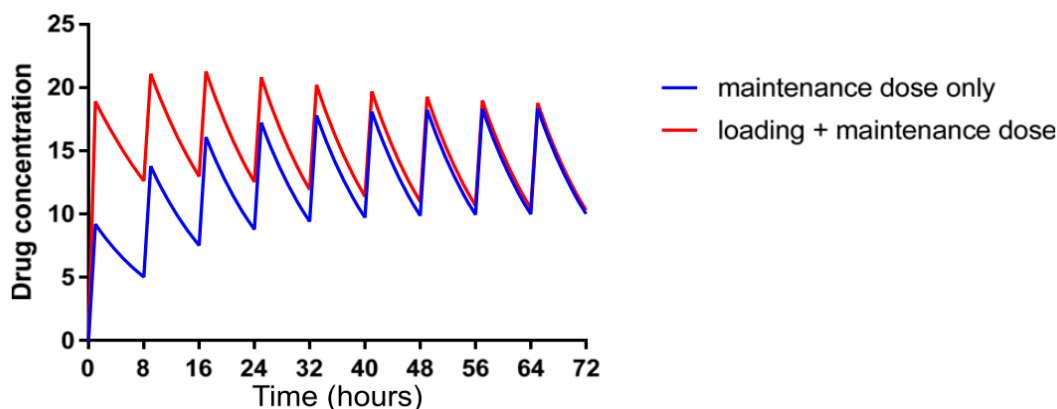
Další moderní možností stanovení glomerulární filtrace je měření hladiny cystatinu C, endogenního proteinu, který je filtrován v glomerulech a metabolizován v tubulech.²⁸

3.5.2 Úprava dávkování

Pokud pacient se sníženou funkcí ledvin musí užívat renálně vylučované léčivo, přistupuje se obvykle k úpravě dávkování. Nadměrná a stejně tak i příliš nízká dávka léčiva má na zdravotní stav pacienta negativní dopad. Subterapeutická dávka zvyšuje riziko selhání léčby a může vést ke stavům ohrožujícím pacienta na životě (např. antibiotika), příliš vysoké dávky jsou nebezpečné zejména z hlediska toxicity léčiv. K nejrizikovějším léčivům se řadí látky s úzkým terapeutickým indexem (lithium, digoxin).³⁴

Při úpravě dávkování je nutné vzít v úvahu farmakokinetická a farmakodynamická specifika daného léčiva a definovat cílové hladiny léčiva v plazmě. U některých léčiv je důležité udržení určité píkóvé, údolní nebo ustálené koncentrace.¹² U antibiotik je podstatná doba, po kterou léčivo přesahuje minimální inhibiční koncentraci (MIC) (např. beta laktámová antibiotika) nebo poměr plochy pod křivkou (AUC) léčiva k MIC (např. vankomycin) nebo poměr maximální koncentrace volného léčiva v plazmě k MIC (např. aminoglykosidy).³⁴

Při úpravě dávkovacího režimu je třeba rozlišovat nasycovací a udržovací dávku. Nasycovací dávka je vyšší úvodní dávka léčiva, která urychluje dosažení cílové plazmatické koncentrace léčiva (viz Obrázek 2). Využívá se u léčiv s velkým distribučním objemem a dlouhým plazmatickým poločasem. Při poškozené funkci ledvin může docházet ke zvětšení distribučního objemu léčiva, což vyžaduje zvýšení nasycovací dávky. Snížená renální clearance léčiv u pacientů s CKD nasycovací dávku neovlivňuje, ale prodlužuje plazmatický poločas těchto léčiv a pokud je snížena udržovací dávka, ale není podána nasycovací dávka, oddaluje se dosažení cílových koncentrací. Nasycovací dávku léčiva lze vypočítat dle Rovnice 7.³⁵



Obrázek 2: Rozdíl v plazmatické koncentraci léčiva při podání nasycovací dávky a bez ní³⁵

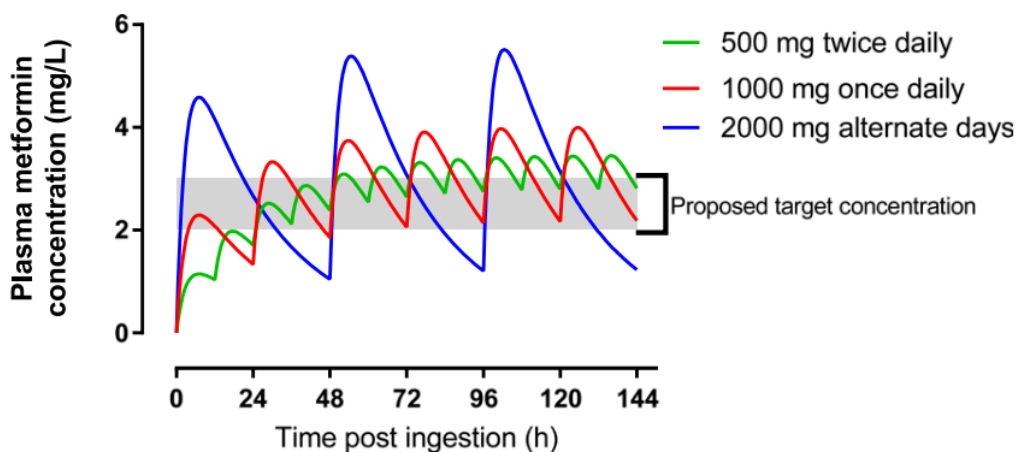
Rovnice 7 Vzorec pro výpočet nasycovací dávky léčiv³⁵

$$\text{Nasycovací dávka (mg)} = \text{cílová koncentrace} \left(\frac{\text{mg}}{\text{l}} \right) * \frac{V_d (\text{l})}{F}$$

F – Biodostupnost

V_d - distribuční objem

Stanovení udržovacích dávek závisí zejména na clearance léčiva. Úprava dávkovacího režimu se provádí snížením dávek, prodloužením intervalu mezi jednotlivými dávkami nebo jejich kombinací. Redukce dávek je obvykle nejvhodnější volbou. Snížení dávek za stávajícího dávkovacího intervalu zajišťuje v krvi stabilní koncentrace léčiva. Naproti tomu prodloužení intervalu mezi dávkami způsobuje dosahování vyšších píkových a nižších údolních koncentrací, což může být spojeno s poddávkováním pacienta na konci dávkovacího intervalu (viz Obrázek 3). V některých případech ale tato varianta může být preferována (např. ciprofloxacin).³⁵



Obrázek 3: Závislost plazmatické koncentrace léčiva na dávkování³⁵

Výpočet udržovací dávky lze pak provést podle Rovnice 8.

Rovnice 8: Vzorec pro výpočet udržovací dávky léčiv³⁵

$$\text{udržovací dávka (mg/h)} = \text{clearance léčiva} \left(\frac{\text{l}}{\text{h}} \right) * \text{cílová koncentrace} \left(\frac{\text{mg}}{\text{l}} \right)$$

3.5.3 Terapeutické monitorování léčiv

Pro kontrolu a optimalizaci dávkování je možné využít terapeutické monitorování léčiv (TDM). Jejich správná interpretace vyžaduje znalost korelace mezi koncentrací léčiva a jeho klinickým dopadem. Zároveň je třeba mít na zřeteli, že TDM často popisuje celkovou koncentraci léčiva v krvi a nerozlišuje vázanou a nevázanou frakci. To může být například v případě hypoalbuminémie problém. Zatímco výsledky TDM a celková koncentrace léčiva v krvi mohou být v normě, nevázaná frakce léčiva může být příliš vysoká.¹²

3.6 Zdroje pro určení vhodného dávkování

Existují mnohá doporučení, která navrhují úpravu dávkování léčiv u pacientů s CKD. Každé registrované léčivo má Souhrn údajů o přípravku (SmPC), kde nejčastěji v kapitole Dávkování bývá odstavec věnující se úpravám dávkování u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Další informace je možno v SmPC nalézt v kapitole Kontraindikace, Zvláštní upozornění a Farmakokinetika. Využít lze také elektronické databáze jako je Micromedex a Lexicomp. Existují rovněž knižní publikace věnující se i této problematice např. British National Formulary, The Renal Drug Handbook a Renal Pharmacotherapy.

Tyto zdroje obsahují někdy pouze obecná doporučení, jindy popisují konkrétní dávky léčiv pro daná rozmezí glomerulární filtrace. To na jedné straně usnadňuje práci lékařů, na straně druhé to může vést k prosté úpravě dávkování dle tabulek bez ohledu na další specifika pacienta.

3.7 Přehled studií

Na následujících stranách jsou Tabulky 4, 5, 6 a 7. Předkládají přehled studií z let 2000 - 2022, které se zabývaly vhodností úpravy dávkování léčiv u pacientů s CKD. Ukázalo se, že tyto studie měly velmi odlišné metodiky. Některé sledovaly pouze vybranou skupinu léčiv nebo pacienty s danými charakteristikami, využívaly různé informační zdroje pro určování vhodnosti farmakoterapie a různými způsoby hodnotily funkce ledvin. Studie se lišily i ve způsobu interpretace výsledků a výpočtu prevalencí. Z tohoto důvodu jednotlivé počty léčiv a vyjádření prevalencí v tabulkách 6 a 7 nelze mezi sebou přímo srovnávat. Tabulky tedy spíše ilustrují velkou rozdílnost výsledků napříč různými studiemi.

Tabulka 4: Charakteristika a metodika studií, které identifikovaly léčiva s nevhodnou úpravou dávkování

Autor	Rok	Země	Renální funkce pacientů	Rovnice pro stanovení funkce ledvin
Hassan ⁵	2021	Pákistán	<60 ml/min/1,73 m ²	MDRD
Saad ³⁶	2019	Libanon	<60 ml/min	Cockcroft-Gault
Sheikh ³⁷	2019	Botswana	<60 ml/min/1,73 m ²	MDRD
Guirguis-Blake ³⁸	2018	USA	15-59 ml/min	neuvádí
Laville ²	2018	Francie	<60 ml/min/1,73 m ²	CKD-EPI, de-indexed CKD-EPI, Cockcroft-Gault
O'Shaughnessy ³	2017	Irsko	<60 ml/min/1,73 m ²	CKD-EPI Cockcroft-Gault
Hoffmann ³⁹	2016	Německo	<60 ml/min	Cockcroft-Gault
Saleem ⁴⁰	2016	Pákistán	<60 ml/min/1,73 m ²	MDRD
Sönnnerstam ⁴	2016	Švédsko	všechny	CKD-EPI, Cockcroft-Gault
Yang ⁴¹	2016	Čína	<90 ml/min/1,73 m ²	Cockcroft-Gault
Doody ⁴²	2015	Austrálie	≤60 ml/min/1,73 m ²	Cockcroft-Gault
Drenth-van Maanen ⁴³	2015	Nizozemsko	10-50 ml/min/1,73 m ²	MDRD
Getachew ⁴⁴	2015	Etiopie	≤59 ml/min	Cockcroft-Gault
Khanal ⁴⁵	2015	Austrálie	všechny	Cockcroft-Gault
Manjula Devi ⁴⁶	2014	Indie	≤49 ml/min	CKD-EPI, Cockcroft-Gault
Nielsen ⁴⁷	2014	Dánsko	10–49 ml/min/1,73 m ²	MDRD
Altunbas ⁴⁸	2013	Turecko	≤50 ml/min	MDRD
Bilge ⁴⁹	2013	Turecko	všechny	Cockcroft-Gault
Jones ⁵⁰	2013	UK	<60 ml/min/1,73 m ²	Cockcroft-Gault, MDRD
Prajapati ⁵¹	2013	Indie	< 60 ml/min	Cockcroft-Gault
Decloedt ⁵²	2010	Jihoafrická republika	≤50 ml/min/1,73 m ²	MDRD
Bertsche ⁵³	2009	Německo	< 50 ml/min/1,73 m ²	Dettli's equation, MDRD
Sweileh ⁵⁴	2007	Palestina	≤59 ml/min	Cockcroft-Gault
van Dijk ⁵⁵	2006	Nizozemsko	≤51 ml/min/1,73 m ²	Jelliffe-I formula
Yap ⁵⁶	2005	USA	≤50 ml/min	Obdoba Cockcroft-Gault
Pillans ⁵⁷	2003	Austrálie	≤40 ml/min	Cockcroft-Gault
Salomon ⁵⁸	2003	Francie	kreatinin nad 0,7mg/dl	Cockcroft-Gault
Papaioannou ⁵⁹	2000	Kanada	všechny	Cockcroft-Gault

MDRD - Modification of Diet in Kidney Disease, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology

Tabulka 5: Informační zdroje které studie využily pro stanovení vhodné dávky léčiv nebo pro stanovení kontraindikovaných léčiv

Autor	Informační zdroj využitý pro stanovení vhodné dávky léčiv
Hassan⁵	Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease, Drug Information Handbook, 25th edition
Saad³⁶	Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease, Drug Information Handbook, 25th edition, American College of Physicians' Drug Prescribing in Renal failure
Sheikh³⁷	Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children 5th edition
Guirguis-Blake³⁸	Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease, Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults, Micromedex® Healthcare Series
Laville²	SmPC
O'Shaughnessy³	Renal Drug Handbook, British National Formulary
Hoffmann³⁹	SmPC
Saleem⁴⁰	British National Formulary, Drug Prescribing in Renal Failure - 2007, Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adult, Drug Dosing in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease guidelines by Lassiter et al.
Sönnerstam⁴	Geriatric Dosage Handbook
Yang⁴¹	Medication instruction schválené China Food and Drug Administration
Doody⁴²	Australian Medicines Handbook, SmPC
Drenth-van Maanen⁴³	Dutch dosing guideline
Getachew⁴⁴	Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children
Khanal⁴⁵	Australian Medicines Handbook
Manjula Devi⁴⁶	nespecifikováno
Nielsen⁴⁷	Renbase
Altunbas⁴⁸	Drug Prescription in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children, British National Formulary
Bilge⁴⁹	Studie Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function – the Three-City population-based study
Jones⁵⁰	Beers' criteria, British National Formulary
Prajapati⁵¹	Drug prescribing in Renal Failure – dosing guidelines for adults, 4th edition
Decloedt⁵²	Drug Prescribing in Renal Failure
Bertsche⁵³	Určení vhodné dávky výpočtem
Sweileh⁵⁴	Physician Disk Reference
van Dijk⁵⁵	National Drug Compendium, Renal Drug Handbook, Drug Prescribing in Renal Failure, Micromedex Healthcare service
Yap⁵⁶	Určení vhodné dávky výpočtem
Pillans⁵⁷	The Australian Medicines Handbook, British National Formulary
Salomon⁵⁸	Vidal dictionary
Papaioannou⁵⁹	Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adult, Geriatric Dosing Handbook, Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, Drug Information

SmPC – Summary of Products Characteristics

Tabulka 6: Výsledky studií které identifikovaly léčiva s nevhodným dávkováním – počty léčiv

Autor	Velikost populace	Celkový počet léčiv užívaných pacienty	Počet léčiv vyžadujících úpravu dávkování	Počet kontraindikovaných léčiv a léčiv s nevhodným dávkováním
Hassan ⁵	1537	1549	480 (30,99 %)	286 (59,58 %)
Saad ³⁶	223	-	578	363 (62,8 %)
Sheikh ³⁷	184	1143	234 (20,5 %)	127 (54,3 %)
Guirguis-Blake ³⁸	373	-	76,1 %	-
Laville ²	3033	-	-	-
O'Shaughnessy ³	119	1539	567 (36,84 %)	41 dle RDH, 132 dle BNF
Hoffmann ³⁹	685	4316	2184 (50,6 %)	169 (7,7 %)
Saleem ⁴⁰	205	1534	522 (34 %)	304 (58,2 %)
Sönnerstam ⁴	428	-	547	50 (9,1 %)
Yang ⁴¹	202	1733	-	263 (15,18 %)
Doody ⁴²	251	-	-	116
Drenth-van Maanen ⁴³	1327	-	1722	690 (40,1 %)
Getachew ⁴⁴	73	372	115 (31 %)	58 (51 %)
Khanal ⁴⁵	4035	-	-	-
Manjula Devi ⁴⁶	50	506	107 (21,14 %)	88 (82,2 %)
Nielsen ⁴⁷	232	1633	436	66 (15 %)
Altunbas ⁴⁸	388	2808	1357 (48,3 %)	171 (12,6 %)
Bilge ⁴⁹	185	-	-	-
Jones ⁵⁰	100	622		81 (13 %)
Prajapati ⁵¹	205	1338	180 (13,45 %)	146 (81,11 %)
Decloedt ⁵²	97	615	117 (19 %)	37 (32 %)
Bertsche ⁵³	68	805	110 (14 %)	53 (48 %)
Sweileh ⁵⁴	78	1001	193 (19 %)	142 (73,58 %)
van Dijk ⁵⁵	237	1718	411 (23,9 %)	169 (41,1 %)
Yap ⁵⁶	224	-	207	52 (25%)
Pillans ⁵⁷	192	-	248	105 (42,2 %)
Salomon ⁵⁸	164	1469	886	34%
Papaioannou ⁵⁹	456	-	-	-

RDH – The Renal Drug Handbook, BNF – British National Formulary, (-) ve studii nejsou tato data uvedena

Tabulka 7: Výsledky studií které identifikovaly léčiva s nevhodným dávkováním - zástupci

Autor	Velikost populace	Prevalence pacientů s alespoň 1 léčivem s nevhodným dávkováním vzhledem k funkci ledvin	Nejčastější léčiva s nevhodným dávkováním
Hassan⁵	1537	231 (15,03 %)	cefepim, ciprofloxacin, meropenem, rosuvastatin, cefoperazon/sulbactam
Saad³⁶	223	188 (84,3 %)	fenofibrát, bisoprolol, spironolakton, enoxaparin, kaptopril
Sheikh³⁷	184	78 (69,6 %)	-
Guirguis-Blake³⁸	373	29 %	-
Laville²	3033	52 %	alopurinol, ramipril, perindopril
O'Shaughnessy³	119	dle RDH 34 (28,6 %), dle BNF 76 (63,9 %), dle RDH nebo BNF 78 (65,5 %)	-
Hoffmann³⁹	685	135 (19,7 %)	ramipril, gabapentin, alopurinol, digoxin, levetiracetam
Saleem⁴⁰	205	151 (73,65 %)	amikacin, cefalosporiny, chlorochin, linezolid, spironolakton
Sönnerstam⁴	428	44 (13,5 %)	alopurinol, memantin, amoxicilin, ampicilin, cefotaxim
Yang⁴¹	202	-	piperacilin-tazobactam, levofloxacin, ceftazidim, adefovir, entecavir
Doody⁴²	251	81 (32,3 %)	metformin, spironolakton, atenolol, glimepirid, kodein
Drenth-van Maanen⁴³	1327	612 (46,1 %)	eplerenon, levocetirizin, hydrochlorothiazid, metformin, benzbromaron
Getachew⁴⁴	73	15 (27,8 %)	alopurinol, cotrimoxazol, spironolakton, flukonazol, ceftazidim
Khanal⁴⁵	4035	1135 (28,1 %)	perindopril, fenofibrát, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin
Nielsen⁴⁷	232	53 (23 %)	hořčík, simvastatin, ramipril, spironolakton, mirtazapin
Altunbas⁴⁸	388	-	famotidin, metformin, gliklazid, ACEi, digoxin
Bilge⁴⁹	185	149 (80,5 %)	NSAID, chinolony, ACEi, atorvastatin, léčiva na dnu
Jones⁵⁰	100	56 (56 %)	ATB, antihypertenziva, antidiabetika, analgetika, diuretika
Prajapati⁵¹	205	-	antibiotika, analgetika, léčiva působící na GIT

Decloedt ⁵²	97	61 (63 %)	co-amoxiclav, atenolol, gliklazid, ethambutol, ciprofloxacín
Sweileh ⁵⁴	78	63 (81 %)	ranitidin, ATB, digoxin, kardiovaskulární medikace, metoklopramid
Yap ⁵⁶	224	49 (22 %)	cimetidin, lisinopril, ranitidin, quinapril, atenolol
Pillans ⁵⁷	192	105 (42,2 %)	metformin, atenolol, glibenklamid, alopurinol, sotalol
Papaioannou ⁵⁹	456	197 (43,2 %)	ranitidin, glyburid, hydrochlorothiazid, alopurinol

RDH – The Renal Drug Handbook, BNF – British National Formulary, ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, NSAID – nesteroidní antiflogistika, ATB – antibiotika, GIT – gastrointestinální trakt, (-) ve studii nejsou tato data uvedena

4 PRAKTICKÁ ČÁST

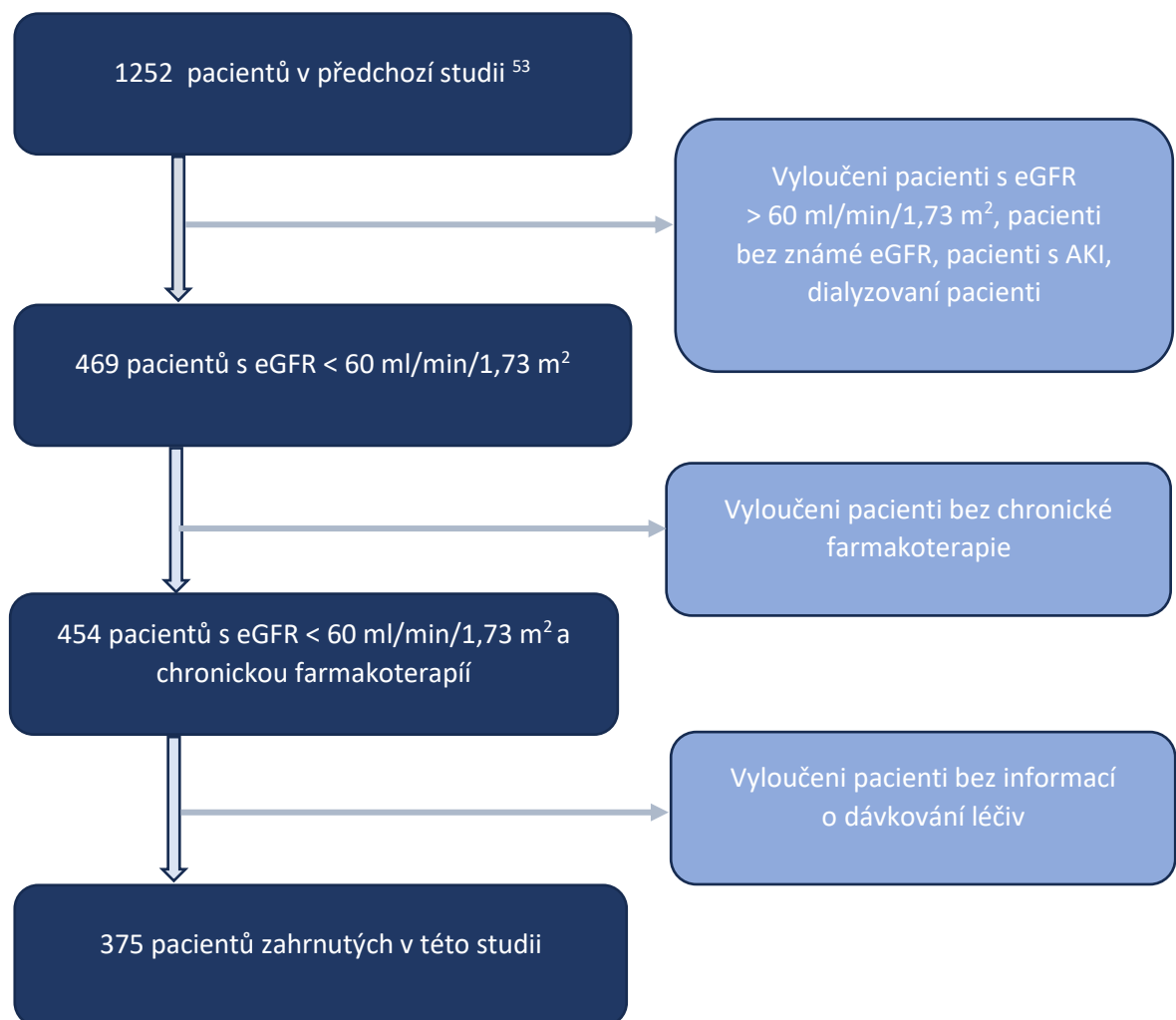
4.1 Metodika

4.1.1 Design studie a sledovaná populace

Tato studie je observační průřezová studie. Sledovala vhodnost farmakoterapie u pacientů s CKD vzhledem k jejich funkci ledvin. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří byli v srpnu až listopadu roku 2018 neplánovaně hospitalizováni ve Fakultní nemocnici Hradec Králové prostřednictvím Kliniky urgentní medicíny a kterým byla zároveň naměřena eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² podle rovnice CKD-EPI 2009. Ze studie byli vyloučeni pacienti s AKI, dialyzovaní pacienti, pacienti bez chronické farmakoterapie a pacienti, u kterých nebylo známo dávkování léčiv.

4.1.2 Zdroj dat

Zdrojem dat byla databáze Microsoft Access, která vznikla v rámci předchozí studie a vycházela z údajů v nemocničním informačním systému. Obsahovala demografické údaje pacientů, jejich osobní a lékovou anamnézu, laboratorní údaje, klinické údaje a údaje o hospitalizaci. Tato předchozí studie zkoumala lékové problémy jako potenciální příčinu hospitalizací. Hodnotila 1252 pacientů, z nichž kritéria pro zařazení do naší studie splnilo 375 pacientů, viz Obrázek 4.



Obrázek 4: Výběr pacientů pro studii

4.1.3 Definice pojmů

Vhodnost farmakoterapie byla posuzována na základě SmPC dostupného na webových stránkách SÚKL. Při analýze byly využity následující pojmy:

Renálně rizikové léčivo – léčivo, které při určitém snížení funkce ledvin vyžaduje podle SmPC konkrétní úpravu dávkování nebo je kontraindikované

Léčivo vyžadující úpravu dávkování – léčivo, které u konkrétního pacienta vyžaduje podle SmPC úpravu dávkování kvůli snížené hodnotě eGFR pacienta

Léčivo s nevhodným dávkováním – léčivo, jehož dávka je u konkrétního pacienta vyšší, než doporučuje SmPC při pacientově hodnotě eGFR

Léčivo s vhodným dávkováním – léčivo, jehož dávka u konkrétního pacienta není vyšší, než doporučuje SmPC při pacientově hodnotě eGFR

Kontraindikované léčivo – léčivo, u kterého SmPC uvádí, že při pacientově eGFR je kontraindikované nebo se jeho užívání nedoporučuje

Léčiva, u kterých SmPC popisuje úpravu dávkování jen obecně (např. při snížené funkci ledvin může být vhodné upravit dávkování) nebo doporučuje pouze užívání s opatrností, nebyla v této studii hodnocena jako renálně riziková léčiva.

4.1.4 Analýza dat

Analýza dat probíhala v databázi Microsoft Access, která byla vytvořena speciálně pro tuto studii, a dále také v Microsoft Excel. Obrázek 5 nabízí náhled do databáze.

V rámci studie byly postupně hodnoceny farmakoterapie všech 375 pacientů. Do databáze byly průběžně vkládány informace z SmPC všech léčiv ve studii. Na základě těchto informací docházelo u každého pacienta k automatické selekci renálně rizikových léčiv. Tato léčiva byla následně blíže analyzována a na základě údajů z SmPC a dle eGFR pacienta bylo vyhodnoceno, zda se jedná o léčiva vyžadující úpravu dávkování, léčiva s nevhodným dávkováním, léčiva s vhodným dávkováním nebo léčiva kontraindikovaná.

4.1.5 Výstupy práce

Prevalence pacientů užívajících alespoň jedno léčivo vyžadující úpravu dávkování, léčivo s nevhodným dávkováním nebo léčivo kontraindikované byly vyjádřeny v absolutních číslech i procentuálně. Při výpočtu procent byl numerátorem absolutní počet pacientů užívajících dané léčivo a denominátorem byl celkový počet pacientů zahrnutých v této studii. Prevalence byla uvedena spolu s 95% konfidenčním intervalem (CI).

Prevalence léčiv vyžadujících úpravu dávkování, léčiv s nevhodným dávkováním a léčiv kontraindikovaných byly vyjádřeny absolutními čísly. Procentuálně byla vyjádřena prevalence renálně rizikových léčiv, která byla vypočtena jako podíl absolutního počtu renálně rizikových léčiv a všech léčiv užívaných pacienty. Procentuální zastoupení kontraindikovaných léčiv a léčiv vyžadujících úpravu dávkování bylo vypočteno jako podíl počtu kontraindikovaných léčiv nebo léčiv vyžadujících úpravu dávkování a počtu renálně rizikových léčiv. Pro výpočet procentuálního zastoupení léčiv s nevhodnou úpravou dávkování byl nominátorem absolutní počet léčiv s nevhodnou úpravou dávkování a jako denominátor byl zvolen absolutní počet léčiv vyžadujících úpravu dávkování.

ID 592 67 female eGFR 0,568 ml/s = 34 ml/min

warfarin 0-8-0
 levothyroxine sodium 225-0-0
 allopurinol 100-0-0
 bisoprolol 5-0-0
 rosuvastatin 0-0-20
 perindopril 5-0-0
furosemide 40-0-0
 spironolactone 25-0-0
 glimepiride 2-0-0
metformin 850-0-850

Renal risk drugs Search Adjust the dose
 metformin
 perindopril
 rosuvastatin
 spironolactone
 allopurinol
 glimepiride
 bisoprolol

No need to adjust Search
 No Need to adjust
 furosemide
 levothyroxine sodium
 warfarin

Medical History Hospitalization details

Lab values

notes

Guide for dosage adjustment next

3 0 Prescriptions which required dosage adjustment max renal dose

prescriptions which required do	eGFR treshold	max renal dose	consensus_dosin	SPC	BNF
metformin	45	max 1000 mg/den		<input checked="" type="checkbox"/>	
perindopril	60	2/2,5 mg		<input checked="" type="checkbox"/>	
rosuvastatin	60	dávka pod 40 mg (40 mg je KI)		<input checked="" type="checkbox"/>	

1 1 1 Inappropriate dose adjustments 2 2

medication with inappropriate d	wrong dose	max dose	eGFR
perindopril	5 mg	2,5 mg	34
metformin	1700 mg	1000 mg	34

Appropriate dosage adjustments

medication with appropriate dosage a	eGFR
rosuvastatin	

0 0 Contraindicated medications + reason for the contraindication

KI medication	eGFR	reason for KI

Adverse drug events

causative medication	ADE

Cautious use (risk of hyperkalemia, NSAIDs)

cautious	reason for caution
spironolactone	hyperkalemia

Obrázek 5: Náhled do databáze Microsoft Access

4.2 Výsledky

Studie celkem analyzovala 375 pacientů. Tabulka 8 předkládá demografické a klinické charakteristiky sledované populace. Věkový medián populace byl 80 let. 54 % pacientů byly ženy. Nejčastější komorbiditou byla arteriální hypertenze (78 %), následovala dyslipidémie (44 %) a diabetes mellitus (42 %).

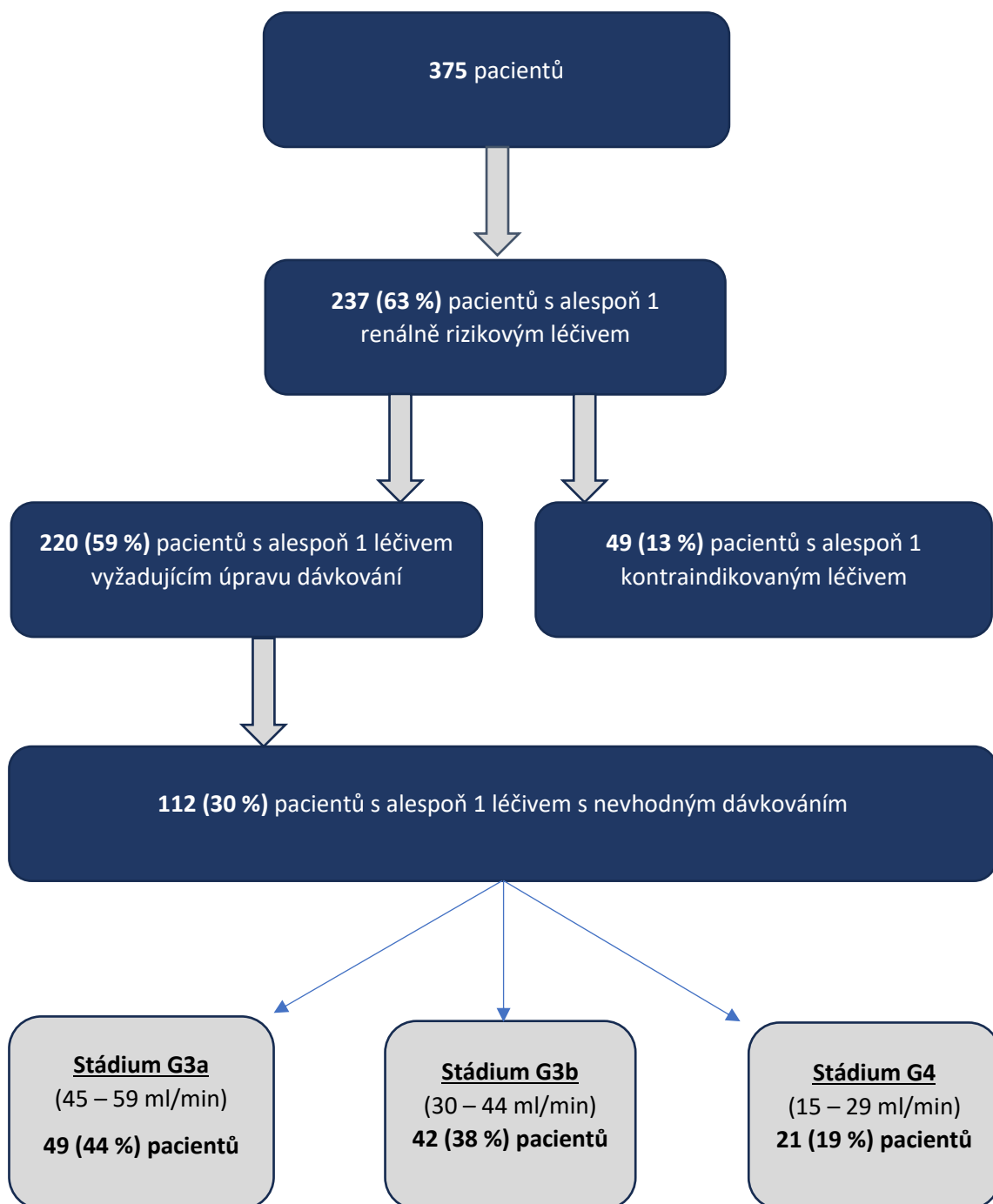
Tabulka 8: Charakteristika studované populace

Demografické a klinické charakteristiky	Celkem	eGFR 45–59 ml/min	eGFR 30–44 ml/min	eGFR 15–29 ml/min
Počet pacientů	375	159	138	78
Věk				
medián	80	78	82	81
IQR	71–87	70–86	75–88	70–87
Pohlaví				
ženy – N (%)	204 (54 %)	85 (53,5 %)	73 (53 %)	46 (59 %)
muži – N (%)	171 (46 %)	74 (46,5 %)	65 (47 %)	32 (41 %)
Počet léčiv				
medián	8	7	8	8
IQR	5–11	5–10	6–10	6–12
Polyfarmakoterapie				
≥ 5 léčiv – N (%)	306 (82 %)	85 (53,5 %)	115 (83 %)	69 (88 %)
≥ 10 léčiv – N (%)	132 (35 %)	74 (46,5 %)	48 (35 %)	35 (45 %)
Komorbiditní index Charlsonové				
medián	6	5	6	6
IQR	4–7	4–6	5–7	5–7
Komorbidity				
Arteriální hypertenze	78 %	74 %	81 %	79 %
Dyslipidémie	44 %	40 %	48 %	45 %
Diabetes mellitus	42 %	38 %	44 %	45 %
Chlopenní vady	34 %	23 %	43 %	40 %
Onemocnění koronárních tepen	32 %	23 %	39 %	36 %
Fibrilace síní	30 %	25 %	35 %	33 %
Obezita	30 %	35 %	26 %	26 %
Chronické onemocnění ledvin	27 %	16 %	36 %	51 %
Vertebrogenní algický syndrom	24 %	23 %	26 %	22 %
Srdeční selhání	25 %	15 %	28 %	37 %
Anémie	19 %	14 %	20 %	24 %
Tumor	18 %	29 %	23 %	19 %
Chronická žilní insuficience	16 %	14 %	18 %	18 %
Hyperurikémie/dna	16 %	16 %	15 %	13 %
Demence	14 %	14 %	16 %	9 %
Osteoartróza	14 %	11 %	17 %	15 %
Benigní hyperplázie prostaty	13 %	11 %	14 %	13 %
Hypotyreóza	13 %	13 %	12 %	11 %
Onemocnění periferních tepen	11 %	9 %	13 %	9 %

eGFR – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace, IQR – mezikvartilové rozpětí

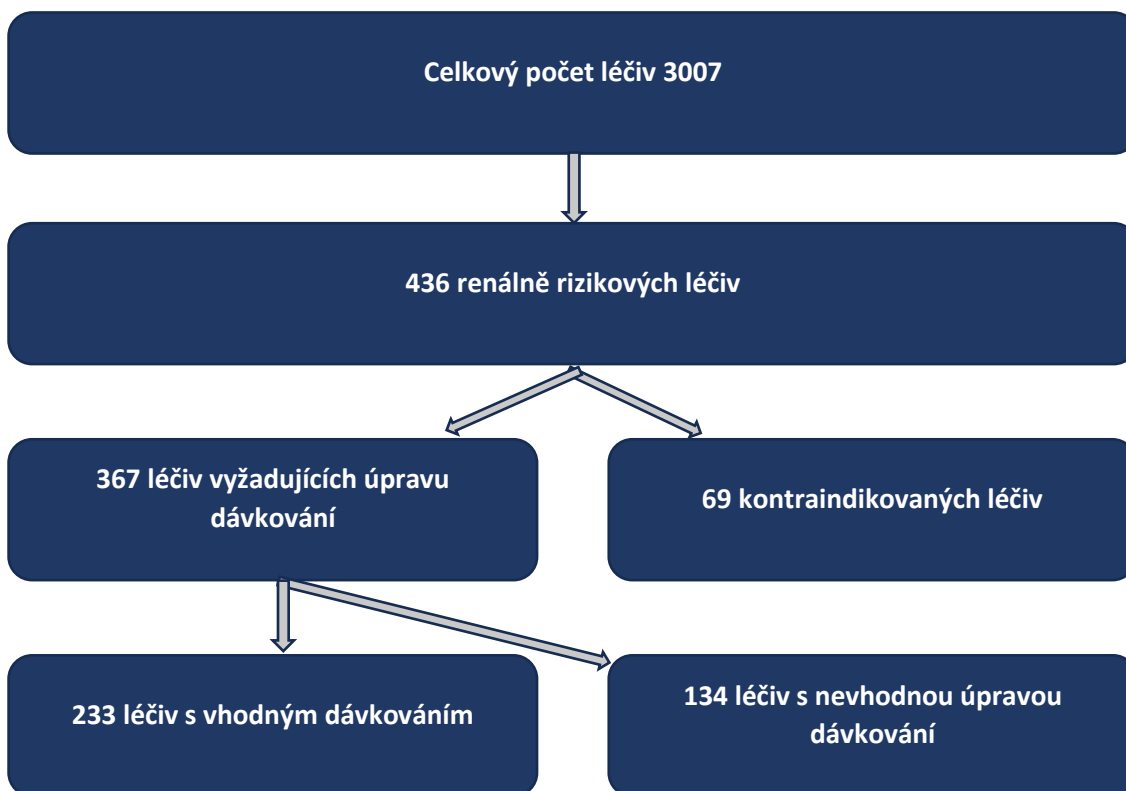
Poznámky: denominátorem je celkový počet pacientů v daném stádiu

Z celkového počtu 375 pacientů 237 pacientů (63 %) (95 % CI 58 - 68) užívalo alespoň jedno renálně rizikové léčivo, z nichž 49 pacientů (13 %) užívalo minimálně 1 kontraindikované léčivo. 220 pacientů (59 %) užívalo alespoň 1 léčivo vyžadující úpravu dávkování kvůli snížené funkci ledvin a 112 pacientů (30 %) (95 % CI 25-34) užívalo minimálně 1 léčivo s nevhodným dávkováním, viz Obrázek 6.



Obrázek 6: Schéma popisující zastoupení pacientů dle vhodnosti úpravy dávkování léčiv

Pacienti celkem užívali 3007 léčiv. 436 (14 %) léčiv bylo označeno jako renálně rizikové léčivo. 69 (16 %) z nich bylo kontraindikovaných a 367 (84 %) léčiv vyžadovalo úpravu dávkování. V 233 (63 %) případech z 367 byla úprava dávkování provedena vhodně a ve 134 (37 %) případech bylo dávkování nevhodné, viz Obrázek 7.



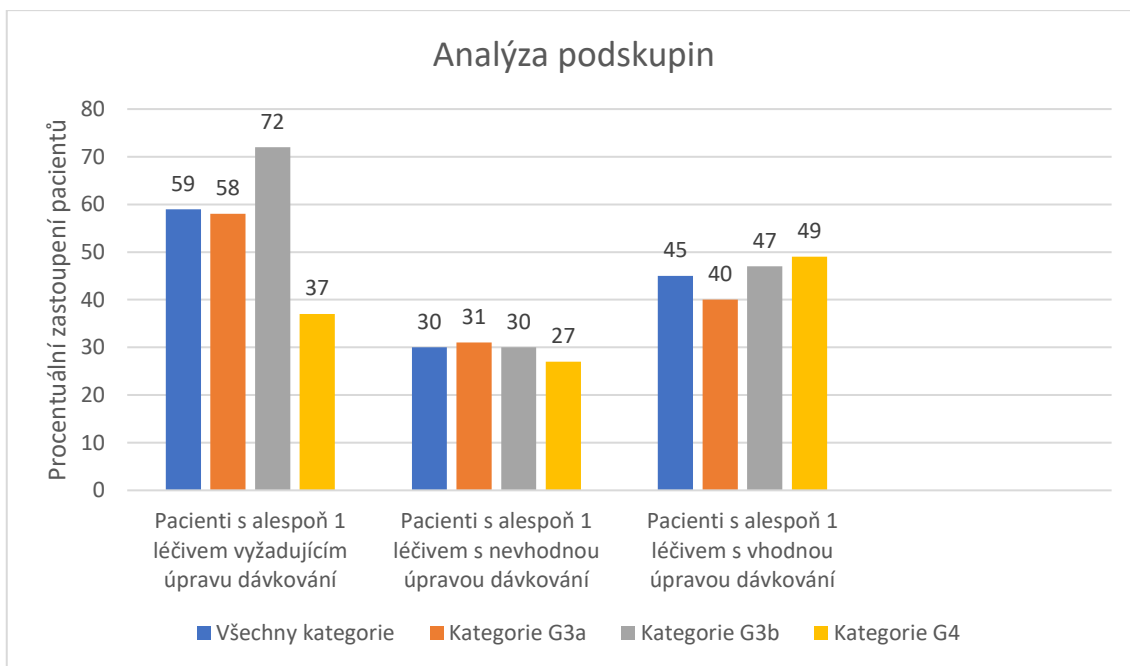
Obrázek 7: Schéma popisující zastoupení renálně rizikových léčiv

Zvláště byla provedena také analýza jednotlivých stádií CKD. Nejvíce pacientů vyžadujících úpravu dávkování bylo v kategorii G3b. Jednalo se o 99 pacientů, což je 72 % všech pacientů v této kategorii. Nejvíce pacientů s alespoň 1 léčivem s nevhodnou úpravou dávkování bylo v kategorii G3a. Alespoň 1 léčivo s nevhodnou úpravou dávkování užívalo v této kategorii 49 pacientů (31 %). Nejvyšší počet pacientů s alespoň 1 léčivem s vhodnou úpravou dávkování byl v kategorii G3b. Jednalo se o 65 pacientů (47 %). Podrobnosti viz Tabulka 9 a Obrázek 8.

Tabulka 9: Analýza podskupin - pacienti

Kategorie	Celkový počet pacientů	Počet pacientů vyžadujících úpravu dávkování	Počet pacientů s léčivem s nevhodnou úpravou dávkování	Počet pacientů s léčivem s vhodnou úpravou dávkování
G3a	159	92 (58 %)	49 (31 %)	64 (40 %)
G3b	138	99 (72 %)	42 (30 %)	65 (47 %)
G4	78	29 (37 %)	21 (27 %)	38 (49 %)
<i>celkem</i>	<i>375</i>	<i>220</i>	<i>112</i>	<i>167</i>

Poznámky: denominátorem je celkový počet pacientů v daném stádiu



Obrázek 8: Graf popisující procentuální zastoupení pacientů s léčivy vyžadujícími úpravu dávkování, s léčivy s nevhodným dávkováním a s léčivy s vhodným dávkováním v jednotlivých kategoriích CKD

Kromě 2 výjimek užívali všechna kontraindikovaná léčiva pacienti z kategorie G4. Také z hlediska celkového nesouladu s doporučeními v SmPC bylo nejvíce pacientů v kategorii G4 (viz Tabulka 10). Z celkových 69 kontraindikovaných léčiv bylo předepsáno pacientům z kategorie G4 67 léčiv a 2 léčiva byla předepsána pacientům z kategorie G3b.

Tabulka 10: Analýza podskupin – pacienti s léčivy v rozporu s SmPC

Kategorie	Celkový počet pacientů	Počet pacientů s léčivem s nevhodnou úpravou dávkování	Počet pacientů s KI léčivem	Počet pacientů s KI léčivem nebo s léčivem s nevhodným dávkováním
G3a	159	49 (31 %)	0 (0 %)	49 (31 %)
G3b	138	42 (30 %)	2 (1 %)	43 (31 %)
G4	78	21 (27 %)	47 (59 %)	54 (68 %)

KI – kontraindikované

Poznámky: denominátorem je celkový počet pacientů v daném stádiu

Nejvíce léčiv s nevhodnou úpravou dávkování bylo nalezeno v kategorii G3b. Jednalo se o 54 léčiv, což je 40 % všech identifikovaných léčiv s nevhodnou úpravou dávkování. Podrobnosti viz Tabulka 11.

Tabulka 11: Analýza podskupin – léčiva s nevhodnou úpravou dávkování

	N	%
Léčiva s nevhodnou úpravou dávkování v kategorii G3a	52	38.8
Léčiva s nevhodnou úpravou dávkování v kategorii G3b	54	40.3
Léčiva s nevhodnou úpravou dávkování v kategorii G4	28	20.9
<i>celkem</i>	<i>134</i>	<i>100</i>

Celkem bylo identifikováno 46 různých léčiv, která podle SmPC vyžadovala úpravu dávkování kvůli snížené funkci ledvin pacientů. Léčiva, která nejčastěji vyžadovala úpravu dávkování byla perindopril, ramipril, metformin, amilorid, spironolakton, pregabalín, gabapentin, tiaprid, fenofibrát, rosuvastatin, digoxin, dabigatran etexilát, rivaroxaban a alopurinol.

Nejčastější léčiva s vhodnou úpravou dávkování byla ramipril, amilorid, metformin, spironolakton, pregabalín, gabapentin, rosuvastatin, tiaprid, alopurinol, digoxin a dabigatran etexilát.

Naopak léčiva s nevhodnou úpravou dávkování s nejvyšší četností byly perindopril, fenofibrát, metformin, ramipril, spironolakton, trimetazidin, levocetirizin, trospium, cetirizin, rivaroxaban a sitagliptin. U léčiv levocetirizin, cetirizin, alogliptin, amoxicilin, baklofen a ciprofibrát nikdy nedošlo ke správné úpravě dávkování. Vysoké procento nevhodného dávkování bylo i u perindoprilu (92 %), fenofibrátu (91 %), trimetazidinu (83 %), sitagliptinu (75 %), solifenacinu (67 %) a trospia (67 %). Tabulka 12 blíže charakterizuje vhodnost dávkování léčiv seřazených od nejvyšší četnosti nevhodného dávkování.

Tabulka 12: Bližší charakterizace léčiv s nevhodnou úpravou dávkování

Renálně riziková léčiva	N celkem	N léčiv vyžadujících úpravu dávkování	N vhodné dávkování	N nevhodné dávkování	N KI	Nonadherence (+KI)
perindopril	62	62	5	57	-	92 %
fenofibrát	14	11	1	10	3	91 % (92 %)
metformin	40	37	28	9	3	24 % (30 %)
ramipril	53	46	38	8	-	17 %
spironolakton	63	20	13	7	-	35 %
trimetazidine	6	6	1	5	-	83 %
levocetirizin	5	4	-	4	-	100 %
trospium	9	6	2	4	-	67 %
cetirizin	5	3	-	3	-	100 %
rivaroxaban	12	8	5	3	-	38 %
sitagliptin	7	4	1	3	-	75 %
digoxin	15	9	7	2	-	22 %
gabapentin	12	12	10	2	-	17 %
memantin	7	5	3	2	-	40 %
solifenacin	8	3	1	2	-	67 %
tiaprid	15	12	10	2	-	17 %
alogliptin	1	1	-	1	-	100 %
amoxicilin	1	1	-	1	-	100 %
apixaban	17	6	5	1	-	17 %
baklofen	1	1	-	1	-	100 %
ciprofibrát	2	1	-	1	-	100 %
dabigatran etexilát	13	8	7	1	2	13 % (30 %)
lisinopril	2	2	1	1	-	50 %
metoklopramid	4	2	1	1	-	50 %
pregabalín	14	13	12	1	-	8 %
rosuvastatin	18	11	10	1	5	9 % (38 %)
vildagliptin	3	2	1	1	-	50 %

KI - kontraindikované

Tabulky 13, 14 a 15 popisují zastoupení všech léčiv vyžadujících úpravu dávkování, léčiv s nevhodnou úpravou dávkování a léčiv s vhodnou úpravou dávkování.

Tabulka 13: Přehled všech léčiv vyžadujících úpravu dávkování

Léčiva vyžadující úpravu dávkování	N	%
perindopril	62	16,9
ramipril	46	12,5
metformin	37	10,1
amilorid	36	9,8
spironolakton	20	5,4
pregabalin	13	3,5
gabapentin	12	3,3
tiaprid	12	3,3
fenofibrát	11	3,0
rosuvastatin	11	3,0
digoxin	9	2,5
dabigatran etexilát	8	2,2
rivaroxaban	8	2,2
alopurinol	7	1,9
apixaban	6	1,6
trimetazidin	6	1,6
tropium	6	1,6
memantin	5	1,4
kodein	5	1,4
sitagliptin	4	1,1
levocetirizin	4	1,1
solifenacin	3	0,8
bisoprolol	3	0,8
cetirizin	3	0,8
lisinopril	2	0,5
piracetam	2	0,5
metoklopramid	2	0,5
vildagliptin	2	0,5
valaciklovir	2	0,5
paracetamol	2	0,5
acebutolol	2	0,5
methotrexát	2	0,5
valganciklovir	1	0,3
alogliptin	1	0,3
amantadin	1	0,3
amoxicilin	1	0,3
sulfamethoxazol a trimethoprim	1	0,3
baklofen	1	0,3
sotalol	1	0,3
ciprofibrát	1	0,3
paroxetin	1	0,3
naproxen	1	0,3

mykofenolát mofetil	1	0,3
hydroxyzin	1	0,3
levetiracetam	1	0,3
pramipexol	1	0,3
celkem	367	100,0

Tabulka 14: Přehled všech léčiv s nevhodnou úpravou dávkování

Léčiva s nevhodnou úpravou dávkování	N	%
perindopril	57	42,5
fenofibrát	10	7,5
metformin	9	6,7
ramipril	8	6,0
spironolakton	7	5,2
trimetazidin	5	3,7
levocetirizin	4	3,0
tropium	4	3,0
cetirizin	3	2,2
rivaroxaban	3	2,2
sitagliptin	3	2,2
digoxin	2	1,5
gabapentin	2	1,5
memantin	2	1,5
solifenacin	2	1,5
tiaprid	2	1,5
alogliptin	1	0,7
amoxicilin	1	0,7
apixaban	1	0,7
baklofen	1	0,7
ciprofibrát	1	0,7
dabigatran etexilát	1	0,7
lisinopril	1	0,7
metoklopramid	1	0,7
pregabalin	1	0,7
rosuvastatin	1	0,7
vildagliptin	1	0,7
celkem	134	100,0

Tabulka 15: Přehled všech léčiv s vhodnou úpravou dávkování

Léčiva s vhodnou úpravou dávkování	N	%
ramipril	38	16,3
amilorid	36	15,5
metformin	27	11,6
spironolakton	13	5,6
pregabalin	12	5,2
gabapentin	10	4,3
rosuvastatin	10	4,3
tiaprid	10	4,3
allopurinol	7	3,0
digoxin	7	3,0
dabigatran etexilát	7	3,0
kodein	5	2,1
rivaroxaban	5	2,1
perindopril	5	2,1
apixaban	5	2,1
bisoprolol	3	1,3
memantin	3	1,3
valaciclovir	2	0,9
paracetamol	2	0,9
acebutolol	2	0,9
trospium	2	0,9
methotrexát	2	0,9
piracetam	2	0,9
hydroxyzin	1	0,4
betaxolol	1	0,4
fenofibrát	1	0,4
amantadin	1	0,4
levetiracetam	1	0,4
lisinopril	1	0,4
metoklopramid	1	0,4
naproxen	1	0,4
vildagliptin	1	0,4
paroxetin	1	0,4
pramipexol	1	0,4
sitagliptin	1	0,4
solifenacin	1	0,4
sotalol	1	0,4
sulfamethoxazol a trimethoprim	1	0,4
trimetazidin	1	0,4
valganciclovir	1	0,4
mykofenolát mofetil	1	0,4
celkem	233	100,0

Nejčastěji užívaná kontraindikovaná léčiva byla podle SmPC nízkodávková kyselina acetylsalicylová, hydrochlorothiazid, rosuvastatin, fenofibrát, chlortalidon, melperon a metformin. Desmopressin byl jediné kontraindikované léčivo, které užívali pacienti ve stádiu G3b. Ostatní léčiva užívali pacienti ve stádiu G4. Podrobnosti viz Tabulka 16.

Tabulka 16: Přehled kontraindikovaných léčiv

Kontraindikovaná léčiva	N	%
acetylsalicylová kyselina (nízká dávka)	20	29,0
hydrochlorothiazid	14	20,3
rosuvastatin	5	7,2
fenofibrát	3	4,3
chlortalidon	3	4,3
melperon	3	4,3
metformin	3	4,3
dabigatran etexilát	2	2,9
desmopressin	2	2,9
gliklazid	2	2,9
glimepirid	2	2,9
ibandronová kyselina	2	2,9
nitrofurantoin	2	2,9
acetylsalicylová kyselina (analgetická dávka)	1	1,4
alendronová kyselina	1	1,4
alfuzosin	1	1,4
eplerenon	1	1,4
naproxen	1	1,4
nimesulid	1	1,4
celkem	69	100,0

Tabulky 17, 18 a 19 popisují zastoupení léčiv s nevhodnou úpravou dávkování v jednotlivých stádiích CKD.

Tabulka 17: Léčiva s nevhodnou úpravou dávkování ve stádiu G3a

Stádium G3a - léčiva s nevhodnou úpravou dávkování	N	%
perindopril	33	63,5
fenofibrát	4	7,7
rivaroxaban	3	5,8
ramipril	3	5,8
tropium	2	3,8
trimetazidin	1	1,9
tiaprid	1	1,9
pregabalin	1	1,9
metformin	1	1,9
levocetirizin	1	1,9
gabapentin	1	1,9
baklofen	1	1,9
celkem	52	100,0

Tabulka 18: Léčiva s nevhodnou úpravou dávkování ve stádiu G3b

Stádium G3b - léčiva s nevhodnou úpravou dávkování	N	%
perindopril	16	29,6
metformin	8	14,8
fenofibrát	6	11,1
trimetazidin	4	7,4
ramipril	4	7,4
tropium	2	3,7
cetirizin	2	3,7
sitagliptin	2	3,7
ciprofibrát	1	1,9
dabigatran etexilát	1	1,9
digoxin	1	1,9
levocetirizin	1	1,9
alogliptin	1	1,9
metoklopramid	1	1,9
vildagliptin	1	1,9
rosuvastatin	1	1,9
tiaprid	1	1,9
lisinopril	1	1,9
celkem	54	100,0

Tabulka 19: Léčiva s nevhodnou úpravou dávkování ve stádiu G4

Stádium G4 - léčiva s nevhodnou úpravou dávkování	N	%
perindopril	8	28,6
spironolakton	7	25,0
solifenacin	2	7,1
memantin	2	7,1
levocetirizin	2	7,1
sitagliptin	1	3,6
ramipril	1	3,6
gabapentin	1	3,6
digoxin	1	3,6
cetirizin	1	3,6
apixaban	1	3,6
amoxicilin	1	3,6
celkem	28	100,0

5 DISKUSE

5.1 Shrnutí výsledků práce a srovnání s podobnými studii

Cílem této práce bylo na základě SmPC analyzovat nutnost a vhodnost úpravy dávkování léčiv u pacientů s CKD.

Tato studie sledovala 375 pacientů. Ukázalo se, že 63 % pacientů užívalo alespoň jedno léčivo, u kterého bylo třeba brát ohled na funkci ledvin. U 13 % pacientů bylo nalezeno alespoň jedno kontraindikované léčivo. 59 % pacientů užívalo alespoň jedno léčivo vyžadující úpravu dávkování a 30 % pacientů užívalo alespoň jedno léčivo s nevhodným dávkováním. Prevalence pacientů s nevhodným dávkováním nabývá v zahraničních studiích velmi rozdílných hodnot. Ve studiích, které byly zahrnuty do naší rešerše uvedené v teoretické části, se pohybuje mezi 13,5 %⁴ a 84,3 %.³⁶

Tato studie dále identifikovala 436 renálně rizikových léčiv. 16 % z nich bylo pro pacienty kontraindikovaných a 84 % léčiv vyžadovalo úpravu dávkování. V 63 % případů bylo dávkování vhodné a v 37 % případů nevhodné. Celkem 47 % renálně rizikových léčiv mělo buď nevhodné dávkování nebo bylo kontraindikovaných. Z rešerše zahraničních studií vyplývaly opět velmi odlišné výsledky. Prevalence léčiv s nevhodným dávkováním se pohybovala mezi 7,7 %³⁹ a 82,2 %.⁴⁶

Srovnání s ostatními studii ale naráží na řadu úskalí. Pro provedení analýzy vhodnosti dávkování léčiv u pacientů s CKD neexistuje jednotný standard. Metodiky jednotlivých studií se tak velmi liší. Zatímco většina studií včetně této zahrnuje pacienty s renální funkcí < 60 ml/min/1,73 m², další studie sledují např. pouze pacienty s eGFR ≤ 40 ml/min (Pillans et al., 2003⁵⁷) nebo naopak všechny pacienty s eGFR < 90 ml/min/1,73 m² (Yang et al., 2016⁴¹).

Jednotlivé studie se také rozcházejí v charakteristikách populací, které analyzují. Některé studie tak zahrnují pouze pacienty, kteří mají kromě snížené funkce ledvin také arteriální hypertenzi a/nebo diabetes (Doody et al., 2015⁴²), srdeční selhání (Altunbas et al., 2013⁴⁸), demenci nebo kognitivní zhoršení (Sönnnerstam et al., 2016⁴). Další studie sledují pouze pacienty, kteří přesahují určitý věk a zároveň užívají studii definovaná léčiva (Khanal et al., 2015⁴⁵, Drenth-van Maanen et al., 2015⁴³, Papaioannou et al., 2000⁵⁹). Naše studie naproti tomu zahrnovala pacienty s různými diagnózami a analyzovala nejen vybranou skupinu léčiv, ale všechna léčiva, která pacienti užívali.

Další odlišností je i způsob odhadu funkce ledvin. Studie nejčastěji uvádí použití rovnice Cockrofta a Gaulta (např. Saad et al., 2019³⁶, Hoffmann et al., 2016³⁹, Bilge et al., 2013⁴⁹, Prajapati et al., 2013⁵¹), která mírně nadhodnocuje renální funkci. Jiné studie využívají přesnější MDRD (Nielsen et al., 2014⁴⁷, Altunbas et al., 2013⁴⁸) nebo rovnici CKD-EPI (Laville et al., 2018²), která byla aplikována i v rámci této studie.

Rozdílem mezi metodikami jednotlivých studií je i využívání různých informačních zdrojů k určení vhodnosti dávkování léčiv. Tato studie vztahovala vhodnost úpravy dávkování léčiv k SmPC, které bylo využito i v dalších studiích (Laville et al., 2018², Hoffmann et al., 2016³⁹, Doody et al., 2015⁴²). Řada studií se ale spoléhala na jiné zdroje, jako je např. Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease (Hassan et al., 2021⁵, Saad et al., 2019³⁶, Guirguis-Blake et al., 2018³⁸), British National Formulary (Saleem et al., 2016⁴⁰, Altunbas et al., 2013⁴⁸, Jones et al., 2013⁵⁰), Drug Prescribing in Renal Failure (Declodt et al., 2010⁵², Prajapati et al., 2013⁵¹,

Papaioannou et al., 2000⁵⁹) nebo The Australian Medicines Handbook (Doody et al., 2015⁴², Khanal et al., 2015⁴⁵, Pillans et al., 2003⁵⁷).

To, že způsob výpočtu renální funkce a výběr informačního zdroje pro hodnocení vhodnosti dávkování významně ovlivňuje výsledek studie, dokládá studie Sönerstam et al., 2016⁴. Tato studie hodnotila renální funkce zejména na základě rovnice Cockrofta a Gaulta a výsledky srovnala s hodnotami, které by vycházely při použití rovnice CKD-EPI. Zatímco prevalence nevhodné preskripce při využití rovnice Cockrofta a Gaulta byla 9,1 %, při užití rovnice CKD-EPI klesla prevalence nevhodné preskripce na 5,1 %. Ještě výraznější rozdíly pak předkládá studie O'Shaughnessy et al., 2017³. Ta analyzovala vhodnost dávkování léčiv u pacientů se sníženou funkcí ledvin podle 2 informačních zdrojů. V prvním případě se jednalo o British National Formulary a renální funkce se stanovovala na základě MDRD, ve druhém případě byl použitým informačním zdrojem Renal Drug Handbook a renální funkce se určila pomocí rovnice Cockrofta a Gaulta. Potenciálně nevhodné dávkování bylo podle The Renal Drug Handbook nalezeno u 28,6 % pacientů, kdežto podle British National Formulary to bylo u 64,7 % pacientů.

V neposlední řadě je porovnávání studií mezi sebou zkomplikováno odlišnými definicemi nevhodného dávkování léčiv a různorodými způsoby výpočtu prevalencí.

V naší studii byly nejčastějšími léčivy vyžadujícími úpravu dávkování léčiva působící na kardiovaskulární systém (perindopril, ramipril, digoxin, amilorid, spironolakton), hypolipidemika (fenofibrát, rosuvastatin), antidiabetika (metformin) a léčiva působící na centrální nervovou soustavu (pregabalin, gabapentin, tiaprid). Tato léčiva odpovídala četným komorbiditám pacientů ve sledované populaci.

Nevhodná úprava dávkování byla častá u perindoprilu, fenofibrátu, metforminu, ramiprilu, spironolaktonu a trimetazidinu. Z hlediska charakteru léčiv s nevhodnou úpravou dávkování se naše studie často shodovala s ostatními studiemi. Podobně jako naše studie i další studie identifikovaly časté nevhodné dávkování u těchto léčiv: perindopril (Laville et al., 2018², Khanal et al., 2015⁴⁵), fenofibrát (Saad et al., 2019³⁶, Khanal et al., 2015⁴⁵), metformin (Doody et al., 2015⁴², Drenth-van Maanen et al., 2015⁴³, Altunbas et al., 2013⁴⁸, Pillans et al., 2003⁵⁷), ramipril (Laville et al., 2018², Hoffmann et al., 2016³⁹, Nielsen et al., 2014⁴⁷) a spironolakton (Saad et al., 2019³⁶, Saleem et al., 2016⁴⁰, Doody et al., 2015⁴², Getachew et al., 2015⁴⁴). Zahraniční studie popisují také časté nevhodné dávkování u ranitidinu (Sweileh et al., 2007⁵⁴, Yap et al., 2005⁵⁶, Pillans et al., 2003⁵⁷), atenololu (Doody et al., 2015⁴², Declodt et al., 2010⁵², Yap et al., 2005⁵⁶, Pillans et al., 2003⁵⁷) a glibenklamidu (Pillans et al., 2003⁵⁷), což jsou ale starší léčiva, která se v naší populaci nevyskytovala.

Nejvyšší procento nevhodného dávkování bylo u levocetirizinu a cetirizinu, u kterých nikdy nedošlo k vhodné úpravě dávkování. Nejvyšší míra nonadherence k doporučením byla u těchto léčiv identifikována i ve studii Drenth-van Maanen et al., 2015⁴³. Tato léčiva ale mají poměrně vysoký terapeutický index a nesprávná úprava dávkování pacienta zásadně neohrožuje. Naproti tomu léčiva s nízkým terapeutickým indexem, kde je při podání nevhodné dávky vyšší riziko nežádoucích lékových událostí, měla nižší procento nevhodné úpravy dávkování: apixaban 17 %, dabigatran etexilát 13 %, digoxin 22 %, gabapentin 17 %, metformin 24 %, pregabalin 8 %. K rizikovosti některých léčiv přispívá i to, že samotné CKD zvyšuje riziko krvácení a hyperkalémie.

Léčivo s nejvyšším počtem nevhodných úprav dávkování podle SmPC byl perindopril (57 nevhodných dávkování, nonadherence k doporučení 92 %). Dle SmPC je doporučená dávka perindoprilu při clearance kreatininu pod 60 ml/min 2,5 mg/den a pod 30 ml/min 2,5 mg obden. Nežádoucí účinky lze ale poměrně dobře monitorovat (krevní tlak, kalémie, renální funkce).

Pravděpodobně i z tohoto důvodu jiné zdroje např. UpToDate⁶⁰ doporučují zejména snížení iniciační dávky a následnou titraci podle odezvy pacienta. Podobně jsou nižší úvodní dávky a následné titrace a monitoring doporučeny i u lisinoprilu⁶¹ a ramiprilu.⁶²

Léčiva, která měly nevhodné dávkování a zároveň jejich nadměrné dávky mohou pacienty významně poškodit, byly metformin, rivaroxaban, dabigatran etexilát a digoxin.

Nejčastějšími kontraindikovanými léčivými v této studii byly podle SmPC nízkodávková kyselina acetylsalicylová, hydrochlorothiazid, rosuvastatin, fenofibrát, chlortalidon, melperon a metformin. Důvody pro kontraindikaci těchto léčiv se různí a většinou nestojí na výsledcích farmakoepidemiologických studií, ale spíše vychází ze znalostí farmakologie léčiv. Rosuvastatin, fenofibrát a metformin jsou pravděpodobně kontraindikované zejména proto, že ledviny jsou hlavním místem jejich vylučování a zvyšuje se tak riziko jejich nežádoucích účinků typu A a C podle Světové zdravotnické organizace. Riziko nežádoucích účinků roste i u kyseliny acetylsalicylové. U hydrochlorothiazidu a chlortalidonu je důvodem kontraindikace zejména snížení diuretického účinku.

V rámci této studie byla vhodnost užití léčiv posuzována pouze na základě SmPC. Při nahlédnutí do jiných informačních zdrojů je ale zřejmé, že jejich doporučení nejsou jednotná. Zatímco podle SmPC je užití nízkodávkové kyseliny acetylsalicylové kontraindikované při funkci ledvin nižší než 30 ml/min, UpToDate⁶³ uvádí, že přesto, že se může zvyšovat riziko nežádoucích účinků, přínos užití tohoto léčiva rizika převažuje, a jeho užití lze tedy doporučit i při snížené funkci ledvin. Micromedex⁶⁴ pak doporučuje vyvarovat se užívání nízkodávkové kyseliny acetylsalicylové při eGFR nižší než 10 ml/min, Renal Pharmacotherapy⁶⁵ při GFR pod 15 ml/min a podle The Renal Drug Handbook⁶⁶ úprava dávkování není nutná.

Podobně i hydrochlorothiazid je podle SmPC kontraindikovaný při renální funkci pod 30 ml/min. UpToDate²³ ale uvádí, že ačkoliv se při takto snížené funkci ledvin vytrácí diuretický účinek léčiva, jeho antihypertenzní účinek částečně přetrvává a užití léčiva tak může být nadále racionální. Třetím kontraindikovaným léčivem s nevyšší četností byl rosuvastatin, který je podle SmPC rovněž kontraindikovaný při funkci ledvin pod 30 ml/min, což je opět v rozporu s jinými zdroji (UpToDate⁶⁷, Micromedex⁶⁸, The Renal Drug Handbook⁶⁶, Renal Pharmacotherapy⁶⁵), které doporučují pouze úpravu dávkování. Jako častá a zároveň klinicky relevantní kontraindikovaná léčiva lze označit zejména metformin a dabigatran etexilát.

V rámci této studie bylo také zkoumáno, zda se liší míra nevhodné úpravy dávkování léčiv napříč jednotlivými stádii CKD. Ukázalo se, že prevalence pacientů s nevhodnou úpravou dávkování je ve stádiích G3a, G3b a G4 přibližně stejná, kolem 30 %. Nejnižší prevalence nevhodného dávkování byla ve stádiu G4 (27 %). Do této kategorie ale zároveň spadali téměř všichni pacienti užívající kontraindikovaná léčiva. Celková prevalence neshody s doporučením v SmPC tak byla ve stádiu G4 naopak nejvyšší (68 %).

Různé zahraniční studie popisují různé metody přispívající ke zlepšování vhodnosti úpravy dávkování. Jednou z nich je zavedení různých systémů upozorňujících lékaře na pacienty s CKD a možnou potřebu úpravy dávkování některých léčiv. Španělská studie Such Días et al. 2013⁶⁹ například uvádí, že po zavedení tohoto systému se zvýšila vhodnost dávkování z 65 % na 86 %. Podobně studie Terrel et al. 2010⁷⁰, která se zabývala předepisováním nadměrných dávek léčiv pohotovostními lékaři, popisuje, že lékaři využívající podpůrný systém předepisovali významně méně léčiv s nevhodným dávkováním než lékaři, kteří systém nevyužívali. Studie Baum and Harder 2010⁷¹ pak ukázala, že správnost dávkování léčiv u pacientů s CKD může zlepšit i jednorázová edukace zdravotnického personálu.

Přestože je žádoucí dodržovat stanovená doporučení, je zároveň důležité posuzovat farmakoterapii každého pacienta individuálně podle jeho specifík. Z výše uvedených důvodů (rozdílná doporučení v informačních zdrojích, možnost monitorování rizik, cílů atd.) lze předpokládat, že nonadherence k doporučením v SmPC může být pro některé pacienty i opodstatněná a přínosná.

5.2 Silné stránky práce

Tato studie je silná v několika aspektech. Analyzuje poměrně reprezentativní vzorek pacientů, a to jak z hlediska velikosti analyzované populace, tak z hlediska rozmanitosti jejich diagnóz. Na rozdíl od některých zahraničních studií nevychází z dat o pacientech na specifickém nemocničním oddělení, ale analyzuje pacienty, kteří byli přijati do nemocnice prostřednictvím Kliniky urgentní medicíny, což zajišťuje široké spektrum jejich komorbidit a tedy i užívaných léčiv. Výhodou je i to, že se nezabývá pouze úzkou skupinou léčiv, ale sleduje všechna léčiva, která pacienti užívali.

Silnou stránkou je i využití nemocničního informačního systému jako zdroje dat. Při posuzování vhodnosti dávkování tak bylo možné zohledňovat indikace léčiv, případně další faktory jako je věk nebo tělesná hmotnost pacienta.

Jedná se o první studii analyzující vhodnost úpravy dávkování léčiv u pacientů s CKD v České republice a oproti starším zahraničním studiím zahrnuje i později registrovaná léčiva.

5.3 Limitace práce

Tato práce má i několik limitací. Ty první vychází z retrospektivního charakteru studie. Jelikož se analýza dat prováděla zpětně, nebylo možné doplnit chybějící informace o dávkování léčiv, které v systému někdy nebyly uvedeny. Zároveň nebylo možné konzultovat s lékaři, zda dávkování léčiv neodpovídající doporučením nebo užití kontraindikovaných léčiv bylo úmyslné a odůvodněné či nikoliv.

Určitou nevýhodou je i využívání SmPC jako informačního zdroje k určování vhodnosti dávkování léčiv a k určování kontraindikovaných léčiv. SmPC často obsahuje pouze obecné pokyny jako „V případě poruchy funkce ledvin dle potřeby snížit dávku nebo frekvenci podání“ a nebylo tedy možné u všech léčiv určit, zda bylo dávkování pro pacienta vhodné nebo ne.

V rámci této studie probíhala analýza léčiv, nikoliv přímo léčivých přípravků. U různých léčivých přípravků, které obsahovaly totožnou léčivou látku, se ale doporučení v SmPC někdy rozcházel. Například Spironolactone Orion tablety i Verospiron tablety obsahují účinnou látku spironolakton. Přesto je Verospiron kontraindikovaný při glomerulární filtraci pod 10 ml/min, zatímco Spironolactone Orion uvádí jako kontraindikaci clearance kreatininu nižší než 30 ml/min. Údaje v SmPC se zároveň mnohdy liší od doporučení v jiných informačních zdrojích (UpToDate, Micromedex, Renal Pharmacotherapy, The Renal Drug Handbook).

Limitací je i to, že u pacientů s CKD se podle SmPC dávkování často váže na clearance kreatininu stanoveného pomocí rovnice Cockrofta a Gaulta. Tato studie využívá pro hodnocení funkce ledvin stanovení eGFR za pomoci CKD-EPI, což se od clearance kreatininu mírně liší.

Zároveň i samotné stanovení funkce ledvin na základě měření sérové hladiny kreatininu má své limity. Sérová hladina kreatininu nezávisí pouze na funkci ledvin ale také na dalších faktorech. Pacienti s menším objemem svalů mohou mít normální hladinu kreatininu i přes horší funkci

ledvin. Hladina kreatininu se mění také při onemocnění jater, rhabdomyolýze nebo při vyšším příjmu proteinů. Dále by u pacientů, jejichž povrch těla se významně odchyluje od $1,73 \text{ m}^2$, mělo dojít k přepočtu hodnoty eGFR získané z rovnice CKD-EPI na jejich povrch těla.

Limitací této práce je také to, že posuzování vhodnosti dávkování léčiv je založeno pouze na srovnávání s údaji v SmPC a studie nezohledňovala specifika každého pacienta a jeho terapie (klinický stav pacienta, jeho komorbidity, možné lékové interakce, cíle a strategie léčby, monitorování rizik terapie apod.). Nevýhodou je i výše zmíněný problém se srovnáním se zahraničními studiemi.

6 ZÁVĚR

Cílem této práce bylo analyzovat na základě údajů v SmPC vhodnost úpravy dávkování léčiv u pacientů s CKD, kteří byli prostřednictvím Kliniky urgentní medicíny akutně hospitalizováni ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Práce si kladla za cíl popsat prevalence pacientů užívajících léčiva vyžadující úpravu dávkování, léčiva s nevhodným dávkováním a léčiva kontraindikovaná vzhledem k funkci ledvin a určit četnost a charakter těchto léčiv.

Studie zahrnovala 375 pacientů s CKD ve stádiu G3a-G4. 220 pacientů (59 %) užívalo alespoň jedno léčivo vyžadující úpravu dávkování kvůli snížené funkci ledvin a 112 pacientů (30 %) užívalo minimálně jedno léčivo s nevhodným dávkováním. Alespoň jedno kontraindikované léčivo mělo předepsáno 49 pacientů (13 %).

Pacienti brali dohromady 3007 léčiv. 367 z nich vyžadovalo úpravu dávkování kvůli snížené funkci ledvin. U 134 léčiv (37 %) vyžadujících úpravu dávkování bylo dávkování nevhodné. Zároveň bylo identifikováno 69 léčiv, které byly pro pacienty kvůli snížené funkci ledvin kontraindikovány.

Dále byla provedena analýza jednotlivých stádií CKD. Ukázalo se, že nesoulad s doporučeními v SmPC je nejvyšší u pacientů ve stádiu G4. Bylo to zejména proto, že pacienti v této kategorii užívali téměř všechna kontraindikovaná léčiva.

Nejvíce vyžadovaly úpravu dávkování léčiva působící na kardiovaskulární systém (perindopril, ramipril, fenofibrát, rosuvastatin, digoxin, dabigatran etexilát, rivaroxaban), metformin, amilorid, spironolakton a léčiva působící na centrální nervovou soustavu.

Nejčastějšími léčivy s nevhodnou úpravou dávkování byly perindopril, fenofibrát, metformin, ramipril, spironolakton, trimetazidin, levocetirizin a tropium. Z klinického hlediska byly velmi významnými léčivy s nevhodnou úpravou dávkování metformin, rivaroxaban, dabigatran etexilát a digoxin.

Podle SmPC byly nejčastějšími kontraindikovanými léčivy nízkodávková kyselina acetylsalicylová, hydrochlorothiazid a rosuvastatin. Jiné informační zdroje (např. UpToDate) ale uvádí, že není nutné se těmito léčivům zcela vyvarovat. Proto jako častá a klinicky relevantní kontraindikovaná léčiva byla označena léčiva metformin a dabigatran etexilát.

Prezentace výsledků

- 31.3.2023 XXX. Studentská vědecká konference
Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové (1. místo)
- 4.5.2023 XXI. Studentská vědecká konference – Nadnárodní kolo
Zentiva Praha (1. místo)

Seznam tabulek

Tabulka 1: Stádia CKD na základě eGFR	11
Tabulka 2: Stádia CKD na základě albuminurie	11
Tabulka 3: Přehled léčiv zvyšujících hladinu draslíku v krvi ¹⁴	15
Tabulka 4: Charakteristika a metodika studií, které identifikovaly léčiva s nevhodnou úpravou dávkování	25
Tabulka 5: Informační zdroje které studie využily pro stanovení vhodné dávky léčiv nebo pro stanovení kontraindikovaných léčiv.....	26
Tabulka 6: Výsledky studií které identifikovaly léčiva s nevhodným dávkováním.....	27
Tabulka 7: Výsledky studií které identifikovaly léčiva s nevhodným dávkováním.....	28
Tabulka 8: Charakteristika studované populace	33
Tabulka 9: Analýza podskupin - pacienti.....	35
Tabulka 10: Analýza podskupin - pacienti s dávkováním léčiv v rozporu s SmPC.....	36
Tabulka 11: Analýza podskupin – léčiva s nevhodnou úpravou dávkování	36
Tabulka 12: Bližší charakterizace léčiv s nevhodnou úpravou dávkování.....	37
Tabulka 13: Přehled všech léčiv vyžadujících úpravu dávkování	38
Tabulka 14: Přehled všech léčiv s nevhodnou úpravou dávkování.....	39
Tabulka 15: Přehled všech léčiv s vhodnou úpravou dávkování.....	40
Tabulka 16: Přehled kontraindikovaných léčiv	41
Tabulka 17: Léčiva s nevhodnou úpravou dávkování ve stádiu G3a.....	41
Tabulka 18: Léčiva s nevhodnou úpravou dávkování ve stádiu G3b	42
Tabulka 19: Léčiva s nevhodnou úpravou dávkování ve stádiu G4.....	42

Seznam obrázků

Obrázek 1: Mechanismy řízení tlaku v glomerulu ¹⁸	17
Obrázek 2: Rozdíl v plazmatické koncentraci léčiva při podání nasycovací dávky a bez ní ³⁵	23
Obrázek 3: Závislost plazmatické koncentrace léčiva na dávkování ³⁵	23
Obrázek 4: Výběr pacientů pro studii	30
Obrázek 5: Náhled do databáze Microsoft Access.....	32
Obrázek 6: Schéma popisující zastoupení pacientů dle vhodnosti úpravy dávkování léčiv	34
Obrázek 7: Schéma popisující zastoupení renálně rizikových léčiv	35
Obrázek 8: Graf popisující procentuální zastoupení pacientů s léčivy vyžadujícími úpravu dávkování, s léčivy s nevhodným dávkováním a s léčivy s vhodným dávkováním v jednotlivých kategoriích CKD	36

Seznam rovnic

Rovnice 1: Rovnice Cockrofta a Gaulta	21
Rovnice 2: Tříparametrová MDRD rovnice	21
Rovnice 3: Dvoupparametrová MDRD rovnice	21
Rovnice 4: Jednparametrová MDRD rovnice	21
Rovnice 5: CKD-EPI 2009	22
Rovnice 6: CKD-EPI 2021	22
Rovnice 7 Vzorec pro výpočet nasycovací dávky léčiv	23
Rovnice 8: Vzorec pro výpočet udržovací dávky léčiv	23

Literatura

1. Fatehi P, Hsu C. Chronic kidney disease (newly identified): Clinical presentation and diagnostic approach in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 07, 2023.).
2. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, Laville M, Frimat L, Ayav C, Speyer E, Robinson BM, Massy ZA, Liabeuf S; Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) Study Collaborators. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Dec;84(12):2811-2823. doi: 10.1111/bcp.13738. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30110711; PMCID: PMC6255993.
3. O'Shaughnessy M, Allen N, O'Regan J, Payne-Danson E, Mentre L, Davin D, Lavin P, Grimes T. Agreement between renal prescribing references and determination of prescribing appropriateness in hospitalized patients with chronic kidney disease. *QJM*. 2017 Oct 1;110(10):623-628. doi: 10.1093/qjmed/hcx086. PMID: 28431157; PMCID: PMC6256938.
4. Sönnnerstam E, Sjölander M, Gustafsson M. Inappropriate Prescription and Renal Function Among Older Patients with Cognitive Impairment. *Drugs Aging*. 2016 Dec;33(12):889-899. doi: 10.1007/s40266-016-0408-8. PMID: 27734278; PMCID: PMC5122609.
5. Hassan Z, Ali I, Ullah AR, Ahmed R, Zar A, Ullah I, Rehman S, Khan AU, Ullah R, Hanif M. Assessment of Medication Dosage Adjustment in Hospitalized Patients With Chronic Kidney Disease. *Cureus*. 2021 Feb 20;13(2):e13449. doi: 10.7759/cureus.13449. PMID: 33767933; PMCID: PMC7982869.
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2089-100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x. PMID: 15882252.
7. Levey AS, Inker LA. Definition and staging of chronic kidney disease in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on December 8, 2022).
8. Braund R, ed. *Renal Medicine and Clinical Pharmacy*. Cham: Springer Nature Switzerland, 2020. ISBN 978-3-030-37655-0.
9. Tesař V a Vachek J. *Moderní farmakoterapie v nefrologii*. Praha: Maxdorf, 2018. ISBN 978-80-7345-598-9.
10. Tesař V a Viklický O, ed. *Klinická nefrologie. 2., zcela přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing, 2015. ISBN 978-80-247-4367-7.
11. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Aug;65(8):757-73. doi: 10.1007/s00228-009-0678-8. Epub 2009 Jun 20. PMID: 19543887.
12. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, Golper T, Grabe DW, Kasiske B, Keller F, Kielstein JT, Mehta R, Mueller BA, Pasko DA, Schaefer F, Sica DA, Inker LA, Umans JG, Murray P. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).

- Kidney Int. 2011 Dec;80(11):1122-37. doi: 10.1038/ki.2011.322. Epub 2011 Sep 14. PMID: 21918498.
13. Watanabe R. Hyperkalemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s31-s36. doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.31. PMID: 31939533.
 14. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf*. 2014 Sep;37(9):677-92. doi: 10.1007/s40264-014-0196-1. PMID: 25047526.
 15. Rhee CM, Kovesdy CP, You AS, Sim JJ, Soohoo M, Streja E, Molnar MZ, Amin AN, Abbott K, Nguyen DV, Kalantar-Zadeh K. Hypoglycemia-Related Hospitalizations and Mortality Among Patients With Diabetes Transitioning to Dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2018 Nov;72(5):701-710. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.022. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30037725.
 16. Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP, Lynch KE, Brent GA, Kalantar-Zadeh K. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial*. 2014 Mar;27(2):135-45. doi: 10.1111/sdi.12198. PMID: 24588802; PMCID: PMC3960718.
 17. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019 Aug;42(8):774-782. doi: 10.1002/clc.23196. Epub 2019 May 28. PMID: 31102275; PMCID: PMC6671778.
 18. Prokeš M a Suchopár J. Polékové akutní poškození ledvin. *Medicína pro praxi* [online]. 2021, (2), 133-139 [cit. 2023-03-02]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2021/02/09.pdf>.
 19. Fernández M, Morales E, Gutierrez E, Polanco N, Hernández E, Mérida E, Praga M. Calciphylaxis: Beyond CKD-MBD. *Nefrologia*. 2017 Sep-Oct;37(5):501-507. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2017.02.006. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28390776.
 20. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: Controversies in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Med Sci*. 2016 Feb;351(2):217-27. doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.015. PMID: 26897281.
 21. Nigwekar SU, Thadhani RI. Calciphylaxis (calcific uremic arteriopathy). In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on December 15, 2022.).
 22. Teplan V. *Praktická nefrologie*. 2. zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1122-2.
 23. Lexicomp. (n.d.). Hydrochlorothiazide: Drug information. UpToDate. Accessed August 2, 2023, from https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/hydrochlorothiazide-drug-information?search=hydrochlorothiazide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
 24. Lexicomp. (n.d.). Chlorthalidon: Drug information. UpToDate. Accessed August 2, 2023, from https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/chlorthalidone-drug-information?search=chlorthalidone&source=panel_search_result&selectedTitle=1~44&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F50990431.
 25. Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [cited 2023 04 17] Available from: <https://www.sukl.cz/>.

26. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*. 2017;136(4):302-308. doi: 10.1159/000469669. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28441651.
27. Stará D. Specifika podávání léčiv pacientům s chronickým onemocněním ledvin. *Praktické lékařství*. 2015; 11(5): 170–173.
28. Inker LA, Perrone RD. Assessment of kidney function. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 21, 2023.).
29. Teplan V. Akutní poškození a selhání ledvin v klinické medicíně. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-1121-8.
30. Vachek J a Tesař V. Farmakoterapie u pacienta se sníženou funkcí ledvin. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, (1) [cit. 2023-05-02]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/int/2010/01/03.pdf>.
31. Meeusen JW, Kasozi RN, Larson TS, Lieske JC. Clinical Impact of the Refit CKD-EPI 2021 Creatinine-Based eGFR Equation. *Clin Chem*. 2022 Mar 31;68(4):534-539. doi: 10.1093/clinchem/hvab282. PMID: 35038721.
32. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.
33. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, Crews DC, Doria A, Estrella MM, Froissart M, Grams ME, Greene T, Grubb A, Gudnason V, Gutiérrez OM, Kalil R, Karger AB, Mauer M, Navis G, Nelson RG, Poggio ED, Rodby R, Rossing P, Rule AD, Selvin E, Seegmiller JC, Shlipak MG, Torres VE, Yang W, Ballew SH, Couture SJ, Powe NR, Levey AS; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1737-1749. doi: 10.1056/NEJMoa2102953. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34554658; PMCID: PMC8822996.
34. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Jul 6;13(7):1085-1095. doi: 10.2215/CJN.00340118. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29934432; PMCID: PMC6032582.
35. Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, Stocker SL, Lea-Henry TN. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Aug 7;13(8):1254-1263. doi: 10.2215/CJN.05150418. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30042221; PMCID: PMC6086693.
36. Saad R, Hallit S, Chahine B. Evaluation of renal drug dosing adjustment in chronic kidney disease patients at two university hospitals in Lebanon. *Pharm Pract (Granada)*. 2019 Jan-Mar;17(1):1304. doi: 10.18549/PharmPract.2019.1.1304. Epub 2019 Feb 27. PMID: 31015868; PMCID: PMC6463404.
37. Sheikh AM, Rwegerera GM, Godman B, Habte D. Adjustments of medication dosages in patients with renal impairment in Botswana; findings and implications to improve patient care. *Hosp Pract (1995)*. 2019 Dec;47(5):231-240. doi: 10.1080/21548331.2019.1685800. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31662005.

38. Guirguis-Blake J, Keppel GA, Holmes J, Force RW, Kriegsman W, Baldwin LM. Prescription of high-risk medications among patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study from the Washington, Wyoming, Alaska, Montana and Idaho region Practice and Research Network. *Fam Pract.* 2018 Sep 18;35(5):589-594. doi: 10.1093/fampra/cmz001. PMID: 29529172; PMCID: PMC6142720.
39. Hoffmann F, Boeschen D, Dörks M, Herget-Rosenthal S, Petersen J, Schmiemann G. Renal Insufficiency and Medication in Nursing Home Residents. A Cross-Sectional Study (IMREN). *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Feb 12;113(6):92-8. doi: 10.3238/arztebl.2016.0092. PMID: 26931625; PMCID: PMC4782265.
40. Saleem A, Masood I. Pattern and Predictors of Medication Dosing Errors in Chronic Kidney Disease Patients in Pakistan: A Single Center Retrospective Analysis. *PLoS One.* 2016 Jul 1;11(7):e0158677. doi: 10.1371/journal.pone.0158677. PMID: 27367594; PMCID: PMC4930166.
41. Yang P, Chen N, Wang RR, Li L, Jiang SP. Inappropriateness of medication prescriptions about chronic kidney disease patients without dialysis therapy in a Chinese tertiary teaching hospital. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Oct 12;12:1517-1524. doi: 10.2147/TCRM.S116789. PMID: 27785039; PMCID: PMC5066999.
42. Doody HK, Peterson GM, Watson D, Castelino RL. Retrospective evaluation of potentially inappropriate prescribing in hospitalized patients with renal impairment. *Curr Med Res Opin.* 2015 Mar;31(3):525-35. doi: 10.1185/03007995.2015.1010036. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25629794.
43. Drenth-van Maanen AC, van Marum RJ, Jansen PA, Zwart JE, van Solinge WW, Egberts TC. Adherence with Dosing Guideline in Patients with Impaired Renal Function at Hospital Discharge. *PLoS One.* 2015 Jun 8;10(6):e0128237. doi: 10.1371/journal.pone.0128237. PMID: 26053481; PMCID: PMC4459981.
44. Getachew H, Tadesse Y, Shibeshi W. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrol.* 2015 Oct 7;16:158. doi: 10.1186/s12882-015-0155-9. PMID: 26446847; PMCID: PMC4597768.
45. Khanal A, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD. Potentially inappropriate prescribing of renally cleared drugs in elderly patients in community and aged care settings. *Drugs Aging.* 2015 May;32(5):391-400. doi: 10.1007/s40266-015-0261-1. PMID: 25925940.
46. Manjula, D. A., Bittu, A. S., Annu, J., & Kavuri, S. (2014). Prospective evaluation of drug prescribing and improvement of drug safety in renal failure patients. *Hygeia: Journal of Drugs and Medicines*, 6(2), 25-35.
47. Nielsen AL, Henriksen DP, Marinakis C, Hellebek A, Birn H, Nybo M, Søndergaard J, Nymark A, Pedersen C. Drug dosing in patients with renal insufficiency in a hospital setting using electronic prescribing and automated reporting of estimated glomerular filtration rate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 May;114(5):407-13. doi: 10.1111/bcpt.12185. Epub 2014 Jan 25. PMID: 24373255.
48. Altunbas G, Yazc M, Solak Y, Gul EE, Kayrak M, Kaya Z, Akilli H, Aribas A, Gaipov A, Yazc R, Ozdemir K. Renal Drug Dosage Adjustment According to Estimated Creatinine Clearance in

Hospitalized Patients With Heart Failure. *Am J Ther.* 2016 Jul-Aug;23(4):e1004-8. doi: 10.1097/01.mjt.0000434042.62372.49. PMID: 24263162.

49. Bilge U, Sahin G, Unluoglu I, Ipek M, Durdu M, Keskin A. Inappropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other drugs in chronic kidney disease patients without renal replacement therapy. *Ren Fail.* 2013 Jul;35(6):906-10. doi: 10.3109/0886022X.2013.801272. Epub 2013 Jun 3. PMID: 23725334.
50. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med J.* 2013 May;89(1051):247-50. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-130889. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23417370.
51. Prajapati A, Ganguly B. Appropriateness of drug dose and frequency in patients with renal dysfunction in a tertiary care hospital: A cross-sectional study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013 Apr;5(2):136-40. doi: 10.4103/0975-7406.111829. PMID: 23833519; PMCID: PMC3697192.
52. Decloedt E, Leisegang R, Blockman M, Cohen K. Dosage adjustment in medical patients with renal impairment at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J.* 2010 May 4;100(5):304-6. doi: 10.7196/samj.3955. PMID: 20460024.
53. Bertsche T, Fleischer M, Pfaff J, Encke J, Czock D, Haefeli WE. Pro-active provision of drug information as a technique to address overdosing in intensive-care patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Aug;65(8):823-9. doi: 10.1007/s00228-009-0643-6. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19319510.
54. Sweileh WM, Janem SA, Sawalha AF, Abu-Taha AS, Zyoud SH, Sabri IA, Al-Jabi SW, Jaradat NA, Zaid AA. Medication dosing errors in hospitalized patients with renal impairment: a study in Palestine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Aug;16(8):908-12. doi: 10.1002/pds.1412. PMID: 17464934.
55. van Dijk EA, Drabbe NR, Kruijtbosch M, De Smet PA. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother.* 2006 Jul-Aug;40(7-8):1254-60. doi: 10.1345/aph.1G742. Epub 2006 Jun 27. PMID: 16804098.
56. Yap C, Dunham D, Thompson J, Baker D. Medication dosing errors for patients with renal insufficiency in ambulatory care. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2005 Sep;31(9):514-21. doi: 10.1016/s1553-7250(05)31066-x. PMID: 16255329.
57. Pillans PI, Landsberg PG, Fleming AM, Fanning M, Sturtevant JM. Evaluation of dosage adjustment in patients with renal impairment. *Intern Med J.* 2003 Jan-Feb;33(1-2):10-3. doi: 10.1046/j.1445-5994.2003.00330.x. Erratum in: *Intern Med J.* 2003 Jul;33(7):331. PMID: 12534872.
58. Salomon L, Deray G, Jaudon MC, Chebassier C, Bossi P, Launay-Vacher V, Diquet B, Ceza JM, Levu S, Brücker G, Ravaud P. Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. *Int J Qual Health Care.* 2003 Aug;15(4):331-5. doi: 10.1093/intqhc/mzg046. PMID: 12930048.
59. Papaioannou A, Clarke JA, Campbell G, Bédard M. Assessment of adherence to renal dosing guidelines in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Nov;48(11):1470-3. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb02639.x. PMID: 11083325.

60. Lexicomp. (n.d.). Perindopril: Drug information. UpToDate. Accessed August 2, 2023, from https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/perindopril-drug-information?search=perindopril&source=panel_search_result&selectedTitle=1~38&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
61. Lexicomp. (n.d.). Lisinopril: Drug information. UpToDate. Accessed August 2, 2023, from https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/lisinopril-drug-information?search=lisinopril&source=panel_search_result&selectedTitle=1~88&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F50990818.
62. Lexicomp. (n.d.). Ramipril: Drug information. UpToDate. Accessed August 2, 2023, from https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/ramipril-drug-information?search=ramipril&source=panel_search_result&selectedTitle=1~55&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F50990440.
63. Lexicomp. (n.d.). Aspirin: Drug information. UpToDate. Accessed June 12, 2023, from https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/aspirin-drug-information?search=acetylsalicylic%20acid&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F137098.
64. Aspirin DRUGDEX Evaluations. In: Micromedex [database on the Internet]. Merative [cited date]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
65. Golightly LK, Teitelbaum I, Simendiger BA, Kiser TH, Barber GR, Stolpman NM. Renal Pharmacotherapy: Dosage Adjustment of Medications Eliminated by the Kidneys. 2nd edition. Cham: Springer, 2021. ISBN 978-3-030-58650-8.
66. Ashley C and Dunleavy A, ed. The Renal Drug Handbook: The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners. 5th edition. Boca Raton: CRC Press, 2019. ISBN : 978-1-138-62479-5.
67. Lexicomp. (n.d.). Rosuvastatin: Drug information. UpToDate. Accessed August 2, 2023, from https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/rosuvastatin-drug-information?search=rosuvastatin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~72&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F50990830.
68. Rosuvastatin DRUGDEX Evaluations. In: Micromedex [database on the Internet]. Merative [cited date]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
69. Such Díaz A, Saez de la Fuente J, Esteva L, Alañón Pardo AM, Barrueco N, Esteban C, Rodríguez IE. Drug prescribing in patients with renal impairment optimized by a computer-based, semi-automated system. *Int J Clin Pharm*. 2013 Dec;35(6):1170-7. doi: 10.1007/s11096-013-9843-3. PMID: 24022723.
70. Terrell KM, Perkins AJ, Hui SL, Callahan CM, Dexter PR, Miller DK. Computerized decision support for medication dosing in renal insufficiency: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2010 Dec;56(6):623-9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.03.025. Epub 2010 May 10. PMID: 20452703.
71. Baum S, Harder S. Appropriate dosing in patients with impaired renal function on medical wards before and after an educational intervention. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 Jan;48(1):29-35. doi: 10.5414/cpp48029. PMID: 20040337.