

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Změny renálních funkcí ve stáří a úpravy dávkování léků u seniorů

Changes in renal functions in older age and adjustments of drug dosing in seniors

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

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Hradec Králové 2023

Daria Sidorenko

## **PROHLÁŠENÍ**

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením školitelky doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D.. 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 30.07.2023

Daria Sidorenko

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala školitelce diplomové práce doc. Pharm.Dr. Daniele Fialové, Ph.D. za odborné rady, cenné poznatky, trpělivost a věnovaný čas při psaní této práce. Také bych chtěla poděkovat klinické farmaceutce PharmDr. Elišce Dvořáčkové, Ph.D. za odborné konzultace a poradenství ohledně vědeckých materiálů a RNDr. Jindře Reissigové, Ph.D. za její pomoc se zpracováním statistických dat.

Srdečně děkuji své rodině a přátelům, kteří mne hodně podporovali v průběhu celé doby studia.

## Abstrakt

**Instituce/katedra:** Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

**Název diplomové práce:** Změny renálních funkcí ve stáří a úpravy dávkování léků u seniorů

**Vedoucí diplomové práce:** doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

**Konzultant diplomové práce:** PharmDr. Eliška Dvořáčková, Ph.D.

**Autor:** Daria Sidorenko

**Úvod:** Stárnutí populace je přirozený proces, přičemž vyšší věk je často provázen fyziologickým nebo patologickým poklesem renálních funkcí, Uvádí se, že ve věku 85 let a více má až 50% pacientů významně snížené renální funkce, které vyžadují úpravu dávkování léků. Správná volba lékového režimu a úprava dávek léčiv při poklesu renálních funkcí je tedy důležitá zejména ve stáří, kdy současně dochází k častějšímu výskytu závažných polékových reakcí navozených i dalšími farmakologickými změnami a dalšími rizikovými faktory. Cílem diplomové práce bylo stanovit, která léčiva s nutností úpravy dávky jsou nejčastěji předepisována v českém souboru pacientů projektu EuroAgeism H2020, zda jsou u těchto léčiv s ohledem na renální funkce správně stanoveny dávkovací režimy a ve kterých případech dochází k nejčastějším lékovým pochybením v dávkování léčiv nebo v podávání léčiv kontraindikovaných

**Metodika:** Pro analýzy diplomové práce byla použita data českých souborů senior akutní a ambulantní péče sbíraná v rámci evropského projektu EUROAGEISM H2020 ESR7 (pod názvem “Inappropriate prescribing and availability of medication safety and medication management services in older patients in Europe”) v období od listopadu 2017 do dubna 2023. Do studie bylo celkem zařazeno v ČR 1602 pacientů - seniorů z různých regionů ČR. Data týkající se zhoršených renálních funkcí byla dostupná pouze u senuorů vyšetřovaných v akutní a ambulantní péči a v obou souborech bylo identifikováno 296 pacientů (%) s chronickým onemocněním ledvin různých stádií, z toho 220 seniorů v akutní péči a 76 seniorů v ambulantní péči.

Projekt byl schválen Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a data byla sbírána s pomocí standardizovaného protokolu komplexního geriatrického vyšetření, který obsahoval veškerá data komplexního geriatrického hodnocení (socio-demografické údaje, klinická data týkající se onemocnění, funkčních charakteristik, symptomů a stařecké křehkosti a komplexní údaje týkající se užívaných léků). Data byla sbírána zdravotnickými a výzkumnými pracovníky rozhovorems pacienty a z lékařské dokumentace. Pacienti v intenzivní péči, s těžkými kognitivními poruchami nebo závažnými poruchy sluchu a řeči byly ze studie dle podmínek projektu EuroAgeism H2020 vyřazeni. Všechny informace byly

sbírány a zaznamenávány v anonymizované podobě. K analýze léčiv vyžadujících úpravu dávkování při chronickém onemocnění ledvin (CKD) byly použity databáze AISLP – údaje z SmPCs („Souhrny údajů o přípravcích“) a „The Renal Drug Handbook 5th edition“. Byly vytvořeny tabulky týkající se úpravy dávek léčiv při různých stupních CKD, které byly využity k analýzám.

Četnosti analyzovaných veličin byly statisticky vyjádřeny v absolutních i relativních četnostech (procentech). Spojité veličiny byly popsány průměrem a směrodatnou odchylkou (SD). Rozdíly mezi skupinami byly vyhodnoceny Fisherovým testem, rozdíly ve spojitých veličinách nezávislým t-testem, a byly považovány za statisticky významné při hladině pravděpodobnosti  $p < 0,05$ . Pilotní analýzy byly zpracovány ve statistickém softwaru R, verze 4.3.0.

**Výsledky:** Mezi pacienty s eGFR (estimated glomerular filtration rate – odhadovaná glomerulární filtrace) 50 až 20 ml/min bylo identifikováno 131 pacientů - seniorů (u 3 osob údaje částečně chyběly), přičemž se jednalo o 86 osob vyšetřených v akutní péči a 45 pacientů vyšetřených v ambulantní péči. 61 seniorů z 131 osob mělo předepsáno aspoň 1 léčivo, u kterého jsou vyžadovány úpravy alespoň jedné z dávek (46,6 %; z celkového počtu záznamů jednotlivých léčiv (N=1224) bylo nevhodně zvoleno 74 záznamů (6 %)). Překročená jednotlivá dávka byla zaznamenána u 10 pacientů z akutní péče (12,8 %) a 8 pacientů z ambulantní péče (17,8 %), riziková denní dávka byla nalezena u 1 pacienta z akutní péče (2,3 %) a 3 pacientů (4,4 %) z ambulantní péče. Nevhodnost obou dávek (jednotlivé i denní) byla pozorována u 21 osob z akutní péče (34,9 %) a u 11 osob (33,3 %) z ambulantní péče.

**Závěr:** Z naší analýzy vyplývá, že nejvíce chyb při volbě jednotlivé, denní dávky nebo obou dávek bylo pozorováno u pacientů s mírným poklesem renálních funkcí (kategorie eGFR 50 až 20 ml/min). Pochybení byla potvrzena u 46,6 % uživatelů. Ve všech kategoriích CKD bylo v počtu lékových záznamů zpravidla nalezeno 6-8 % pochybení (vyjádřeno na počet lékových záznamů, ne na počet pacientů). Zatímco lékové režimy jsou přísněji hlídány u pacientů s eGFR pod 20 ml/min, skupině seniorů s mírným renálním selháváním (eGFR 50 až 20 ml/min) by ze strany lékařů a klinických farmaceutů měla být věnována vyšší pozornost v individualizaci dávkování, aby se předešlo případným dalším horšením renálních funkcí nebo závažným polékovým reakcím.

**Klíčová slova:** racionální farmakoterapie ve stáří, nevhodné předepisování léčiv, renální funkce, úpravy dávkování léků ve stáří

## Grantová podpora



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



Práce byla podpořena projektem INOMED, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046, „Předaplikační výzkum inovativních léčiv a medicínských technologií“, který byl spolufinancován Evropskou unií. Jednalo se zejména o výzkumný záměr 4 (VZ4, 2018-2022) s názvem „Předaplikační výzkum v racionální farmakoterapii ve stáří – rozvoj a praktické uplatňování poznatků klinické farmacie v geriatрии“, jehož cílem bylo vytvoření softwarových nástrojů pro individualizaci lékových režimů ve stáří se zaměřením na ambulantní klinickou praxi.



Tato práce byla podpořena Evropskou Unií i v projektu EuroAgeism H2020, který byl financován z evropského výzkumného a inovačního programu Horizont 2020 na podkladě grantové dohody Marie Skłodowske-Curie č. 764632 (zejména projektem ESR7). Vznikla také díky podpoře výzkumné skupiny "Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny v terapeutické hodnotě léčiv ve stáří", financované výzkumným programem COOPERATIO (pod vedením doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D.) a s podporou projektů SVV 260 665, START projektu č. START / MED / 093 CZ.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19\_073 / 0016935) a I-CARE4 OLD Horizon 2020 projektu ID: 965341).

## **Abstract**

**Institution/department:** Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Social and Clinical Pharmacy

**Title of diploma thesis:** Changes in renal functions in older age and adjustments of drug dosing in seniors

**Thesis supervisor:** doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

**Thesis consultant:** PharmDr. Eliška Dvořáčková, Ph.D.

**Author:** Daria Sidorenko

**Introduction:** Aging of the population is a natural process, when older age is often accompanied by a physiological or pathological decrease in renal functions. It is reported that at the age of 85 years and older, up to 50% of patients have a significant decrease in renal functioning, which requires adjustment of the dosage of drugs. Thus, the correct choice of drug regimen and dose adjustment of drugs in decreased renal functions is important especially in older age, when at the same time there is a more frequent occurrence of severe drug reactions caused also by other pharmacological changes and other risk factors. The aim of the thesis was to determine which drugs with the need for dose adjustment are most often prescribed in the Czech sample of patients of the EuroAgeism H2020 project, whether the dosage regimens for these drugs are correctly determined with respect to renal functions, and in which cases the most common drug errors occur in the dosage of drugs or in the administration.

**Methodology:** For the analysis of the thesis, the data of the Czech files of senior acute and outpatient care collected within the framework of the European project EUROAGEISM H2020 ESR7 (under the title “Inappropriate prescribing and availability of medication safety and medication management services in older patients in Europe”) in the period from November 2017 to April 2023 were used. A total of 1,602 elderly patients from different regions of the Czech Republic were included in the study. Data on impaired renal functions were only available for seniors examined in acute and outpatient care, and in both sets 296 patients with chronic kidney disease of various stages were identified, of which 220 seniors in acute care and 76 seniors in outpatient care.

The project was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Pharmacy of Charles University in Hradec Králové and the data was collected with the help of a standardized protocol of comprehensive geriatric examination, which included all the data of the comprehensive geriatric assessment (socio-demographic data, clinical data related to diseases, functional characteristics, symptoms and senile frailty, and comprehensive data related to drugs used). Data was collected by medical and research workers by interviewing with patients and from medical documentation. Patients in intensive care with severe cognitive impairment or severe hearing and speech disorders were excluded from the study under the terms of the EuroAgeism H2020 project. All information was collected and recorded in anonymized form. For the analysis of drugs requiring dose adjustment in chronic kidney disease (CKD), AISLP databases were used – data from

SmPCs ("summaries of product data") and "the Renal Drug Handbook 5th edition". Dose adjustment tables for different grades of CKD were developed and used for the analyses.

The frequencies of the analyzed variables were statistically expressed in both absolute and relative frequencies (percentages). Continuous quantities were described by mean and standard deviation (SD). Differences between the groups were evaluated by Fisher's test, differences in continuous quantities by an Independent t-test, and were considered statistically significant at a probability level of  $p < 0.05$ . The pilot analyses were processed in the statistical software R, version 4.3.0.

**Results:** Among patients with an eGFR (estimated glomerular filtration rate) of 50 to 20 ml/min, 131 elderly patients were identified (data were partially absent for 3 subjects), including 86 patients examined in acute care and 45 patients examined in outpatient care. 61 elderly out of 131 subjects were prescribed at least 1 drug for which adjustments of at least one of the doses are required (46,6 %; of the total number of records of individual drugs (N=1224), 74 records (6%) were improperly chosen). Exceeded single dose was observed in 10 patients from acute care (12,8 %) and 8 patients from outpatient care (17,8 %), the risk daily dose was found in 1 patient from acute care (2,3 %) and 3 patients (4,4 %) from outpatient care. Inappropriateness of both doses (single and daily) was observed in 21 subjects in acute care (34,9 %) and 11 subjects in outpatient care (33,3 %).

**Conclusion:** From our analysis, most errors in single, daily or both dose selection were observed in patients with a slight decrease in renal function (eGFR category 50 to 20 ml / min). Errors were confirmed in 46,6 % of users. As a rule, in all categories of CKD, 6-8 % of errors were found in the number of drug records (expressed on the number of drug records, not on the number of patients). While drug regimens are more closely monitored in patients with eGFR below 20 mL / min, the elderly group with mild renal failure (eGFR 50 to 20 ml/min) should be given greater attention by physicians and clinical pharmacists in individualizing dosage to avoid possible further deterioration of renal function or severe drug reactions.

**Keywords:** rational pharmacotherapy in old age, inappropriate prescribing of drugs, renal function, dosage adjustments of drugs in old age



## Grant support



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



The work was supported by the project INOMED, reg. no. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046, "Pre-Application Research of innovative medicines and medical technologies", which was co-financed by the European Union. This was in particular the research intention 4 (VZ4, 2018-2022) entitled "Pre – Application Research in rational pharmacotherapy in Old Age-development and practical application of Clinical Pharmacy knowledge in geriatrics", which aimed to create software tools for individualization of drug regimens in old age with a focus on outpatient clinical practice.



This work was also supported by the European Union in the EuroAgeism H2020 project, which was funded by the European Research and innovation programme Horizon 2020 on the basis of the Marie Skłodowska-Curie grant agreement no. 764632 (in particular the ESR7 project). It was also created thanks to the support of the research group "aging, polypharmacotherapy and changes in the therapeutic value of drugs in old age", funded by the research program COOPERATIO (under the leadership of Doc. Daniela Violet, Ph.D.) and with the support of projects Jha 260 665, START of project no. START / MED / 093 CZ.02.2.69 / 0.0 / 0.0 / 19\_073 / 0016935) and I-CARE4 OLD Horizon 2020 Project ID: 965341).

## *1. Úvod*

## *2. Cíle*

## *3. Teoretická část*

### *3.1. Stárnutí populace*

### *3.2. Gerontologie, geriatrie, a geriatrický pacient*

#### *3.2.1. Ledviny a eliminace léčiv*

##### *3.2.1.1. Makrostrukturální změny*

##### *3.2.1.2. Mikrostrukturální změny*

### *3.3. Změny farmakokinetiky ve stáří*

#### *3.3.1. Absorpce*

#### *3.3.2. Distribuce*

#### *3.3.3. Metabolismus*

#### *3.3.4. Exkrece*

### *3.4. Změny farmakodynamiky ve stáří*

### *3.5. Patologické změny ledvin. Stanovení stupně chronického renálního onemocnění*

### *3.6. Funkční stav ledvin*

#### *3.6.1. Rovnice pro stanovení funkce ledvin*

#### *3.6.2. Výpočet podle koncentrace kreatininu v séru (pro hodnoty odhadované)*

#### *3.6.3. Stanovení clearance endogenního kreatininu*

#### *3.6.4. Výpočet podle koncentrace cystatinu C v séru*

#### *3.6.5. Izotopové metody vyšetření funkce ledvin*

#### *3.6.6. Stanovení clearance inulinu*

### *3.7. Zásady bezpečné lékové terapie při chronickém renálním selhávání*

### *3.8. Dávkování některých skupin léčiv při chronickém onemocnění ledvin:*

#### *3.8.1. Antihypertenziva*

#### *3.8.2. Antidiabetika*

3.8.3. *Antimikrobiální látky*

3.8.4. *Opioidní analgetika*

3.8.5. *Nesteroidní antiflogistika a nevhodný kombinace*

3.9. *Potenciálně nefrotoxické léky, mechanismy nefrotoxicity*

3.9.1. *Typ: Hemodynamicky podmíněná nefrotoxicita se snížením glomerulární perfúze*

3.9.2. *Typ: Alergická intersticiální nefritida*

3.9.3. *Typ: Hemodynamicky podmíněná nefrotoxicita se snížením glomerulární perfúze na podkladě postglomerulární vazodilatace*

3.9.4. *Typ: Tubulární obstrukce vyvolaná precipitací*

4. *Možnosti prevence nefrotoxicity a dalších komplikací*

5. *Praktická část*

5.1. *Metodika práce*

5.2. *Výsledky práce*

5.2.1. *Popis souborů pacientů v akutní a ambulantní péči*

5.2.2. *Zastoupení pacientů s různými stupni renálního selhávání ve sledovaném souboru (včetně chybějících dat, dle různých kritérií hodnocení)*

5.2.3. *Nejčastější pochybení v dávkování léků u pacientu chronickým onemocněním ledvin*

5.2.3.1. *Nejčastější pochybení v dávkování léků u pacientu se mírným stupněm renálního selhávání ( eGFR 50 až 20 ml/min)*

5.2.3.2. *Nejčastější pochybení v dávkování léků u pacientu se středně závažným stupněm renálního selhávání ( eGFR 20 až 10 ml/min)*

5.2.3.3. *Nejčastější pochybení v dávkování léků u pacientu s těžkým stupněm renálního selhávání ( eGFR pod 10 ml/min)*

5.3. *Diskuze*

6. *Závěr*

7. *Seznam literatury*

8. *Seznam zkratk*

## 1. Úvod

Stárnutí populace je fenomén týkající se rostoucího zastoupení seniorů v populaci v průběhu posledních desetiletí v důsledku stagnující porodnosti (natality), kvalitnější zdravotní péče a delší očekávané délky dožití. Snížení úmrtnosti, prodloužení střední délky života a pozdější plánování rodičovství ve vyspělých zemích vede ke zrychlení procesu stárnutí populace, což ovlivňuje všechny aspekty života obyvatelstva. Podrobná analýza změn demografické situace je důležitá pro přijímání zásadních politických rozhodnutí, jež ovlivňují nastavení fungování zdravotnictví, sociálních služeb, pojištění, důchodu, vzdělávání i možnosti rekvalifikace osob. Současný fenomén stárnutí populace tedy ovlivňuje jak současné a budoucí možnosti zdravotní a sociální péče o seniory, tak všechny oblasti života a všechny věkové kategorie, ve vyspělých i v rozvojových zemích světa.

Stárnutí organismu je přirozený proces, který souvisí s postupnými změnami (postupným horšením) fyziologických funkcí a postupným nárůstem i patologických změn. Správné vyšetření a zhodnocení těchto změn je podstatné pro správné stanovení plánu péče o geriatrického pacienta. V geriatrické medicíně tedy kromě základních klinických vyšetření rozhodují o terapeutickém plánu i specifická vyšetření týkající se mobility geriatrického nemocného, seniorské křehkosti, sebeobslužnosti, dostupnosti péče, kvality života, prognózy dožití, adherence k léčbě atd.

Biologické funkce v ontogenezi člověka dosahují zpravidla svého maxima ve věku kolem 30-tého roku života a poté začínají převažovat katabolické procesy. Snižuje se množství kostní tkáně, ztenčuje se chrupavčitá tkáň (což vede k častějšímu výskytu osteoartrózy a k častějším bolestem zad, kolen, kyčlí, krční páteře), snižuje se objem svalové hmoty, svalová síla a narůstá únava při obvyklých denních činnostech apod.. Ze strany respiračního systému dochází ke snížení ventilační schopnosti plic, k hromadění sputa, k častějším a těžším respiračním infekcím. Snižuje se minutový srdeční výdej a prokrvení životně důležitých orgánů (mozku, svalů, jaterní tkáně, ledvin), což má za následek i nižší funkci eliminálních orgánů. Zvyšuje se krevní tlak, periferní cévní rezistence, mění se elektrofyziologické vlastnosti srdce apod.

Stáří je často provázáno výskytem většího počtu onemocnění, která vyžadují dlouhodobou chronickou léčbu. Cílem geriatrické léčby je tedy na prvním místě zvýšit kvalitu života, zpomalit progresi onemocnění a redukovat nebo alespoň oddálit závažné komplikace onemocnění. Je důležité nastavit správnou strategii léčby (z postupů, které nabízejí jak farmakologické, tak nefarmakologické metody), abychom dosáhli potřebných cílů.

Zejména porucha renálních funkcí má významný vliv na eliminaci léčiv z organismu, ale i na jejich metabolismus a celkovou účinnost a bezpečnost. Při poklesu renálních funkcí se může významně zvyšovat riziko nežádoucích účinků léčiv (jejich nefrotoxicita, hepatotoxicita), riziko lékových interakcí a snižovat celková bezpečnost léčby. Renální funkce geriatrických pacientů musí být tedy pravidelně kontrolovány a farmakoterapie by měla být vhodně upravována podle aktuálního stavu renálních funkcí. Bohužel řada studií upozorňuje na skutečnost, že ne vždy je počínající chronické onemocnění ledvin u pacientů odhaleno a nemocní často setrvávají na neindividualizovaných lékových režimech dlouhou dobu (např. na příliš vysokých dávkách) nebo užívají dokonce léčiva, jejichž podávání je při snížených renálních funkcích kontraindikováno.

Úkolem teoretické části této diplomové práce bylo popsat problematiku týkající se stárnutí organismu, zejména problematiku týkající se poklesu renálních funkcí ve stáří a faktorů, které mohou zvyšovat výskyt renálního selhávání u seniorů. Cílem bylo též uvést příklady některých lékových skupin/léčiv, jejichž terapeutická hodnota se ve stáří významně mění při poklesu renálních funkcí a jejichž dávkování by v různých stádiích renální insuficience mělo být redukováno nebo která jsou kontraindikována při daném stavu renálních funkcí. Cílem práce bylo též sumarizovat i léčiva s prokázaným nefrotoxickým potenciálem a různé principy navození polékové nefrotoxicity.

Praktická část diplomové práce byla zaměřena na hodnocení, jak často jsou užívány nevhodné dávky léčiv u seniorů ve věku nad 65 let s různým stupněm renálního selhávání. Práce se také zabývala porovnáním znalostí pacientů o tom, zda trpí renálním selháváním, a srovnávala znalost stupně renálního selhávání s objektivními výsledky výpočtů clearance kreatininu. Současně se zaměřila na dotaz, zda pacienti dodržují i nefarmakologické metody napomáhající léčbě chronického renálního selhávání.

## 2. Cíle

Cílem této diplomové práce bylo teoreticky shrnout materii týkající se úprav dávkování léčiv ve stáří při poklesu renálních funkcí. V praktické části diplomové práce bylo cílem této práce stanovit prevalence užití léčiv, jejichž podávání vyžaduje u nemocných s kompromitovanými renálními funkcemi úpravu dávkování a vyhodnotit frekvenci podávání těchto léčiv bez nebo s úpravami dávkování při různých stupních renálního selhávání u seniorů (hodnoceno bylo i podávání/nepodávání kontraindikovaných léčiv při zhoršení renálních funkcí).

Cílem teoretické části diplomové práce bylo zejména

- Představit problematiku stárnutí a velký význam pravidelného hodnocení renálních funkcí ve stáří
- Vysvětlit patofyziologické změny probíhající v organismu v souvislosti s procesy stárnutí a popsat hlavní farmakologické změny ve stáří, se specifickým zaměřením na změny renálních funkcí
- Poukázat na léčiva a lékové skupiny, které vyžadují změny úprav dávkování při poklesu renálních funkcí
- Poukázat na léčiva nefrotoxická, případě jinak kontraindikovaná při renálním selhávání a na různé mechanismy nefrotoxicity léčiv

- Poukázat na zásady bezpečné farmakoterapie při renálním selhávání ve stáří Cílem praktické části diplomové práce bylo stanovitv českém souboru seniorů projektu EuroAgeism H2020 absolutní a relativní čstnosti předepisování léků, u nichž jsou nutné úpravy dávkování při poklsu renálních funkcí
- zjistit, u kterých léčiv byla v tomto souboru zaznamenána pochybení při volbě jednotlivé, denní dávky nebo dávkovacího intervalu ve stáří u pacientů s různými stupni renáního selhávání
- popsat, jak častý je výskyt různých stupňů renálního selhávání ve sledovaném souboru, zda paceitní dodržují i nefarmakologická opatření léčby a jak stanovení stupně renálního selhávání v osobní anamněze pacienta koreluje s odhadovanou clearance kreatininu

Z výsledků praktické části práce definovat kroky, které je třeba přijmout ke zlepšení kvality lékové preskricpe ve stáří v této oblasti.

### 3. Teoretická část

#### 3.1. Stárnutí populace

Stárnutí populace je celosvětový fenomén, který se v současnosti více projevuje v rozvinutých zemích světa, i když postihuje i země rozvojové. Česká republika a další evropské státy se v současné době zabývají důležitými otázkami nastavení zdravotně sociálních systémů, aby kvalita života občanů všech věkových kategorií i s procesy stárnutí obyvatelstva byla co nejvyšší. Příčinou stárnutí populace a zvyšujícího se počtu zastoupení seniorů jsou společenské změny, zejména pokles úmrtnosti, stagnace nebo i pokles porodnosti (oproti předchozím desetiletím), vyšší kvalita zdravotně-sociální péče a prodlužující se střední délka života. Se zvyšováním geriatrické populace je třeba zvýšit zapojení aktivních seniorů do života společnosti, aby netvořili pouze neaktivní část jedinců, zvýšit mezigenerační solidaritu a využít lépe potenciál všech věkových kategorií k zajištění kvalitní zdravotní a sociální péče a k fungování celého systému společnosti. (Kalibová et al., 2009)

Pro ekonomickou analýzu jsou důležité ukazatele stárnutí související s demografickou zátěží populace, která se počítá jako poměr počtu seniorů ku počtu dětí nebo mladých osob v produktivním věku, vynásobený 100. Výpočty se provádějí ve stejném časovém období a na stejném území. Střední délka života neboli naděje dožití je další ukazatel, který udává průměrný věk dožití pro jedince v určité generaci a počítá se z mortalitních tabulek. Prognózy vyššího dožití závisí i na kvalitě podmínek života a kvalitně zdravotně-sociální péče. (Kalibová et al., 2009)

V 70.letech minulého století prodloužení délky života a oddálení úmrtí pacienta bylo vnímáno pouze jako pozitivní změna, ale od začátku 90. let, kdy se objevily první ekonomické problémy, je rodlouzení života

súojeno i s vysokou a dlhodobou morbiditou a rozvojem aliatívnej péče o nemocné vyšších vekových kategórií. Nárůst počtu seniorů v populaci vede též k ekonomickej záteži z hlediska růstu finančních nákladů na zdravotní a sociální péči. Vyšší zastoupení seniorů v populaci vyžaduje provedení změn ve zdravotnictví a v sociálních zařízeních, změn ve směrování výzkumu v medicíně a farmacii, vyššího využití specificky geriatrických poznatků v klinické praxi apod. Dalším krokem je i přijetí reformy v ekonomice, které se týkající vhodných podmínek pro pracovní činnosti a vhodných podmínek odchodu do důchodu. (Fiala & Langhamrová, 2013)

Komplexní přístup k řešení problémů spojených se stárnutím populace by měl zajistit snížení nároku na služby a omezit výskyt těžce léčitelných stádií onemocnění nebo výskyt onemocnění významně zatěžujících zdravotně-sociální systém, jako např. onemocnění týkajících se kardiovaskulárního systému, diabetes mellitus, neurodegenerativních onemocnění, onemocnění onkologických a/nebo týkajících se autoimunitní zátěže.

### **3.2. Gerontologie, geriatrie a geriatrický pacient**

Gerontologie je věda, která zkoumá biologické, sociální a psychické změny v průběhu stárnutí organismu, což je proces postupného snížení funkčnosti vnitřních orgánů v čase, který se projevuje bez ohledu na vliv prostředí, přítomnosti traumat nebo bez ohledu na vliv životního stylu (např. hypodynamie, nezdravé stravování, kouření, alkohol atd.). První změny stárnutí organismu většinou nemají vliv na jejich primární funkci životně důležitých orgánů a změny homeostázy se projevují až na podkladě stresových podmínek (nemoc, zranění). Nejvíce ohroženými orgánovými systémy jsou ledviny, kardiovaskulární systém a centrální nervový systém. (Stefanacci & Banerjee, 2021)

Geriatric je specifický a samostatný lékařský obor, který se zabývá studiem zvláštností průběhu onemocnění ve stáří, odlišnostmi geriatrické klinické anamnézy a specifickými aspekty léčby a prevence onemocnění ve stáří. Zahrnuje i možnosti, jak ovlivnit proces stárnutí. Za zakladatele oboru geriatric je považován I.L. Nascher. V Čechách se toto odvětví objevilo od roku 1983 a za zakladatele české geriatric je považován prof. Pacovský. Úkolem geriatra je léčení pacientů ve věku od 65 let tak, aby bylo individuálně přizpůsobené jejich biologickému věku a cílem léčby je zabránit možné invaliditě, přítomnosti dalších chronických onemocnění, prodloužit délku a celkovou kvalitu života, a správně nastavit preventivní opatření, rehabilitační podporu při imobilitě, po nemoci nebo po operacích, správně rozhodnout o poskytování sociálních služeb, paliativní péče apod. (Malíková, 2011)

Nemoc nebo lékové reakce se u seniorů často maskují za funkční poškození (např. poruchy kognitivních funkcí, poruchy rovnováhy s pády apod.) a terapie je komplikovaná také kvůli častému výskytu recidiv a dalších komplikací, v případě závažnějšího onemocnění také organismus nemá dostatek vnitřních



rezerv na zvládnání onemocnění. Pro geriatrické pacienty je charakteristická mj, i polymorbidita, která představuje následek nedostatečnosti jednoho orgánového systému a následné rozvinutí poškození v systému jiném. Pozornost je třeba věnovat i stařecké křehkosti, geriatrickým syndromům (demence, anorexie, imobilita, inkontinence, kognitivní deficit atd.), očekávané délce dožití a adherenci nemocného (Malíková, 2011)

### 3.2.1. Ledviny a vylučovací systém

Během stárnutí se objevují změny struktury ledvin a změny renálních funkcí bez ohledu na přítomnost jiných komorbidit. Snižuje se kortikální objem ledvin, zvyšuje se počet a velikost renálních cyst a nárůstá povrchová drsnost ledvin. Na mikrostrukturálních úrovních pomocí histologických testů se objevují nefrosklerózy (glomeruloskleróza, tubulární atrofie nebo interstinální fibróza), a to opět se stoupajícím věkem (Hommos et al., 2017)

#### 3.2.1.1. Makrostrukturální změny

**Objem ledvin.** Délka ledviny se nejčastěji určuje pomocí ultrazvuku, ale výsledky jsou pouze orientační. Objem ledvin se snižuje přibližně o 16 cm<sup>3</sup> každých 10 let, ale ve většině případů k poklesu dochází až po dosažení 60 let věku. (Roseman et al., 2016) Během studia 1334 živých dárců ledvin s pomocí CT-skenování bylo zjištěno, že objem ledvin klesá po 50-tém roce života až o 22 cm<sup>3</sup> za dekádu. Angiografická fáze kontrastního CT-skenování umožnila měření kortikálního a medulárního objemu ledvin odděleně. Obvykle představuje medulární objem 27 % objemu ledviny a kortikální objem 73 %, ale s rostoucím věkem (kolem 50. roku života) dochází k nárůstu medulárního objemu oproti kortikálnímu. (Wang et al., 2014)

**Renální cysty a nádory.** S rostoucím věkem cysty ledvinového parenchymu se stávají větší a početnější. (Baert & Steg, 1977) Podle nárůstu ledvinových cyst v souvislosti s věkem se stanovuje diagnóza autozomálně dominantní polycystické poruchy ledvin za použití ultrazvukového vyšetření a splnění charakteristických Ravineových kritérií. (Ravine et al., 1994) Přestože jednoduché nebo benigní cysty nejsou spojeny s maligním nebo polycystickým onemocněním, jsou považovány za jeden ze základních indikátorů chronického poškození parenchymu stárnoucí ledviny a jsou příčinou zvýšeného albuminu v moči. Kromě jednoduchých cyst parenchymu lze potvrdit i výskyt jiných cyst během stárnutí, jako jsou hyperdenzní cysty, angiomyolipomy nebo nádory. (Rule et al., 2012)

**Jiné změny.** Ateroskleróza renálních tepen je častěji přítomná u starších osob. V porovnání s prevalencí 0,4 % u lidí ve věku od 18 do 29 let narůstá ve věku od 65 do 75 let na relativní četnost do 25 %. Dalšími fyziologickými projevy stárnutí ledvin jsou kalcifikace parenchymu, kortikální skleróza, fibromuskulární dysplazie a ateroskleróza renálních tepen bez známek stenózy. (Lorenz et al., 2011)

### 3.2.1.2. Mikrostrukturální změny

**Glomeruloskleróza.** Fokální nebo globální glomeruloskleróza se vyskytuje u různých věkových skupin pacientů. (Kubo et al., 2003) Redukce hustoty podocytů může způsobit glomerulární kolaps a může přispívat neischemickou cestou k rozvoji glomerulosklerózy. (Hodgin et al., 2015) V biopsii ledviny 20-letého jedince se očekává přítomnost 1 globálně sklerotického glomerulu, ale ve věku 75-letého člověka bude takových glomerulů již kolem 6. (Srivastava et al., 2018)

Globální glomeruloskleróza spojená s věkem se vyskytuje nejčastěji v povrchových částech renálního parenchymu, na rozdíl od globální glomerulosklerózy spojené s nižší GFR (z angl. „glomerular filtration rate“ – rychlost/míra glomerulární filtrace) a s proteinurií nebo hypertenzí. Tato glomeruloskleróza je spíše difúzní nebo se nachází v hlubších vrstvách kůry. Přítomnost fokální glomerulonekrózy není běžná během normálního stárnutí ledvin, tento proces patří do spíše do patologických změn. (Denic et al., 2019)

**Nefroskleróza.** Je způsobena pravděpodobně ischemickým poškozením nefronů na podkladě arteriosklerózy a souvisí s objevem hyalinózy v malých tepnách. Ischémie způsobuje ztlustění bazální membrány, perikapsulární fibrózu a výskyt vrásčitých kapilárních chomáčů, což vede ke sklerotizaci glomerulu s ukládáním kolagenu v Bowmanově prostoru. (Martin & Sheaff, 2007) (Glassock & Rule, 2012) (Fukuda et al., 2012) Tubulus spojený se sklerotickým glomerulem postupně atrofuje a intersticiem, které jej obklopuje podléhá fibróze. (Mancilla et al., 2008) (Kappel & Olsen, 1980) V dnešní době není zcela objasněna příčina nefrosklerózy ve stáří. Ve tkáních starších ledvin se objevuje metylace DNA, která je biomarkerem stárnutí, ale nesouvisí se stařeckou nefrosklerózou. (Heylen et al., 2019)

**Počet nefronů.** Počet funkčních nefronů se pohybuje v době narození kolem 700.000 až 1.8 milionů a tento počet se postupně snižuje vlivem nefrosklerózy. (Fulladosa et al., 2003) (Tan et al., 2010) Nižší počet nefronů spojený s nízkou porodní hmotností může urychlit úbytek funkčních nefronů v dospělosti se zvyšujícím se věkem. Při hodnocení ztráty nefronů s procesem stárnutím se tedy bere v úvahu i odhadovaný počet nefronů při narození. (Vikse et al., 2008) (White et al., 2009)

**Hypertrofie nefronů.** Kvůli rizikovým metabolickým stavům (obezitě, diabetu atd.) hypertrofují glomeruly i tubuly nefronu. Pokud je počet nefronů nedostatečný (kvůli jejich nízkému počtu již od narození), dochází k přetížení nefronů a rozvoji chronického onemocnění ledvin i přesto, že metabolické potřeby starších jedinců jsou snižené. (Tsuboi et al., 2013)

## 3.3. Změny farmakokinetiky při snížených renálních funkcích

### 3.3.1. Absorpce

Rychlost absorpce léčiva se hodnotí stanovením  $T_{max}$  (doba potřebná k dosažení  $C_{max}$  – maximální koncentrace v plazmě). Jak bylo zjištěno,  $T_{max}$  má vyšší hodnoty u řady perorálně podávaných léčiv u pacientů s redukovanou eliminační funkcí ledvin, ale toto neplatí paušálně pro všechna léčiva a ve většině případů nebyly pozorovány při nárůstu  $T_{max}$  klinicky významné vedlejší účinky. (Verbeeck & Musuamba, 2009). Změny AUC (plochy pod křivkou koncentrace léčiva v krvi) po perorálním podání léčiva mohou souviset nejen se změnou absorpce, ale se změnami i dalších farmakokinetických parametrů, zejména CL – clearance, V – distribučního objemu a  $T_{1/2}$  - eliminačního poločasu), což není vždy snadné interpretovat. (Rowland & Tozer, 2011) U pacientů s těžkou renální dysfunkcí může být zvýšená biologická dostupnost při perorálním podání v důsledku snížené presystémové eliminace. (Lam et al., 1997) Jeden z dobře dokumentovaných příkladů zvýšení plazmatické koncentrace v důsledku změn presystémové eliminace je propoxyfen. (Gibson et al., 1980) Propoxyfen podléhá presystémové transformaci při perorálním podání. U anefrických pacientů bylo AUC propoxyfenu a jeho metabolitu norpropoxyfenu dvojnásobně vyšší, než u zdravých jedinců. Zvýšení AUC propoxyfenu je pravděpodobně výsledkem sníženého presystémového metabolismu u anefrických pacientů. Norpropoxyfen se vylučuje ledvinami, proto se akumuluje při poruše ledvin. Akumulace propoxyfenu a norpropoxyfenu může způsobit kardiotoxicitu. (Gibson et al., 1980). Léčivý se sníženou perorální biodostupností kvůli presystémové eliminaci a zvýšenou AUC u pacientů s těžkou poruchou ledvin jsou např. propranolol, sildenafil a dihydrokodein. (Lam et al., 1997) (Bianchetti et al., 1976) (Davies et al., 1996) (Muirhead et al., 2002)

### 3.3.2. Distribuce

U pacientů s CKD (z angl. "Chronic Kidney Disease" – chronické onemocnění ledvin) je snížena vazba kyselých léčiv na albumin. Tento fenomen lze vysvětlit několika mechanismy – jednak hypalbuminemií. Jedna akumulací endogenních látek, které dokáží vytěsnit kyselá léčiva z vazby na albumin nebo konformačními změny vazebných míst na molekule albuminu. (Rowland & Tozer, 2011). (Lam et al., 1997). Bazická léčiva mají větší afinitu k alfa1-kyselému glykoproteinu, ale také se mohou vázat na albumin a lipoproteiny. Přestože se zdá, že vazba bazických látek není ovlivněna u pacientů se sníženou renální funkcí a některé léky (např. dizopyramid) ji naopak mohou mít i zvýšenou kvůli nárůstu hladiny alfa1-kyselého glykoproteinu, který je bílkovinou akutní fáze a je zvýšený u některých pacientů s renální dysfunkcí (např. při transplantaci ledvin nebo hemodialýze). Distribuční objem některých léčiv může být významně zvýšen u pacientů s těžkým selháním ledvin jako následek přetížení tekutinami, snížené vazby léčiv na bílkoviny nebo může být podmíněn i změnami vazeb léčiv v tkáních. (Lam et al., 1997)

### 3.3.3. Metabolismus

Mnoho léčiv a jejich metabolitů jsou eliminovány glukuronidací. (Miners & Mackenzie, 1991) Glukuronidy jsou velmi polární a vylučují se tubulární renální sekrecí. U pacientů s porušenou funkcí ledvin

se glukuronidové konjugáty hromadí v plazmě. V případě plazmatické kumulace léků na bázi karboxylových kyselin nastává zvýšené riziko systémové hydrolyzy a snížení plazmatické koncentrace původní sloučeniny. (Bailey & Dickinson, 2003) Ledviny mají schopnost generovat shodné metabolické enzymy jako v játrech, ale u pacientů tento metabolismus může být narušen; např. imipenem je částečně eliminován dihydropeptidázou v kartáčkovém lemu ledvin, a tento metabolismus je snížený v případě snížených renálních funkcí. (Verpooten et al., 1984)

### **3.3.4. Exkrece**

Pokles renálních funkcí, hlavně pokles glomerulární filtrace má významný vliv na clearance léčiv, především těch, které se vylučují v nezměněné formě ledvinami nebo při vylučování jejich aktivních metabolitů ledvinami. Významný klinický dopad mají tyto změny zejména u léčiv s úzkým terapeutickým oknem. Mezi 20. a 80. rokem života objem ledvin klesá o 20 %, zároveň dochází k poklesu počtu nefronů o 30 % a ztrátě funkčních glomerulů o 30 %. Pokles renální perfuze znamená i pokles glomerulární filtrace přibližně o 0,5 až 1 ml/min, u osob nad 85 let to představuje poloviční schopnost renální eliminace v porovnání s mladší generací. (Olguín et al., 2016) Věkem podmíněné změny mají vliv zejména na léčiva vylučovaná tubulární sekrecí a glomerulární filtrací (např. betalaktamy a aminoglykosidy). Dalšími významnými léčivy s renálním vylučováním jsou nesteroidní antiflogistika, lithium nebo hydrofilní beta-blokátory. (Mangoni & Jackson, 2004) Zpomaluje se eliminace antivirotik (oseltamivir, aciklovir), inhibitorů ACE (perindopril, ramipril) a dalších léčiv. S věkem se snižuje exprese P-glykoproteinu v hematoencefalické bariéře, následkem této změny je zvýšení koncentrace léčiv v krvi a např. vyšší riziko cytotoxicity v případě chemoterapie. Nebyly dosud prozkoumány vlivy věku na exkreci žluči, ale je pravděpodobně, že biliární clearance se také snižuje z důvodu poklesu jaterních funkcí a snížení perfúze splachniku. (Turnheim, 2003)

## **3.4. Změny farmakodynamiky při snížených renálních funkcích**

Pokles renálních funkcí může ovlivnit farmakodynamiku léčiv i přesto že farmakokinetika léčiva není dramaticky změněna. Příkladem může být furosemid, který dosahuje místa působení na luminální straně vzestupné části Henleovy kličky prostřednictvím tubulární sekrece. (Boles Ponto & Schoenwald, 1990). Pacienti s renálním selháním mají maximální odpověď po úpravě dávky podle aktuálního stavu ledvin, pro dosažení adekvátní diuretické odezvy plazmatická koncentrace furosemidu by měla být vyšší, aby dostatečné

množství léčiva dosáhlo místa účinku. Korekce dávky u těchto pacientů k dosažení normálních koncentrací v místě účinku by však nebyla vhodná z důvodu změněné farmakodynamické odpovědi na furosemid při CKD. (Brater et al., 1986). Zkušenost s furosemidem ukazuje, že při hodnocení úpravy dávkování je nezbytná ideálně integrovaná studie farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiva. (Fareed et al., 2003)

### 3.5. Patologické změny ledvin. Stanovení stupně chronického renálního onemocnění

Chronické onemocnění ledvin je stav trvající tři měsíce a déle a jedná se o poškození ledvin v důsledku vlivu různých etiopatogenetických faktorů. Při chronickém onemocnění ledvin dochází k nahrazení funkční tkáně fibrózou, na kterou nasedá orgánová dysfunkce.

Příčinou chronického selhání ledvin jsou nejčastěji chronická a subakutní glomerulonefritida s postižením glomerulů; chronická pyelonefritida, která postihuje i renální tubuly, diabetes mellitus, malformace ledvin (hypoplazie, polycystóza), onemocnění přispívající k narušení odtoku moči, nefrolitiáza, hydronefróza nebo nádory urogenitálního systému. Dalšími rizikovými faktory jsou onemocnění kardiovaskulárního systému (hypertenze, stenóza ledvinových cév), onemocnění pojivové tkáně a poškození ledvin (systémový lupus erythematoses nebo hemoragická vaskulitída).

Chronické selhání ledvin je důsledkem změn struktury parenchymu ledvin a snížení počtu funkčních nefronů za přítomnosti jejich atrofie a fibrotických jizev. Narušuje se také struktura aktivních nefronů, dochází k hypertrofii glomerulů a následuje atrofie tubulů nebo zachování glomerulů a hypertrofie jednotlivých částí tubulů.

Pro jasné stanovení CKD je třeba, aby byly přítomny známky poškození ledvin a/nebo snížení jejich funkce.

Známky poškození ledvin jsou:

**a/ Albuminurie** – stanovuje se na základě výpočtu hladiny bílkovin v moči a rozlišují se 3 stádia:

Stádium A1 – ACR („albumin-to-creatinine rate“ – poměr albuminu ke kreatininu) < 30 mg/g (< 3,4 mg/mmol)

Stádium A2 – ACR 30 až 299 mg/g (3,4 až 34 mg/mmol)

Stádium A3 – ACR  $\geq$  300 mg/g (>34 mg/mmol) (Lamb et al., 2013)

Stadia albuminurie byla postupně přidána k diagnostice a určení stadia chronického selhávání ledvin z důvodu vysokého rizika mortality při progresi CKD při vyšší albuminúrii (bez závislosti na hodnotách GFR). Zvýšení rizika je pozorováno např. při ACR v moči nad 30 mg/g i přesto, že hodnoty GFR jsou nad 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Zvýšené riziko je také patrné při ACR v moči mezi 10 a 29 mg/g. Tato hodnota je klasifikována jako „vysoká normální albuminúrie“ a vyžaduje pozornost.

**b/ Změna močového sedimentu** – přítomnost leukocytů, erytrocytů nebo bakterií v močovém sedimentu.

**c/ Histologické změny** – nález během histologického vyšetření.

**d/ Znamky renálních tubulárních poruch** – renální tubulární proteinúrie nebo elektrolytová porucha, které se objevují jako následek poruch v tubulech.

**e/ Zobrazovací metody** – zjištění během vyšetření změn ve struktuře ledvin, např. polycystické ledviny.

**f/ Transplantace ledvin v anamnéze**

**Tabulka č. 1. Stádia chronického renálního onemocnění podle GFR**

Nejčastěji stupně renálního selhávání klasifikovány v guidelinech (např. pro praktické lékaře) do následujících kategorií:

Stadium	Popis	GFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	GFR ml/s/1,73 m <sup>2</sup>
G1	Normální nebo zvýšená GFR	≥ 90	≥1,5
G2	Mírně snížená GFR	60-89	1,0-1,5
G3a	Mírně až středně snížená	45-59	0,75-1,0
G3b	Středně až výrazně snížená GFR	30-44	0,5-0,75
G4	Výrazně snížená GFR	15-29	0,25-0,5
G5	CKD	<15	≤ 0,25

Jiné práce klasifikují stupně renálního selhávání podle GFR viz. Tab. 2 (Ashley et al., 2019)

**Tabulka č.2. Stupně chronického onemocnění ledvin podle GFR (3 stádia)**

stadium	Popis	GFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
I	Mírné snížení GFR	50-20

II	Středně závažně snížení GFR	20-10
III	Závažné snížení GFR	<10

### 3.6.Funkční stav ledvin

V současné době je eGFR (z angl. „estimated glomerular filtration rate“ – odhadovaná glomerulární filtrace) základním parametrem hodnocení funkčního stavu ledvin. Je ale možné, že nefroskleróza s věkem zvyšuje heterogenitu GFR jednotlivých nefronů. Vzhledem k tomu, že u pacientů se běžně neprovádí biopsie nebo scintigrafie, výpočet GFR je důležitým krokem pro detekci věkem souvisejících změn v renálním parenchymu. (Pottel et al., 2017) (Chakkerla et al., 2020)

Koncept věkem podmíněného poklesu GFR byl potvrzen v řadě studií. (Poggio et al., 2009) Po 30.roku u zdravých jedinců dochází k lineárnímu poklesu GFR, do 90. roku se GFR snižuje v průměru o 46 % a více v porovnání s mladšími osobami, přičemž průměrný roční pokles clearance kreatininu je 0,75 ml/min. (Wetzels et al., 2007)

GFR je fyziologický parametr, pro který existují příslušné referenční hodnoty pro příslušné věkové kategorie a pohlaví.

Při longitudiálních studiích u 254 mužů po dobu 23 let bylo potvrzeno snížení GFR o 7,5 ml/min po každé dekádě života. Někteří ze sledovaných nemocných trpěli diabetem mellitem nebo obezitou, což mohlo zásadně ovlivnit výsledky. Ve skutečnosti u jedné třetiny došlo ke zvýšení clearance kreatininu, což je často následek hyperfiltrace ledvin navozené např. při diabetes mellitu, obezitě nebo kardiovaskulárních onemocněních. Byly současně odhaleny nepřesnosti testů týkajících se stanovení kreatininu v moči. (Lindeman et al., 1985) (Eriksen et al., 2014)

Poklesy GFR byly naopak pozorovány při dietě s vysokým obsahem sodíku neboli v souvislosti se západním stylem života. Probíhá ale i vyšší fyziologický pokles GFR, který byl potvrzen např. u populace indiánů Kuna v Panamě (pokles GFR kolem 9,5 ml/min každou dekádu života), kteří nepodléhají zvyklostem západního stylu života. Tito indiáni také netrpí nárůstem krevního tlaku souvisejícího s věkem, který je typický pro západní civilizaci. (Hollenberg et al., 2009) (Hollenberg et al., 1997) (Hollenberg et al., 1999)

Údaje o fyziologickém poklesu GFR ve věku mezi 70 a 75 rokem života a dále jsou omezené, jelikož jedinci zařazení ve studiích mají zpravidla vždy nějakou komorbiditu, která omezuje hodnocení fyziologických změn GFR ve stáří oproti změnám patologickým. „Berlin Initiative study“ zahrnovala osoby starší 80 let a u více než 90 % z nich byla objevena alespoň 1 komorbidita: diabetes mellitus u 26 %, hypertenze u 79 %, nádorová onemocnění u 23 %, srdeční selhání u 29 %, apod. U 26 % jedinců bylo prokázáno zvýšené vylučování albuminu. V tomto případě se nejednalo o studii poukazující na procesy fyziologického stárnutí. Tato studie prokázala poklesu eGFR u žen o -1,67 ml/min až -0,99 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a

u mužů -1,52 až -0,97 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ročně. Bylo zjištěno, že u pacientů po 85. roce života dochází ke zpomalení rychlosti poklesu GFR. Možnou příčinou tohoto jevu je zvýšení GFR některých nefronů, ale celý mechanismus není plně objasněn. (Schaeffner et al., 2022)

Ztráta nefronů s rostoucím věkem vyžaduje určitou kompenzaci funkce ledvin zbývajících nefrony pro zachování rychlosti glomerulární filtrace. (Rule et al., 2011) GFR je markerem funkčnosti a při zdravém stárnutí zůstává stabilní, 80 ml/min. (Denic et al., 2017) Organismus se snaží udržet stálý glomerulární objem a glomerulární filtrační kapacitu. (Denic et al., 2016) (Tan et al., 2010) Zvýšení GFR pro jeden nefron je podmíněno zvýšenou metabolickou poptávkou (např. při vyšší výšce nebo obezitě), ale nedostatek kompenzačních mechanismů při ztrátě nefronů s rostoucím věkem snižuje i metabolickou poptávku. (Denic et al., 2017) Pokles GFR ve stáří se projevuje poklesem tvorby močoviny a celkovým zpomalením metabolismu.

Nefroskleróza je spojená se zvýšenou hodnotou GFR jednoho nefronu, ale to platí pouze ve stavu překročení celkové nefrosklerózy předpokládané v určitém věku. (Denic et al., 2017) Stálá GFR jednoho nefronu před jeho ztrátou, atrofie kůry ledvin a nefroskleróza při stárnutí mají stejnou biologickou cestu jako celkové snížení GFR s narůstajícím věkem. (Denic et al., 2016) (Wang et al., 2014)

Podle KDIGO 2012“ (z angl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes - klinické aktualizace ohledně dávkování léků u pacientů s akutním nebo chronickým onemocněním ledvin) jsou klasifikována stadia CKD podle úrovně glomerulární filtrace a albuminúrie. Téměř všichni zdraví mladí dospělí mají GFR nad 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a proto takový rozsah je definován jako „optimální“, GFR v rozsahu 60 až 89 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> je označována jako „mírně snížená GFR“ v porovnání s hodnotami u mladých jedinců. Bez závislosti na věku není každá GFR pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> považována za CKD bez splnění dalšího kritéria poškození ledvin. Často u starších dospělých nejde o chorobný proces při snížení GFR pod 60 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>. (Schaeffner et al., 2012) (Glassock & Rule, 2012)

Ledviny starších lidí prokazují sníženou schopnost reabsorpce sodíku při jeho sníženém příjmu a zvýšenou zátěž při vyučování přebytků sodíku z těla. Současně roste riziko hyponatrémie u pacientů s nízkoproteinovou dietou. (Tian et al., 2006) Změny diluční kapacity jsou nebezpečné kvůli deficitu sodíku pro pacienty užívající thiazidy. (Rodenburg et al., 2013) U pacientů s hypoaldosteronismem se vyskytuje tendence vývoje hyperkalémie. (Michelis, 1990)

### **3.6.1. Rovnice pro stanovení funkce ledvin**

Pro stanovení funkce ledvin je využívána řada rovnic. Nejčastější rovnice pro výpočet GFR uvádíme v této kapitole:

#### **Rovnice pro výpočet GFR:**



**a/ MDRD rovnice:**

$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186,3 * Scr^{-1,154} * (\text{věk [roky]})^{-0,203} * [0,742 - \text{pro ženy}] * (1,210 - \text{pro černochy.})$

**b/ mMDRD rovnice:**

$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 * Scr^{1,234} * \text{věk}^{-0,179} * 0,79 \text{ (pro ženy.)}$

**c/ Rovnice podle Cocrofta a Gaulta:**

$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = Ccr * 1,73 / BSA$

$Ccr \text{ (ml/min)} = 140 - \text{věk [roky]} * \text{hmotnost (kg)} / 72 * Scr \text{ (mg/dL)} (*0,85 \text{ pro ženy.})$

$BSA - \text{plocha těla (m}^2\text{)} = 0,007184 * (\text{hmotnost [kg]})^{0,425} * (\text{výška [cm]})^{0,725*17}$

**d/ Ruijinova rovnice:**

$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 234,96 * (Scr)^{-0,926} * (\text{věk})^{-0,280} * 0,828 \text{ (pro ženy.)}$

**e/BISI rovnice:**

$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 3,736 * (Scr)^{-0,87} * (\text{věk})^{-0,95} * 0,82 \text{ (pro ženy.)}$

**f/CKD-EPI rovnice:**

**Ženy:**

**při  $SCr \leq 0,7$**

$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 142 * (SCr/0,7)^{-0,241} * 0,9938^{\text{věk}} * 1,012$

**při  $SCr > 0,7$**

$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 142 * (SCr / 0,7)^{-1,200} * 0,9938^{\text{věk}} * 1,012$

**Muži:**

**při  $SCr \leq 0,9$**

$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 142 * (SCr/0,9)^{-0,302} * 0,9938^{\text{věk}}$

**při  $SCr > 0,9$**

$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 142 * (SCr/0,9)^{-1,200} * 0,9938^{\text{věk}}$

Problémem je, že podle rovnic lze vypočítat hodnoty pouze „průměrného“ pacienta se stabilním chronickým renálním selháním, tzn. nelze je použít pro akutní renální selhání. Proto nalezené hodnoty je nutné posuzovat v kontextu všech limitů nemocného. Stanovení s největší přesností využívají kombinace stanovení GFR s pomocí cystatinu C s kreatininem, v dnešní době jde nejčastěji o CKD-EPI. (Pasala & Carmody, 2017)

### 3.6.2. Výpočet podle koncentrace kreatininu v séru (pro hodnoty odhadované)

Výpočtové metody, které vychází ze stanovení sérového kreatininu, lze využít pouze po stanovení stabilní plazmatické koncentrace kreatininu. Nejsou použitelné při náhlých změnách. Dříve používané dříve rovnice podle Cockrofta a Gaulta nebo MDRD rovnice byly nahrazeny CKD-EPI díky tomu, že tato rovnice poskytuje výsledky bližší reálné GFR. Není ale vhodná děti a těhotné ženy (u dětí se používá rovnice podle Schwartz z roku 2009). Rovnice FAS („Full Age Spektrum“) a její modifikace EKFC („European Kidney Function Consortium“) je přizpůsobena pro věkové rozmezí od 2 do 90 let a pro hodnoty  $S_{kr}$  (koncentrace kreatininu v krevním séru) od 40 do 490  $\mu\text{mol/l}$ . Odhad je založen na porovnání  $S_{kr}$  u pacientů se střední hodnotou  $S_{kr}$  u zdravého jedince pro daný věk a pohlaví při zohlednění toho, že GFR do 40 let se rovná přibližně 1,78 ml/s a postupně klesá o 0,17 ml/s za 10 let. Podle publikovaných údajů EKFC může být tato rovnice alternativou pro Schwartzovou rovnici a CKD-EPI z důvodu snadného odhadu při přechodu mezi věkovými kategoriemi a je validována na seniorský věk. (Pottel & Delanaye, 2021)

### 3.6.3. Stanovení clearance endogenního kreatininu

Kreatinin je látka, která se tvoří ve svalech jako následek rozpadu kreatinfosfátu s přechodem do krevního oběhu. Je účastníkem energetického metabolismu tkání, potřebného zejména pro kontrakci svalů. Hladina kreatininu za normálních okolností je stabilní. Při normálním fungování ledvin prochází ledvinovým filtrem a vylučuje se do moči, pouze malá část se vstřebává zpět do renálních tubulů a vrací se do krve. Indikátorem nedostatečné filtrační schopnosti ledvin je zvýšení hladiny kreatininu v krvi. Clearance kreatininu je charakterizována množstvím krve, které ledviny dokáží vyčistit od kreatininu během jedné minuty.

Vzorec pro výpočet:  $C_{kr} = U_{kr} \cdot V / S_{kr}$

$U_{kr}$  – koncentrace kreatininu v moči mmol/L;  $V$  – objem moči tvořené za jednotku času ml/s;  $S_{kr}$  – koncentrace kreatininu v krevním séru.

Hodnota  $C_{kr}$  se pak přepočítává na 1,73  $\text{m}^3$  – tj. ideální tělesný povrch.

Ze vzorce je zřejmé, že pro stanovení veličiny je důležitý přesný sběr moči a tato podmínka je v praxi častým problémem. Chyby při neúplném sběru moči nedovolují správně posoudit hodnotu clearance kreatininu. (Myers, 2008)

### 3.6.4. Výpočet podle koncentrace cystatinu C v séru

Cystatin C je mikroprotein, patří do skupiny inhibitorů cysteinových proteáz. Filtruje se z krve přes glomeruly a dochází k jeho katabolismu, ale nedostává se přes membránu proximálních tubulů. Je produkován všemi buňkami obsahujícími jádro a bylo prokázáno, že neexistuje žádná korelace mezi hladinami cystatinu C s patologickým stavem (zánětem a dalšími metabolickými poruchami), pouze korelace s GFR. Úroveň tvorby cystatinu C v buňkách a jeho další metabolizace a vylučování pomocí střeva, jater nebo ledvin vyjadřují jeho hladiny v plazmě. Proto pokles GFR je spojen se snížením hladiny cystatinu C v séru. Rovnice založená na cystatinu C může být prospěšnější pro detekci onemocnění ledvin u dětí, starších lidí nebo u osob při onemocnění ovlivňujících pohybovou soustavu, bez podmínky určení věku, svalové hmoty, rasy a pohlaví. Omezením je podávání kortikosteroidů pacientům, nekompensovaná hypotyreóza nebo hypertyreóza a nádory. Jinak lze předpokládat, že použití cystatinu C jako biomarkeru spolu s kreatininem v séru je přesnější identifikace onemocnění ledvin v populaci než pouze stanovení kreatininové clearance.

Měření cystatinu C se provádí pomocí automatizovaných testů turbidimetrie, zesílených latexovými částicemi nebo s pomocí imunonefelometrie zesílených částic. Je třeba vzít v úvahu důležitost zajištění kalibrace měření na certifikovaný referenční standard ERM DA-471/IFCC. Při nesouladu stanovení cystatinu C a hodnot eGFR je nutné hledat příčiny na úrovni kalibrátoru metody. Míra analytické kvality eGFR podle hodnot cystatinu P je hodnota P30, která představuje hodnotu, při které výsledek eGFR se liší od referenčních metod maximálně o 30 % a pohybuje se v intervalu 75-85 %. (Bagnoux et al., 2017) (Grubb et al., 2010)

### 3.6.5. Izotopové metody vyšetření funkce ledvin

Radionuklidová vyšetření určují funkci ledvin na základě vylučování radioizotopem značených látek. Velikost GFR vyjadřuje rychlost poklesu jejich aktivity v plazmě. Pomocí dynamické scintigrafie lze posoudit odděleně funkci každé ledviny, v současné klinické praxi se využívají tyto metody k přesnému změření GF (z angl. „Glomerular filtration“ – glomerulární filtrace) a pro posouzení rozdílnosti funkce jedné a druhé ledviny u dárců ledvin nebo pro určení rozsahu resekce ledviny před operací.

### 3.6.6. Stanovení clearance inulinu

Inulin je polymerem fruktózy, poprvé byl použit k měření GFR v roce 1951. Jeho použití je omezené vzhledem k nákladnosti čištěného inulinu a obtížnosti měření. Stanovení GFR vyžaduje velké časové dotace pro pacienta a lékaře. Podává se jako bolus nebo infúzí do dosažení stabilní koncentrace v plazmě, pak po několika hodinách se provádí obecné testy moči a krve pro stanovení koncentrace inulinu. Tato metoda se

používá v dnešní době pouze pro vědecké účely, pokud je nutné přesné posouzení funkce ledvin. (Floege et al., 2019)

### 3.7. Zásady bezpečné lékové terapie při chronickém renálním selhávání

Stanovení vhodných režimů dávkování při různých stupních renálního selhávání bylo primárně prováděno v klinických studiích na základě Cockcroft-Gaultovy rovnice podle návrhu „Food and Drugs organization“ (FDA, hlavní léková regulační agentura v USA). Zavedení testů kreatininu způsobilo problémy se správným stanovením dávkování, protože většina farmakokinetických klinických výzkumů byla provedena bez standardizace hodnot kreatininu v séru, proto není dnes možné výsledky těchto studií počítat za spolehlivé pro využití v současné klinické praxi (kvůli riziku nepřesnosti, zejména u starších pacientů s onemocněním ledvin) při stanovování dávkování léků. (Cockcroft & Gault, 1976)

Dle KDIGO 2011 (z angl. „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ - klinické guidelineové aktualizace týkající se dávkování léků u pacientů s akutním nebo chronickým onemocněním ledvin) se doporučuje použití nejpřesnější metody měření GFR pro každého pacienta pro stanovení dávkování, při zahrnutí odhadovaného GFR podle hlášení klinické laboratoře nebo měřeného GFR.

Použití eGFR k určení dávkování u velmi velkých nebo malých pacientů vyžaduje vynásobení na odhadovanou plochu povrchu těla a dělení 1,73 m<sup>2</sup> pro získání eGFR v ml/min. (MacGregor & Taal, 2011)

Pro pacienty s extrémně malým nebo velkým zastoupením svalové hmoty, neobvyklou dietou nebo při onemocněních, která vyvolávají změny sekrece kreatininu, je použití všech odhadovacích rovnic spojených se sérovým kreatininem omezené. V takových případech pro nastavení dávkování platí kombinované rovnice s cystatinem C a kreatininem s měřenou clearance kreatininu anebo za použití metod stanovení GFR za použitím exogenních markerů. (Delanghe et al., 2011)

### 3.8. Dávkování vybraných skupin léčiv při chronickém onemocnění ledvin

#### 3.8.1. Antihypertenziva

**Tiazidová diuretika** jsou lékem první volby při léčbě nekomplikované arteriální hypertenze, ale jejich použití není doporučeno při CrCl pod 30 ml/min nebo při hodnotách sérového kreatininu nad 0.22 mmol/l. V takových klinických situacích se nejčastěji používají **kličková diuretika**. (Chobanian et al., 2003) Přidání **blokátorů aldosteronu (spironolaktonu nebo eplerenonu)** přispívá ke snížení mortality pacientů s těžkým srdečním selháním, ale je třeba zvážit jejich přínos a riziko u osob s těžkým renálním selháním. Protože renální selhání je spojeno s hyperkalémií, tato léčiva dále přispívají ke zvyšování hladin draslíku. (Pitt et al., 1999) **Inhibitory ACE (angiotensin - konvertujícího enzymu)** nebo **blokátory receptoru pro angiotensin II**

**(sartany)** jsou léčiva první volby u pacientů s diabetem I. a II. typu s proteinurií nebo s mírným stupněm renálního selhání. Snižují krevní tlak, přispívají k ochraně kardiovaskulárního systému a potlačují rozvoj renálního selhání. U pacientů s chronickým renálním selháním a u pacientů s normální hladinou kreatininu v séru tato léčiva způsobují vasodilataci renálních tepen a snižují aktivitu RAAS (renin-angiotenzin-aldosteronového systému), což může vyvolat během prvního týdne léčby významný pokles GFR až o 15 % a zvýšení hladiny kreatininu v séru. Většinou se jeho hladina vrací k původním hodnotám během 4-6 týdnů. V jiném případě, pokud hladiny sérového kreatininu jsou nad 30 % a hodnoty draslíku nad 5,6 mmol/l, použití ACE inhibitorů nebo blokátorů angiotenzinových receptorů by mělo být přerušeno z důvodu rizika polékového renálního selhání. Je důležité sledovat hladiny draslíku, vyšetřovat stav ledvin a postupně titrovat dávky léčiv.

**Hydrofilní beta-blokátory (atenolol)** se vylučují ledvinami, proto u pacientů s renálním selháváním by dávky měly být upravovány. (Arutyunov et al., 2014)

### 3.8.2. Antidiabetika

**Metformin** je považován za lék první volby v léčbě diabetes mellitus 2. typu podle mezinárodních doporučení. Kromě účinného snižování hladiny glukózy přispívá ke snížení tělesné hmotnosti. V nezměněné podobě se eliminuje glomerulární a tubulární filtrací, z toho vyplývá riziko kumulace při poklesu renální funkce. Takové situace jsou spojeny s výskytem laktátové acidózy, což zvyšuje riziko úmrtí až o 40 %. Toto riziko je ale nižší, než riziko mortality/morbidit u pacientů s CKD spojených s hypoglykemií během terapie deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulinem. Doporučuje se proto postupovat opatrněji a upravovat dávky dle výsledků kontroly funkce ledvin více než jedenkrát ročně u pacientů s GFR 45-60 ml/min a ukončit léčbu při hodnotách GFR pod 45 ml/min (podle Lipského kritéria – pod 30 ml/min). (Nye & Herrington, 2011)

**Deriváty sulfonylmočoviny** se používají v terapii diabetes mellitus 2. typu více než 50 let. První generace (**tolbutamid, chlorpropamid**) byly vyloučena z terapie kvůli riziku dlouhodobé hypoglykémie. Druhá generace (**glibenklamid, gliklazid, glimepirid**) má kratší biologický poločas, ale stejně dlouhou dobu působení (kolem 24 hodin). Při chronickém renálním selhání se zvyšuje riziko hypoglykemie akumulací aktivních metabolitů těchto léčiv. **Glibenklamid** se metabolizuje v játrech a vylučuje se žlučí a močí. Některé metabolity se mohou akumulovat při CKD a zůstat v aktivním stavu, což vyvolává závažné hypoglykemické stavy trvající déle než 24 hodiny. Používá se s opatrností u pacientů s mírným renálním selháním (eGFR 60-90 ml/min) a je kontraindikován při GFR pod 45. ml/min. **Glimepirid** je metabolizován v játrech na dva hlavní metabolity. Tyto metabolity se kumulují u pacientů s CKD a způsobují závažné hypoglykemické epizody s trváním více než 24 hodin. Stejně jako glibenklamid by se měl používat s opatrností a s úpravou dávek u pacientů s mírným CKD (GFR je 60-90 ml/min). Je kontraindikován při GFR pod 45 ml/min. **Gliklazid** je metabolizován v játrech a jeho neúčinné metabolity se vylučují z 80 % močí. Má nižší riziko

hypoglykémie v porovnání s glibenklamidem a glimepiridem. Přestože nejsou údaje u pacientů s těžkým poškozením ledvin, nebyly prokázány žádné farmakokinetické změny léku, ani riziko hypoglykémie u nemocných s GFR pod 40 ml/min. Z tohoto důvodu se může používat také u pacientů s GFR 40-60 ml/min, nicméně je kontraindikován při poklesu GFR pod 40 ml/min.

**Glinidy** mají rychlý nástup účinku a kratší doba působení. Tyto léky jsou méně účinné než deriváty sulfonylmočoviny, proto riziko hypoglykémie je nižší. (Snyder & Berns, 2004). **Repaglinid** se metabolizuje především v játrech, pouze 10 % je vylučováno do moči. Proto není kontraindikován ani u pacientů s poruchou ledvin nebo u pacientů na dialýze. (Bodmer et al., 2008)

U **glitazonů** po vstupu na trh se brzy objevilo zvýšené riziko retence vody a sodíku při poškození ledvin. U **pioglitazonu** není třeba upravovat dávku, jelikož jeho farmakokinetika se nemění při poruše renálních funkcí a nevyvolává hypoglykémii. Ale i přes tuto výhodu se používá s opatrností u pacientů s CKD s GFR pod 60 ml/min kvůli riziku zadržování vody, sodíku a riziku horšení nebo navození srdečního selhání. (Kahn et al., 2006)

**Agonisté GLP-1 receptorů** se používají se při nedostatečné kontrole glykémie léky 1. volby. GLP-1 receptory jsou exprimovány v renálních tubulech a bylo prokázáno, že agonisté GLP-1 receptorů mají diuretické účinky, což může vést k horšení renálních funkcí zejména u pacientů užívajících inhibitory renin-angiotenzinového systému nebo diuretika. **Exenatid** je primárně eliminován glomerulární filtrací, následuje proteolytický rozklad. Při výskytu mírného selhání ledvin clearance exenatidu se snižuje o 13 %, u pacientů se středně těžkým poškozením ledvin je snížena o 36 % a u pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin o 84 %. Nedoporučuje se podávání při GFR pod 30 ml/min a u osob s GFR 30-60 ml/min by se měl podávat s velkou opatrností a v nižších dávkách. Klinické zkušenosti jsou u těchto pacientů omezené. Není doporučeno používání exenatidu s prodlouženým uvolňováním u CKD stadia 3 a nižšího. **Liraglutid** se metabolizuje jako velké proteiny, neexistuje specifický orgán zodpovědný za eliminaci. Na rozdíl od exenatidu nedochází ke snížení clearance u pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou ledvin. Není třeba dávku upravovat u osob s mírnou poruchou renální funkce, ale zkušenosti používání liraglutidu u pacientů se středně těžkou CKD jsou omezené a nejsou k dispozici u pacientů s těžkou CKD. Proto podávání liraglutidu v takových případech není doporučeno. (Pratley et al., 2010)

**Inhibitory DPP-4 enzymu** je různorodá skupina léčiv s odlišnými chemickými a farmakokinetickými vlastnostmi. Používají se jako doplňková terapie. **Sitagliptin** se vylučuje se převážně v nezměněné podobě moči (87 %) a stolicí (13 %). Poločas sitagliptinu u pacientů s poruchou ledvin je zvýšený a koreluje se stupněm selhání ledvin. U pacientů s mírnou poruchou renální funkce (GFR nad 50 ml/min) se neprovádí žádná úprava dávkování. Nemocní se středně těžkým poškozením ledvin vyžadují snížení dávky o 50 %. Při těžkém renálním selhání (GFR pod 30 ml/min) nebo u pacientů na dialýze se podává maximálně 25 %, ale klinické zkušenosti jsou velmi omezené. Při kombinaci s metforminem je třeba zvážit rizika používání

metforminu, zvláště pokud je GFR pod 45 ml/min. (Brown et al., 2009) V případě **vildagliptinu** je kolem 80 % metabolizováno na neaktivní metabolity a 20 % se vylučuje v nezměněné podobě; z toho 85 % se vylučuje močí a 15 % stolicí. Lze jej použít u pacientů s clearance kreatininu nad 50 ml/min bez úpravy dávkování. Vildagliptin není doporučen u pacientů se středně těžkým a těžkým selháním ledvin, ale nedávné studie naznačily, že dávka 50 mg/den je účinná a dobře tolerována. (Lukashevich et al., 2011) **Saxagliptin** se vylučuje primárně ledvinami, kolem 20 % se objevuje v moči v nezměněné formě, a 20 až 50 % ve formě metabolitů. Expozice u pacientů s mírnou poruchou ledvin je 1,2 až 1,7 krát vyšší v porovnání s kontrolou, u pacientů se středně těžkou poruchou ledvin byly hodnoty 1,4 až 2,9 krát vyšší a u pacientů se závažným selháním ledvin byly 2,1 až 4,5 krát vyšší. Z tohoto důvodu u pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí není nutná úprava dávky, zatímco snížení dávky je doporučeno u pacientů se středně těžkou poruchou ledvin. Při těžké CKD použití saxagliptinu není doporučeno. (Nowicki et al., 2011) Eliminace **linagliptinu** ledvinami je extrémně nízká (1 %), proto se může podávat bez úpravy dávky ve všech stádiích onemocnění ledvin. (Brown et al., 2009) (Grouzmann et al., 2007) (Barnett, 2011)

**Inhibitory alfa-glukosidázy.** Použití **akarbozy** není doporučeno u pacientů s CKD z důvodu rizika akumulace a nedostatku údajů o bezpečnosti léčiva. (Reilly & Berns, 2010)

### 3.8.3. Vybrané antimikrobiální látky

**Beta-laktámy.** Účinek beta-laktamových antibiotik je závislý na době, po kterou sérové koncentrace léčiv zůstávají nad MIC (minimum inhibitory concentration – minimální inhibiční koncentrace). Jedná se o významný prediktivní parametr klinickém úspěchu. (Lodise et al., 2006) Takový parametr je snadno optimalizovatelný u osob se selháním ledvin, protože je méně pravděpodobně, že se objeví nízká sérová koncentrace než u pacientů s normální renální funkcí. K udržování přiměřené koncentrace nad MIC je vhodnější snížení dávky než prodloužení intervalů. V případě závažného onemocnění by se neměla dávka snižovat na prvních 48 hodin z důvodu nutnosti rychlého nástupu terapeutické hladiny. (Gabardi & Abramson, 2005) V posledních letech je populární užívání prodloužené nebo kontinuální infuze pro zachování optimální účinnosti beta-laktamů. Byly modelovány bolusové dávky oproti 3-hodinové infuzi u **cefepimu**, **ceftazidimu** a **meropenemu** a 4-hodinová infuze **doripenemu** u *Acinetobacter baumannii* a *Pseudomonas aeruginosa*. Bylo zjištěno, že takový systém prodloužených a kontinuálních infuzí je úspěšnější k dosažení cílů léčby než konvenční dávkování. (Koomanachai et al., 2010) Výhody kontinuálních nebo prodloužených infuzí beta-laktamů u pacientů s CKD nejsou významné při poklesu vylučování ledvinami a pro zachování dostatečné sérové koncentrace v těchto situacích. Kontinuální infuze beta-laktamů není přínosná u pacientů se závažnějším selháním ledvin kvůli odstranění antibiotik dialýzou; podávání antibiotik by mělo být naplánováno až po dialýze. (Owens & Shorr, 2009)

**Aminoglykosidy.** Z důvodu obavy z toxicity těchto antibiotik byla vytvořeny omezení pro užití aminoglykosidů u pacientů s CKD. Objevení multirezistentních agentů jako je *Pseudomonas* nebo *Acinetobacter* umožňuje v některých situacích použití aminoglykosidů s monitorováním terapeutických hladin, které je komplikováno snížením clearance a prodloužením biologického poločasu. (Owens & Shorr, 2009) (Durante-Mangoni et al., 2009) Pokud cílem léčby je nižší pík pro zabránění toxicity léčiv, je vysoká pravděpodobnost selhání léčby, protože aktivita aminoglykosidů je závislá na koncentraci, zároveň nižší hladiny omezují trvání postantibiotického účinku. (Lacy et al., 1998) Při volbě režimu dávkování lékař musí posoudit závažnost onemocnění a omezit toxický vliv aminoglykosidů na ledviny. Studie u pacientů s normální renální funkcí naznačily, že podávání aminoglykosidů jednou denně má stejnou účinnost jako vícenásobné dávkování s předpokladem snížení nefrotoxicity, ale jeho užitečnost a účinnost u pacientů s CKD může být omezená. Bylo provedeno několik studií podávání aminoglykosidů jednou denně u pacientů v různých stádiích CKD s doporučením úpravy dávky nebo prodloužení dávkovacího intervalu. (Rybak et al., 1999) (Kirkpatrick et al., 1999) Byly preferována schémata s vysokými hladinami a prodloužením intervalu minimálně na 48 hodin. Nicméně toto není možné ve všech případech. Např. běžně užívaný „Hartford nomogram“ (Nicolau et al., 1995) je založen na sérové koncentraci naměřené po 6 až 14 hodinách po dávce 7 mg/kg **tobramycinu** nebo **gentamicinu** a nemusí mít dobrou účinnost u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) pod 40 ml/min. Takoví pacienti mohou potřebovat více než 48 hodin pro dosažení cílových minim po počáteční dávce, ale není přesně známo, jak je tento interval dlouhý. (Xuan et al., 2004) Pro pacienti s CKD je tedy užitečnější volit dávkování na základě individuální farmakokinetiky, monitorování sérových koncentrací, cílkového stavu a výskytu známek toxicity. U pacientů na dialýze s CKD stadia 5 je nezbytná kontrola sérové koncentrace kvůli prodlouženému poločasu. Nejčastěji se podává úvodní dávka, která je následována půlkou normální dávky po každé dialýze, aby nedocházelo k významnému odstranění léčiva. (Sowinski et al., 2008) Podle výzkumu tato strategie není optimální, protože při nedosažené koncentraci je stejně přítomná toxicita léčiva. V jedné studii dialyzovaní pacienti dostávali úvodní dávku 2 mg/kg gentamicinu s dalšími udržovacími dávkami pro udržení sérové koncentrace v rozmezí 2 až 4 mg/ml a výskyt ototoxicity byl 60 %. (Feldman et al., 2007) Alternativním řešením bylo podávání antibiotika před dialýzou, což umožnilo vyšší dávky, protože kvůli dialýze rychle klesá sérová koncentrace a snižuje se šance toxicity a rezistence. (O'Shea et al., 2009) Podávání aminoglykosidů před dialýzou vyvolává obavy v následujících situacích:

1. pokud pacient nemůže dokončit plánovanou dialýzu po podání léku, je zde následně riziko vysokých sérových koncentrací.
2. clearance aminoglykosidů se může lišit v závislosti na typu dialyzátoru.
3. půlhodinová infuze aminoglykosidu před dialýzou může přerušit normální dialýzu dle jednotek. (Sowinski et al., 2008)



**Fluorochinolony.** Jsou často používány u pacientů s CKD, dobře pronikají do tkání a mají vysokou biodostupnost. (Gabardi & Abramson, 2005) Nebezpečí ale spočívá v tom, že mohou tvořit cheláty s antacidy, látkami pro enterální výživu a látkami, které vážou fosfáty. Tyto léčivé přípravky jsou běžně předepisovány u pacientů s chronickým selháním ledvin. Bylo zjištěno, že přípravky pro enterální výživu snižují biodostupnost **ciprofloxacinu** o 72 % a octan vápenatý o 48 %. (Mueller et al., 1994) Pacienti by měli být poučeni, že musí oddělovat použití enterální výživy, antacid a léčiv, které vážou fosfát, a to alespoň 2 hodiny před nebo 4 hodiny po těch přípravcích. Většině pacientů s CKD užívají vazače fosfátů 3krát denně s jídlem proto lze doporučit podávat fluorochinolon jednou denně těsně před spaním. Při léčbě pacientů na enterální výživě lékaři by měli zvážit rizika a přínosy terapie IV. generací fluorochinolonu pro odstranění problému zhoršené biodostupnosti. Fluorochinolony mají jako aminoglykosidy farmakodynamiku závislou na koncentraci. (Ambrose et al., 2003) Většina fluorochinolonů (kromě **moxifloxacinu**) je vylučována prostřednictvím ledvin, proto je nezbytná úprava dávkování při poruše renálních funkcí. K optimalizaci farmakodynamiky se preferuje více prodloužení dávkovacího intervalu než snížení samotné dávky. Provedená simulace in vitro za využití *Escherichia coli* ukázala, že léčba v režimu podávání ciprofloxacinu 500 mg po 24 hodinách umožnila eradikaci bakterií do 3. dne, zatímco snížená dávka (250 mg) po 12 hodinách nedosáhla eradikaci do 6. dne terapie. (Czock & Rasche, 2005) Snížená udržovací dávka by měla přispívat k rychlému dosažení terapeutických koncentrací. Nejsou nutné doplňkové dávky u pacientů po dialýze, protože fluorochinolony nejsou významně odstraněny hemodialýzou. (Blum, 1992)

**Vankomycin.** Vykazuje časově závislou aktivitu proti gram pozitivním bakteriím. Počáteční intravenózní dávka u pacientů s CKD by měla být aspoň 15 mg/kg pro dosažení cílových koncentrací s monitorováním sérových hladin pro určení další dávky. (Rybak et al., 2009) Vankomycin je indikován k terapii onemocnění vyvolanými gram pozitivními mikroorganismy. Kvůli jeho časově závislé protimikrobní aktivitě je nutné při dosažení terapeutických koncentrací provádět terapeutické komonitorování léčiv. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2002)

**Linezolid.** Rostoucí rezistence na vankomycin vyžadovala vývoj dalších látek s gram-pozitivní aktivitou. U linezolidu není nutné upravovat dávku u pacientů s CKD bez ohledu na možnost akumulace jeho metabolitů při těžkém onemocnění ledvin. (MacGowan, 2003) Nicméně lékaři by měli monitorovat hladiny pro předcházení vedlejších účinků, jakými jsou např. laktátová acidóza nebo myelosuprese. (Vandecasteele et al., 2009) Kolem 30 % linezolidu se odstraňuje během dialýzy. Při standardním dávkování se používá 600 mg po 12 hodinách). Hemodialýza dokáže do určitého stupně odstranit metabolity linezolidu, ale jejich hladina je vyšší, než u pacientů s normální renální funkcí nebo u nemocných se středně závažným selháním ledvin. (MacGowan, 2003)

### 3.8.4. Opioidní analgetika

U pacientů v závažných stádiích selhávání ledvin bylo prokázáno vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků opioidních analgetik. **Kodein** a jeho metabolity se vylučují ledvinami a mohou se hromadit u pacientů se sníženou renální funkcí, následkem tohoto jevu je riziko toxicity. Podle některých klinických doporučení je nezbytné snížení dávky o 50 % a dodržování pečlivé titraci. (Davison, 2019) Z důvodu metabolizace některé části kodeinu na morfin je jeho používání kontraindikováno u pacientů v těžších stupních CKD. (Dean, 2004)

**Dihydrokodein (DHC)** je analogem kodeinu a jeho metabolismus je podobný, ale liší se tím, že DHC je aktivní léčivá látka. Vylučuje se hlavně ledvinami ve formě metabolitu, proto se nedoporučuje jej podávat při závažném selhání ledvin. (Cherny, 1996)

**Tramadol.** Přibližně 90% tramadolu a jeho metabolitu jsou vylučovány ledvinami, proto při poruše renálních funkcí se jejich poločas prodlužuje o 2-3 krát. Je nutné prodloužení intervalů dávek na 8 až 12 hodin. Při clearance kreatininu pod 30 ml/min je maximální dávka 200 mg denně, v konečném stádiu onemocnění ledvin by neměla být překročena dávka jednotlivá 50 mg podávána 2x denně. Neměly by se používat přípravky s řízeným uvolňováním při eGFR pod 30 ml/min. (King et al., 2011)

**Morfin** není nefrotoxický, ale není doporučen u pacientů s CKD. Vylučuje se spolu s metabolity ledvinami, což může způsobit akumulaci a výskyt nežádoucích účinků. Poločas morfinu a jeho glukuronidů se prodlužuje u pacientů s poruchou funkce ledvin ze 4 hodin na 14 až 119 hodin. Pro snížení rizika vedlejších účinků se snižuje dávka léčiva a prodlužuje se interval na 6 až 8 hodin. (King et al., 2011).

**Oxykodon.** Koncentrace oxykodonu a noroxykodonu se zvyšuje o 50 % a 20 % při zhoršené renální funkci. Zvyšuje se poločas rozpadu léčiva a dochází k hromadění metabolitů. Používání oxykodonu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin by mělo být opatrné; analgetická aktivita je spojena pouze s původní látkou, metabolity jsou prakticky bez účinků. (Coluzzi et al., 2020)

**Buprenorfin.** Je metabolizován CYP3A4 a jeho glukuronidy jsou vylučovány z 70-80 % v nezměněné podobě gastrointestinálním traktem a 10-30 % močí. Transdermální podání umožňuje obejít „first-pass efektu“ a zajištění stabilní koncentrace léku v krevním řečišti. Dávky do 70 µg buprenorfinu lze bezpečně používat u pacientů se selháním ledvin, protože farmakokinetické vlastnosti buprenorfinu nejsou ovlivněny. (Davison, 2019)

### 3.8.5 Nesteroidní antiflogistika a nevhodné kombinace

NSAID (nesteroidní antiflogistika) inhibují kaskádu arachidonové kyseliny a snižují tvorbu PGE (prostaglandinů) v ledvinách, které působí vazodilatačně v aferentní arteriole na zvýšení perfúzi a průtoku krve z kůry do nefronů v medulární části ledviny. Taková vazodilatace je negativní zpětnou vazbou pro další regulační mechanismy, jako sympatický nervový systém a RAAS (renin-angiotenzin-aldosteronový systém), které zajišťují dostatečné prokrvení životně důležitých orgánů. Inhibice tohoto mechanismu vede k akutní

vazokonstrikci přívodných cév, následně se poškozuje ledviny. Stimulace tubulárních receptorů PGE2 inhibuje sodno-chloridový transport ve vzestupné části Henleovy kličky a ve sběrném kanálku; stimulace receptorů EP1 vede k natriuríze. ADH (antidiuretický hormon) podporuje diurézu, ale PGE2 působí antagonisticky na jeho receptory. NSAID mohou inhibicí produkce PGE2 zvýšit retenci vody a sodíku a vyvolat tím tvorbu edému. Ve studiích, které porovnávaly různé NSAID, byl pozorován vývoj hypertenze při užití NSAID, zejména při dlouhodobém používání vysokých dávek. (Musu et al., 2011)

**NSAID a ACEi/ARB.** NSAID inhibují COX (cyklooxygenázu) a potlačují produkci prostaglandinů, tím se snižuje tok v aferentní arteriole a klesá glomerulární filtrace. ACEi/ARB inhibují účinek AT-II a omezují jeho vazokonstrikční působení, což snižuje tlak a rychlost glomerulární filtrace. Kompenzační reakcí je zvýšení srdečního výdeje a následující zvýšení krevního zásobení v ledvinách, ale organismus starších pacientů s omezenou kapacitou myokardiálních funkcí často není schopen toto dostatečně kompenzovat. Vedlejším účinkem kombinační terapie může být pokles rychlosti GF (glomerulární filtrace) a zhoršení renálních funkcí. Tyto lékové kombinace jsou hlavními příčinami ARF (acute renal failure – akutní renální selhání) u seniorů. Deplece sodíku je potencována přidáním diuretika, což zvyšuje riziko selhání ledvin. (Ruggenti et al., 1999)

### **3.9. Potenciálně nefrotoxické léky, mechanismy nefrotoxicity**

#### **3.9.1. Typ: Hemodynamicky podmíněná nefrotoxicita se snížením glomerulární perfúze**

Tento typ poškození ledvin v klinické praxi se vyskytuje vzácně a je vázán na specifický mechanismu účinku NSAID. NSAID inhibují COX-1 a COX-2 (cyklooxygenázu 1 a cyklooxygenázu 2) dle stupně selektivity a tímto způsobem zasahují do tvorby prostaglandinů, které se zapojují do funkce ledvin na úrovni glomerulární filtrace (zejména PGE1- prostaglandinu E1). Jejich nedostatek se projevuje poklesem GFR. Mezi léčiva často vyvolávající tyto reakce patří např. ibuprofen a nimesulid. (Verbeke et al., 2014)

#### **3.9.2. Typ: Alergická intersticiální nefritida**

Jde o autoimunitní abnormální reakci organismu na přítomnost léčiva, může být vyvolána všemi léky, které jsou schopny navodit alergické reakce. Projevuje se během biopsie nálezem lymfocytárních infiltrátů ve tkáni ledvin, které jsou následkem hypersenzitivní aktivity T-lymfocytů. (Schwarz et al., 2000)

#### **3.9.3. Typ: Hemodynamicky podmíněná nefrotoxicita se snížením glomerulární perfúze na podkladě postglomerulární vazodilatace**

V případě inhibitorů angiotenzin-reninového systému jde o snížení perfuze glomerulů na základě ovlivnění hemodynamiky ledvin (vasodilací „vas efferenc“). Mechanismem nefrotoxicity této lékové skupiny je postglomerulární vazodilatace a jedním z nežádoucích projevů je stenóza tepen, která následně také vede k poškození ledvin.

Skupinami rizikových léčiv jsou ACEi, ARB (Singbartl & Kellum, 2012)

#### **3.9.4. Typ: Tubulární obstrukce vyvolána precipitací**

Projevuje se snížením glomerulární filtrace, zvýšením hladin sérového kreatininu, proteiinurií a odchylkami mineralogramu. Je závislá na lokalizaci poruchy – zda dochází k precipitaci léčiva v proximálním nebo distálním tubulu. Mechanismem je tvorba krystalů, které nejsou rozpustné v lidské moči, většinou se vysráží v lumen distálního tubulu, což omezuje tok moči a vyvolává intersticiální reakce. (Fogazzi, 1996) Proximální tubuly mají zásadní úlohu v reabsorpční aktivitě sodíku, vody, aminokyselin, fosfátů, draslíku, vápníku, glukózy, vitamínů a nízkomolekulárních proteinů. Také udržení stálé osmolality krevní plazmy a hladiny sodíku je důležitou podmínkou pro výživu.

Skupiny rizikových léčiv – cytostatika, aminoglykosidy, NSAID (Berry & Venkatesan, 2014)

### **4. Možnosti prevence polékové nefrotoxicity a následných komplikací**

1. Je nutné včas identifikovat rizikovost pacienta k renálnímu poškození (senioři, přítomnost chronického onemocnění ledvin, diabetes mellitus nebo kardiovaskulárního onemocnění nebo kombinace všech rizikových faktorů a polyfarmakoterapie).
2. Doporučit výběr vhodného léčiva
3. Nepřekračovat doporučené dávkování a předepsanou dobu terapie
4. Nastavit profylaktickou hydrataci
5. Sledovat hemodynamiku ledvin, hladiny sérového kreatininu a změny močového sedimentu (Schwarz et al., 2000) (Verbeke et al., 2014)

## **5. Praktická část**

### **5.1. Metodika práce**

Pro tuto diplomovou práci byla použita data ze současného evropského projektu EuroAgeism H2020 ESR7 pod názvem “Inappropriate prescribing and availability of medication safety and medication management services in older patients in Europe”. Data tohoto projektu byla sbírána v období od listopadu 2017 do dubnu 2023. Kromě České republiky byly do projektu zapojené i další spolupracující země – Belgie, Bulharsko, Srbsko, Estonsko, Irsko, Španělsko, Indie, Turecko, Etiopie a Chorvatsko. Pro účely těchto analýz však byla pilotně použita spíše data českých pacientů sbíraná v prostředí akutní a ambulantní péče. Hodnocení dat v mezinárodním měřítku by totiž vyžadovalo zohlednit v analýzách i údaje týkající se léčiv registrovaných v jiných zemích, což je úkolem spíše pro pokračující náročné analýzy.

Cílem celého projektu EuroAgeism H2020 ESR7 bylo zvýšit povědomost a přinést evidence týkající nevhodného užití rizikových léčiv u geriatrických pacientů (např. v oblasti užití potenciálně nevhodných léčiv ve stáří, v užití léčiv sedativních a léčiv s anticholinergními nežádoucími účinky apod.). Cílem této diplomové práce, realizované pouze na českém souboru dat akutní a ambulantní péče, bylo zdokumentovat, jak často jsou užívány nevhodné jednotlivé a denní dávky u pacientů-seniorů s různými stupni renálního selhávání a u kterých léčiv se lékaři dopouštějí v tomto směru nejčastějších pochybení.

Do české studie projektu EuroAgeism H2020 bylo zařazeno 1602 seniorů, původně ze 3 prostředí zdravotní péče (z ambulantní, akutní a lékárenské péče). V souboru pacientů lékárenské péče však nebyly dokumentovány aktuální výsledky laboratorních vyšetření, jelikož v tomto prostředí nebyly dostupné. Nebylo tedy možné z těchto dat vypočítat Cl kreatininu a pro analýzu této diplomové práce mohla být využita pouze data českých pacientů-seniorů vyšetřovaných pouze v akutní a ambulantní péči (N=1152 pacientů). Pro sledování pochybení v jednotlivých, denních dávkách nebo obou typech dávkování u pacientů s chronickým renálním selháváním byla použita data pouze těch nemocných, u nichž bylo dokumentováno chronické renální selhávání (CKD) a u nichž bylo možné stanovit stupeň CKD dle osobní anamnézy a/nebo dle výpočtu Cl kreatininu. Ve finálních analýzách jsem se řídil zejména v případě nejasností výsledky vypočtené Cl kreatininu. Dle předběžné analýzy dat bylo tedy z celkového souboru do analýz diplomové práce zařazeno 296 pacientů s dokumentovaným chronickým onemocněním ledvin (různých stádií), u kterých byly dostupné výpočty Cl kreatininu. Z toho se jednalo o 220 pacientů vyšetřených v akutní péči a 76 vyšetřených v ambulantní péči.

Data vycházející z protokolu projektu EUROAGEISM H2020 byla založena na “komplexním geriatrickém vyšetření” (z angl. “Comprehensive Geriatric Assessment”- CGA) a byla sbírána v každém prostředí v minimálně 3 regionálně odlišných zdravotnických zařízeních (s pomocí výzkumných a zdravotnických pracovníků (ošetřující lékaři, zdravotní sestry) a z lékařské dokumentace, vždy dle povahy dat a vyšetření). Vyšetření CGA bylo nejprve založeno na rozhovoru a vyšetření pacienta a poté na upřesnění údajů ze zdravotnické dokumentace, popř. rozhovorem výzkumníků se ošetřujícím zdravotnickým personálem, zpravidla ošetřujícím lékařem. Pacienti v intenzivní a paliativní péči, s těžkými kognitivními

poruchami nebo závažnými poruchami sluchu a řeči nebyly do projektu zařazeni. Takto byla stanovena vylučovací kritéria studie.

Dotazník z projektu EuroAgeism H2020 dovoluje rozdělit data do několika kategorií: sociodemografické charakteristiky, klinické údaje (diagnózy, symptomy, klinická vyšetření, vybrané laboratorní výsledky), životní styl pacienta, kognitivní a psychiatrické funkce, specifické testy funkčního stavu seniorů (např. testování stařecké křehkosti, mobility, soběstačnosti), vyšetření pádů, hodnocení bolesti, údaje o spotřebě zdravotních služeb (např. počet návštěv specialistů a praktických lékařů, počet hospitalizací v posledním roce, počet pečujících osob atd.), celkový zdravotní stav pacienta (subjektivní, objektivní údaje) a komplexní údaje o užívané medikaci (název přípravku, síla jedné tablety/lékové formy, ATC kód, dávkování, délka užití).

Pacienti byli seznámeni s účelem sběru dat a podepsali informovaný souhlas o zapojení do projektu a svolení s využitím poskytovaných dat k výzkumným účelům před zahájením celé studie. Studie byla schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy a data byla získávána a zpracovávána anonymně, pod kódem pacienta. V protokolech studie, ani v elektronických databázích, nebyly zaznamenávány žádné identifikovatelné osobní údaje.

Všechna sbíraná data byla zpracována do formy tabulek Microsoft Excel a během spolupráce se statističkou projektu byly tabulky opakovaně čištěny a upravovány do vhodného formátu pro analýzu dat.

K přípravě seznamů týkajících se úpravy dávkování léčiv (jednotlivých a denních dávek) u pacientů v různých stupních renálního selhávání byly použity jako základní literární zdroje databáze AISLP (AISLP: nejúplnější databáze léčivých přípravků v ČR [cit. 2023-08-20]. Dostupné z: <https://www.aislp.cz>) a „The Renal Drug Handbook 5th edition“ (Ashley et al., 2019) Vytvořené zdrojové soubory obsahovaly údaje vztahované k ATC kódům léčiv, podle kterých byla česká data projektu EuroAgeism H2020 následně analyzována. Tyto zdrojové tabulky vždy obsahovaly název léčiva, ATC kód, standardní jednotlivou a denní dávku, standardní dávkovací interval a úpravy dávkování doporučené pro 3 základní stupně CKD: 50 - 20ml/min, 20-10 ml/min a pod 10 ml/min. V případě kontraindikace podávání léčiva byla analyzována jako chyba, pokud léčivo bylo podáváno. Při analýzách nemohly být zohledněny retardované a neretardované formy, jelikož databáze projektu EuroAgeism neuváděla tyto údaje. Z tohoto důvodu také nebyla analyzována vhodnost volby dávkovacích intervalů, ale pouze vhodnost volby stropové jednotlivé a denní dávky.

Četnosti kategorizovaných veličin byly vyjádřeny jak absolutně, tak relativně (procenty). Spojité veličiny byly popsány průměrem a směrodatnou odchylkou (SD). Rozdíly v četnostech kategorizovaných veličin mezi skupinami byly vyhodnoceny Fisherovým testem a rozdíly ve spojitých veličinách nezávislým t-testem. Rozdíly byly považovány za statisticky významné, pokud dosažená hladina významnosti  $p$  byla nižší než 0,05, tj.  $p < 0,05$ .

Data byla zpracována ve statistickém softwaru R, verze 4.3.0. Uvedená deskriptivní statistická analýza byla provedena jako pilotní a je základem pro formulování dalších statistických hypotéz a pro aplikaci složitějších statistických metod v následných studiích.

## 5.2. Výsledky práce

### 5.2.1. Popis sledovaného souboru pacientů

Celkový analyzovaný soubor pacientů vyšetřených v České republice v projektu EuroAgeism H2020 v akutní a ambulantní péči tvořilo 1152 pacientů, z toho 589 pocházelo z akutní péče a 563 z ambulantní péče. Pacienti byli rozděleni podle stádia renálního selhání a na základě hodnot eGFR vypočtených podle rovnice CKD-EPI. Graf č. 1 obsahuje procentuální zastoupení osob s CKD podle stádií od 1 do 4 zaznamenaných v osobní anamnéze pacientů, graf č. 2 a č. 3 dle vypočtených hodnot eGFR. Mezi grafy existují malé rozdíly v procentech v závislosti na způsobu stanovení renálních funkcí.

V provedených analýzách chyběly přesné údaje o pacientech u 8,3 % nemocných z akutní péče a 3,2 % z ambulantní péče. Podle grafu č.1 chyběly údaje u 8,3 % a 3,2 % pacientů z akutní a ambulantní péče, dle grafu č.2 a 3 u 6,1 % a 3,6 % pacientů vyšetřených v těchto typech péčí.

### 5.2.2. Zastoupení pacientů s různými stupni renálního selhávání ve sledovaném souboru (včetně chybějících dat, dle různých kritérií hodnocení)

Dle údajů získaných z osobní anamnézy pacientů v lékařské dokumentaci (viz graf 1) byl u 4,4 % pacientů z akutní péče stanoven 4. stupeň renálního selhání, u 14,6 % 3. stupeň renálního selhání a u 8,5 % a 1,5 % pacientů 2. a 1. stupeň renálního selhávání. V ambulantní péči se jednalo v případě nejvyššího 4. stupně renálního selhání o 0,7 % pacientů, u 3. stupně o 3,0 % nemocných a o 5,2 % a 1,4 % pacientů v případě 2. a 1. stupně renálního selhání.

Dle získaných výsledků eGFR (viz graf 2) mělo z 589 pacientů v akutní péči 1,7 % nemocných stanovenou eGFR pod 15 ml/min, 5,4 % v rozmezí 15 až 29 ml/min, 13,9 % v rozmezí 30 až 59 ml/min a u 8 % nemocných byla eGFR zjištěna v rozmezí 60-89 ml/min. Nad 90 ml/min mělo eGFR vyhodnoceno 2,2 % nemocných.

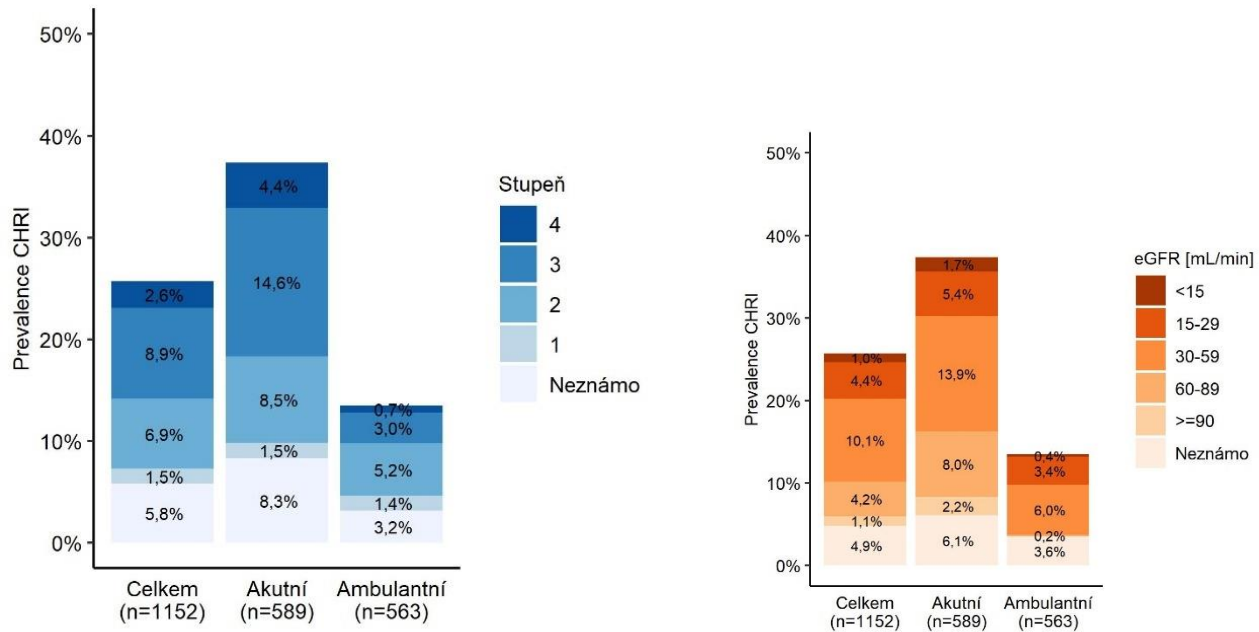
V ambulantní péči (N= 563 pacientů) byla eGFR pod 15 ml/min zjištěna pouze u 0,4 % nemocných a v rozmezí 15 až 29 ml/min u 3,4 % seniorů. 6,0 % starších ambulantních pacientů mělo vypočítanou eGFR v rozmezí 30 až 59 ml/min a 0,3 % v rozmezí 60-89 ml/min.

Při užití klasifikace č.2 eGFR (viz Metodika práce) byla u 0,8 % pacientů z akutní péče stanovena eGFR pod 10 ml/min, u 1,9 % v rozmezí 20 až 10 ml/min, u 14,6 % nemocných v rozmezí 50 až 20 ml/min a u 13,9 % pacientů nad 50 ml/min. V ambulantní péči se jednalo o 0,4 % pacientů s eGFR v rozmezí 20 až 10 ml/min, 8,0 % pacientů s eGFR mezi 50 až 20 ml/min a o 1,6 % nemocných s eGFR nad 50 ml/min.

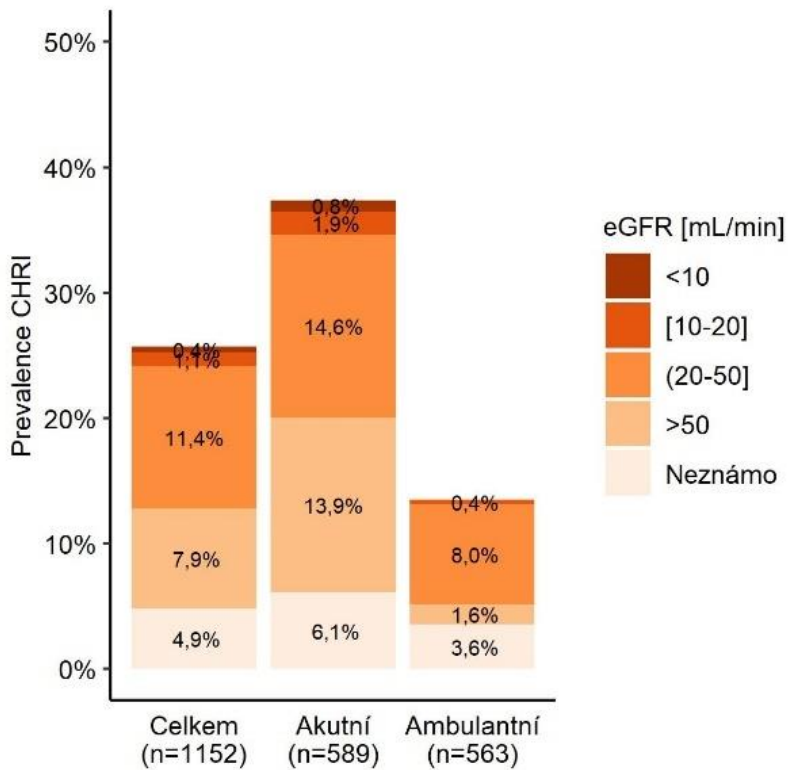
Graf č.1 (vlevo) **Zastoupení seniorů s různými stupni renálního selhávání ve sledovaném souboru dle údajů uvedených v osobní anamnéze**



Graf č.2 (vpravo) Zastoupení seniorů s různými stupni renálního selhávání ve sledovaném souboru dle výpočtů eGFR (kategorizace 1. renálního selhávání dle Metodky práce (Ashley et al., 2019))

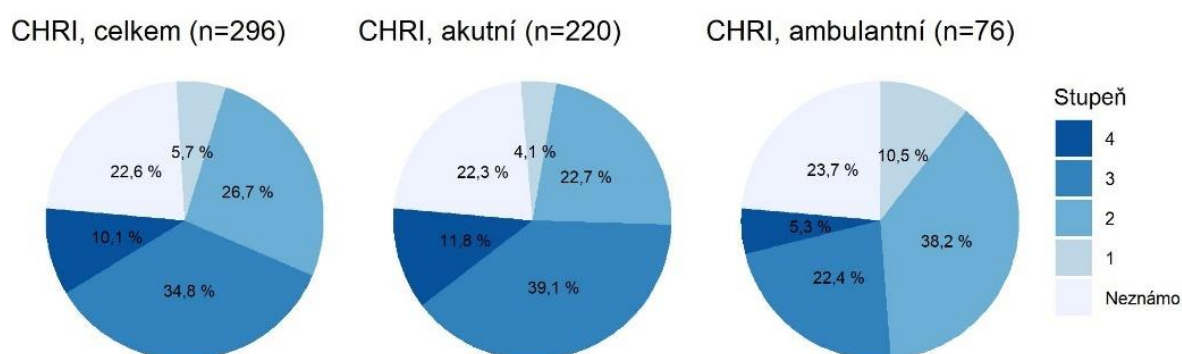


Graf č.3 Zastoupení seniorů s různými stupni renálního selhávání ve sledovaném souboru dle výpočtů eGFR (kategorizace 2. renálního selhávání dle Metodky práce (Ashley et al., 2019))



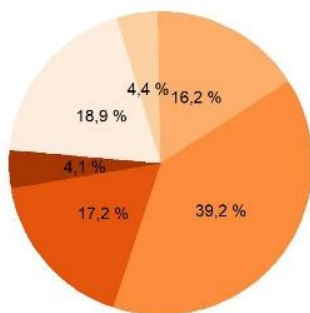
Pro další analýzy byla použita data od 296 pacientů se stanovenou diagnózou CKD, z toho se jednalo o 220 pacientů z oddělení akutní péče a 76 pacientů vyšetřených v ambulantní péči. Procentuální podíly zastoupení pacientů s různými stupni renálního selhávání jsou zobrazeny na grafech č. 4-6 podle stádií CKD od 1 do 4 (od mírnějšího do nejzávažnějšího průběhu CKD) uvedených v osobní anamnéze pacientů a na grafech č. 7-9 podle výpočtů eGFR.

Grafy č. 4-6 **Procentuální zastoupení pacientů ve sledovaném souboru s různými stupni renálního selhávání dle údajů o stupních CKD v osobní anamnéze**

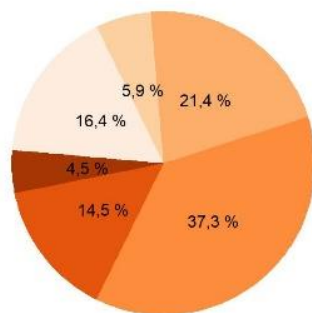


Grafy č. 7-9 **Procentuální zastoupení pacientů ve sledovaném souboru s různými stupni renálního selhávání (v celkovém souboru, v akutní a ambulantní péči) dle údajů o stupních CKD podle výpočtů eGFR (Ashley et al., 2019)**

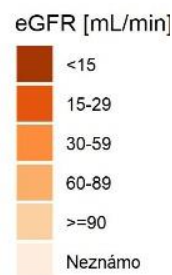
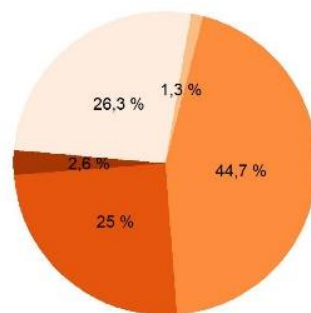
CHRI, celkem (n=296)



CHRI, akutní (n=220)

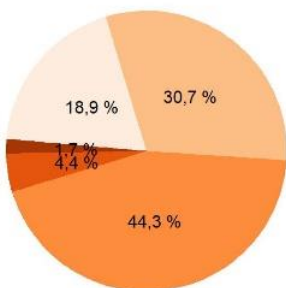


CHRI, ambulantní (n=76)

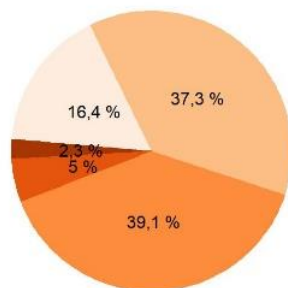


Grafy č. 10-12 Procentuální zastoupení pacientů ve sledovaném souboru s různými stupni renálního selhávání (v celkovém souboru, v akutní a ambulantní péči) dle výpočtů eGFR a klasifikace dle doporučení odborných společností ČLS JEP

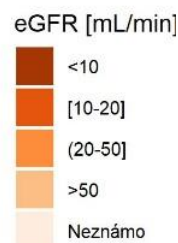
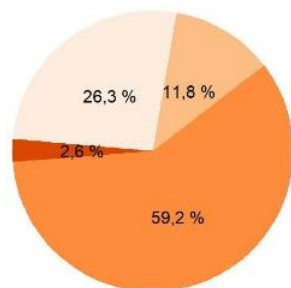
CHRI, celkem (n=296)



CHRI, akutní (n=220)



CHRI, ambulantní (n=76)



### 5.2.3. Nejčastější pochybení v dávkování léků u pacientu s CKD

Pro další analýzy vhodnosti/nevhodnosti podávaných jednotlivých a denních dávek byly pacienti rozděleni podle závažnosti renálního selhání na 3 skupiny na základě hodnot výpočtů eGFR, a to na skupiny dle kategorizace 2 eGFR (viz metodika práce):

1. 50 až 20 ml/min – mírné renální selhávání
2. 20 až 10 ml/min – středně závažné renální selhávání
3. pod 10 ml/min – těžké renální selhávání

V každé skupině jsme sledovaly nevhodnost užití jednotlivé a denní dávky při daném stádiu renálního selhání pomocí porovnání příslušné farmakoterapie pacientů s údaji, které byly získány ze zdrojových tabulek zpracovaných dle SmPC z databáze AISLP (AISLP: nejúplnější databáze léčivých přípravků v ČR dostupné z: <https://www.aislp.cz>) a dle „The Renal Drug Handbook 5<sup>th</sup> edition“.(Ashley et al., 2019) Jako chyba bylo klasifikováno také podávání léčiva, které v daném stádiu renálního selhávání je kontraindikováno.

### 5.2.3.1. Nejčastější pochybení v dávkování léků u pacientu se mírným stupněm renálního selhávání (eGFR 50 až 20 ml/min)

V analýze bylo zahrnuto 131 pacientů (u 3 osob ale údaje částečně chyběly). Z tohoto počtu 86 osob patřilo k seniorům vyšetřeným v akutní péči a 45 pacientů bylo vyšetřeno v ambulantní péči. Podle výsledků byl u 61 z 131 osob předepsán aspoň 1 nevhodný postup (46,6 %). Z celkového počtu lékových záznamů (N= 1224) bylo nalezeno nevhodných záznamů (tj. záznamů s alespoň jednou chybou) 74 (6 %). Překročená jednotlivá dávka se objevila u 10 pacientů v akutní péči (12,8 %) a 8 pacientů (17,8 %) v ambulantní péči. Riziková pouze denní dávka byla nalezena u 1 v pacienta v akutní péči (2,3 %) a u 3 pacientů (4,4 %) z ambulantní péče. Nevhodnost obou dávek (jednotlivé a denní) byla pozorována u 21 osob akutní péče (34,9 %) a u 11 pacientů (33,3 %) z ambulantní péče (viz Tabulky č. 3-5 a Grafy č. 10-12).

Tabulka č.3 Podání nevhodné jednotlivé dávky u pacientů s eGFR 50 až 20 ml/min

pacient	ATC	Název LP	Dávka (mg)		Max dávka při CKD (mg)		nevhodnost
			jednotlivá	Denní	Jednotlivá	Denní	
*acu14HK	A10BB09	DiaprelMR	30	30	20	40	ano
**amb79Brno	C04AD03	Pentomer retard	400	800	280	840	ano
acu126Brno	C08DA01	IsoptinSR	120	120	100	480	ano
acu96HK	C08DA01	VerapamilAlretard	120	120	100	480	ano
amb52Brno	G04BD06	Mictonorm uno	30	30	15	30	ano
amb144HK	M04AA01	Milurit	300	300	100	900	ano
amb76HK	M04AA01	Milurit	300	300	100	900	ano
amb83Brno	M04AA01	Milurit	300	300	100	900	ano
acu14Brno	M04AA01	Milurit	300	300	100	900	ano

acu41Praha	M04AA01	Milurit	300	300	100	900	ano
acu55Brno	M04AA01	Allopurinol	200	200	100	900	ano
acu67HK	M04AA01	Milurit	300	300	100	900	ano
acu72Brno	M04AA01	Milurit	200	200	100	900	ano
acu7Brno	M04AA01	Milurit	150	150	100	900	ano
acu95Brno	M04AA01	allopurinol	200	200	100	900	ano
amb43HK	N03AX12	Gabanox	400	400	100	900	ano
acu95Brno	N03AX12	Gaba-gamma	400	800	300	900	ano
acu7Brno	N05BA08	Lexaurin	3	3	1.5	60	ano
amb19Brno	N05BA12	Neurol	0,5	0,5	0.25	0.75	ano
amb98Brno	N05BA12	Neurol	0,5	0,5	0.25	0.75	ano

Poznámka: \*acu – akutní péče, \*\*amb – ambulantní péče,

A10BB09 – gliklazid, C08DA01 – verapamil, G04BD06 – propiverin, M04AA01 – alopurinol,

N03AX12 – gabapentin, N05BA08 – bromazepam, N05BA12 – alprazolam

Tabulka č.4 Podání nevhodné denní dávky u pacientů s eGFR 50 až 20 ml/min

pacient	ATC	Název LP	Dávka (mg)		Max dávka při CKD (mg)		nevhodnost
			jednotlivá	Denní	Jednotlivá	Denní	
acu78Brno	G04BD09	Spasmed	15	30	15	15	ano
acu94HK	N03AX16	Pregabalinalpha	250	500	300	300	ano
amb97Brno	N05BA12	Neurol	1	1	0.25	0.75	ano
amb79Brno	N06DX01	Ebixa	10	20	10	10	ano

Poznámka:

G04BD09 – trospium, N03AX16 – pregabalin, N05BA12 – alprazolam, N06DX01 – memantin

Tabulka č. 5 Podání nevhodné jednotlivé a denní dávky u pacientů s eGFR 50 až 20 ml/min

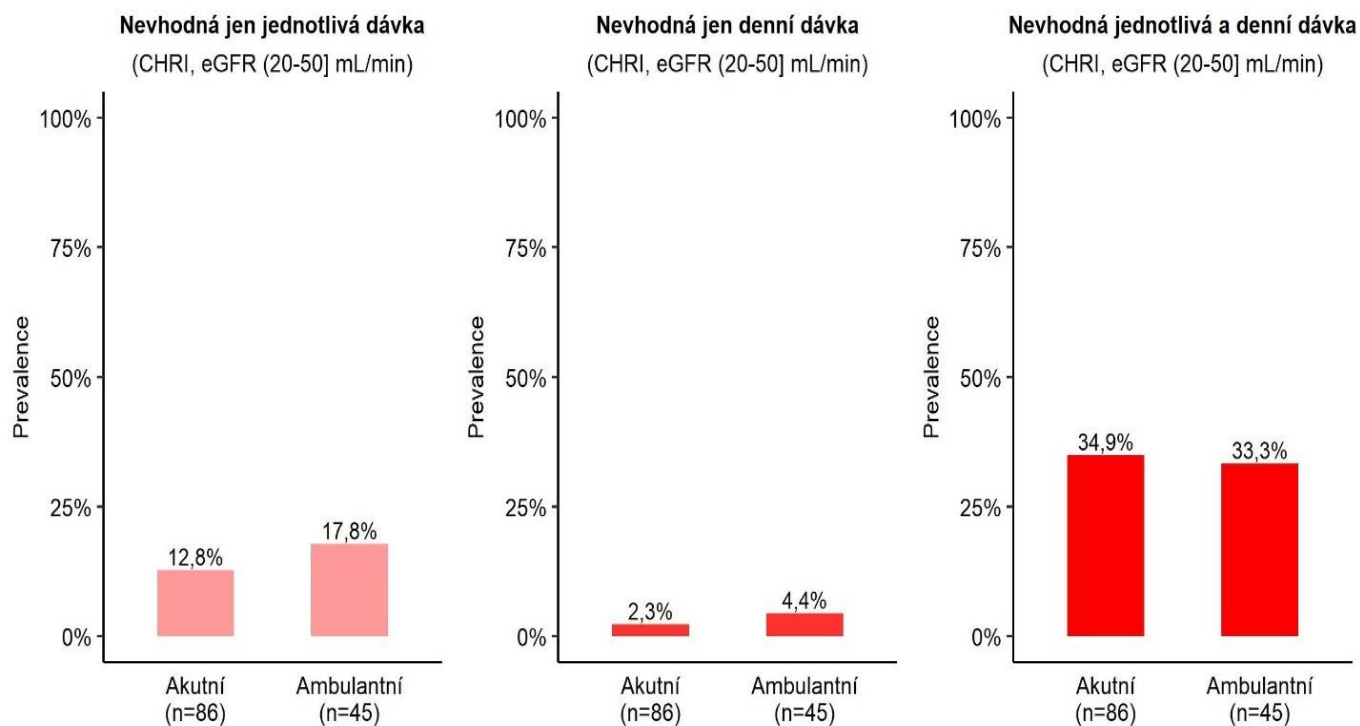
pacient	ATC	Název LP	Dávka (mg)		Max dávka při CKD (mg)		nevhodnost
			jednotlivá	Denní	Jednotlivá	Denní	
amb105Brno	Flavobion	A05BA03	70	210	50	150	ano
amb36Brno	Lagosa	A05BA03	100	300	50	150	ano
amb56Praha	DIAPREL	A10BB09	60	60	20	40	ano
amb4Brno	Vipidia	A10BH04	25	25	12.5	12.5	ano
acu154Brno	Xarelto	B01AF01	15	15	2.5	5	ano
acu14HK	Eliquis	B01AF02	5	10	2.5	5	ano

acu68HK	MolsihexalRetard	C01DX12	4	4	2	2	ano
acu72HK	MolsihexalRetard	C01DX12	8	8	2	2	ano
amb29Brno	Tensiomin	C09AA01	25	25	*KI	KI	ano
amb43Brno	Prestarium Neo	C09AA04	5	5	4	4	ano
acu34Brno	Monopril	C09AA09	20	20	10	10	ano
acu66HK	Mertenil	C10AA07	40	40	5	5	ano
acu41Praha	Lipanthyl267M	C10AB05	267	267	100	100	ano
acu48HK	LipanthylNT	C10AB05	145	145	100	100	ano
amb98Brno	Fenofix-Fortilip	C10AB05	267	267	100	100	ano
acu103Brno	Fenofix	C10AB05	200	200	100	100	ano
acu140Brno	LipanthylNT	C10AB05	145	145	100	100	ano
acu159Brno	LipanthylS	C10AB05	215	215	100	100	ano
acu4Brno	Klacid	J01FA09	500	1000	250	500	ano
acu91HK	Fromilid	J01FA09	500	1000	250	500	ano
amb96Brno	Ibalgin 400	M01AE01	400	800	KI	KI	ano
acu6HK	Brufen	M01AE01	400	400	KI	KI	ano
acu95HK	Fentalis12,5mcg/h	N02AB03	2,89	2,89	0.6	0.6	ano
amb78Brno	Fentalis 50 MCG/H	N02AB03	11,56	11,56	0.6	0.6	ano
acu122Brno	Neurontin	N03AX12	600	1200	300	900	ano
amb36Brno	Quetiapin MYLAN	N05AH04	75	75	50	50	ano
acu41Praha	Zopitin	N05CF01	7,5	7,5	3.75	3.75	ano
acu70Praha	Zopitin	N05CF01	7,5	7,5	3.75	3.75	ano
amb147HK	Memantin Apotex	N06DX01	20	20	10	10	ano
amb62HK	Nemdatine	N06DX01	20	20	10	10	ano
acu24HK	Plaquenil	P01BA02	200	200	150	150	ano
acu43HK	Erdomed	R05CB15	300	600	KI	KI	ano
acu72Brno	Entresto	C09DX04	25	50	24	48	ano

Poznámka: \*KI – kontraindikováno

A05BA03 - itoprid, A10BB09 – gliklazid, A10BH04 – alogliptin, B01AF01 – rivaroxaban, B01AF02 – apixaban, C01DX12 – molsidomin, C09AA01 – kaptopril, C09AA04 – perindopril, C10AA07 – rosuvastatin, C10AB05 – fenofibrate, J01FA09 – klarithromycin, M01AE01 – ibuprofen, N02AB03 – fentanyl, N03AX12 – gabapentin, N05AH04 – kvetiapin, N05CF01 – zopiklon, N06DX01 – memantine, P01BA02 – hydroxychlorochin, R05CB15 – erdostein, C09DX04 – sacubitril (s valsartanem)

Grafy č. 13-15 **Histogramy prevalencí podání nevhodné jednotlivé, denní nebo obou dávek u pacientů s eGRF 50 až 20 ml/min**



### 5.2.3.2. Nejčastější pochybení v dávkování léků u pacientu se středně závažným stupněm renálního selhávání (eGFR 20 až 10 ml/min)

V analýze bylo zahrnuto 13 pacientů, z toho 11 osob patřilo k seniorům vyšetřeným v akutní péči a 2 k pacientům vyšetřeným v ambulantní péči. Podle výsledků bylo u 4 z 13 osob předepsán aspoň 1 nevhodný postup, u 2 osob byla předepsána 2 nevhodná léčiva. U 1 osoby se objevila 3 léčiva v nevhodných dávkováních. Z celkového počtu lékových záznamů (N=137) bylo nevhodných (tj. záznamů s alespoň jednou chybou) 11 (8 %). Překročená jednotlivá dávka se objevila u 3 pacientů v akutní péči (27,3 %) a 1 pacienta (50 %) v ambulantní péči. Riziková pouze denní dávka byla nalezena u 1 v pacienta v akutní péči (2,3 %) a u 3 pacientů (4,4 %) z ambulantní péče. Nevhodnost obou dávek (jednotlivé a denní) byla pozorována u 5 osob akutní péče (9,1 %). (viz Tabulky č. 6,7 a Grafy 13, 14).

Tabulka č.6 Podání nevhodné jednotlivé dávky u pacientů s eGFR 20 až 10 ml/min

pacient	ATC	Název LP	Dávka (mg)		Max dávka při CKD (mg)		nevhodnost
			jednotlivá	Denní	Jednotlivá	Denní	
acu64Brno	M04AA01	Milurit	150	150	100	200	Ano
acu109Brno	M04AA01	Apo-allopurinol	150	150	100	200	Ano

acu148Opava	N06AX11	Mirzaten	30	30	15	45	Ano
amb99Praha	N06AX11	MIRTAZEN	25	25	15	45	Ano

Poznámka: M04AA01 – allopurinol, N06AX11 – mirtazapin

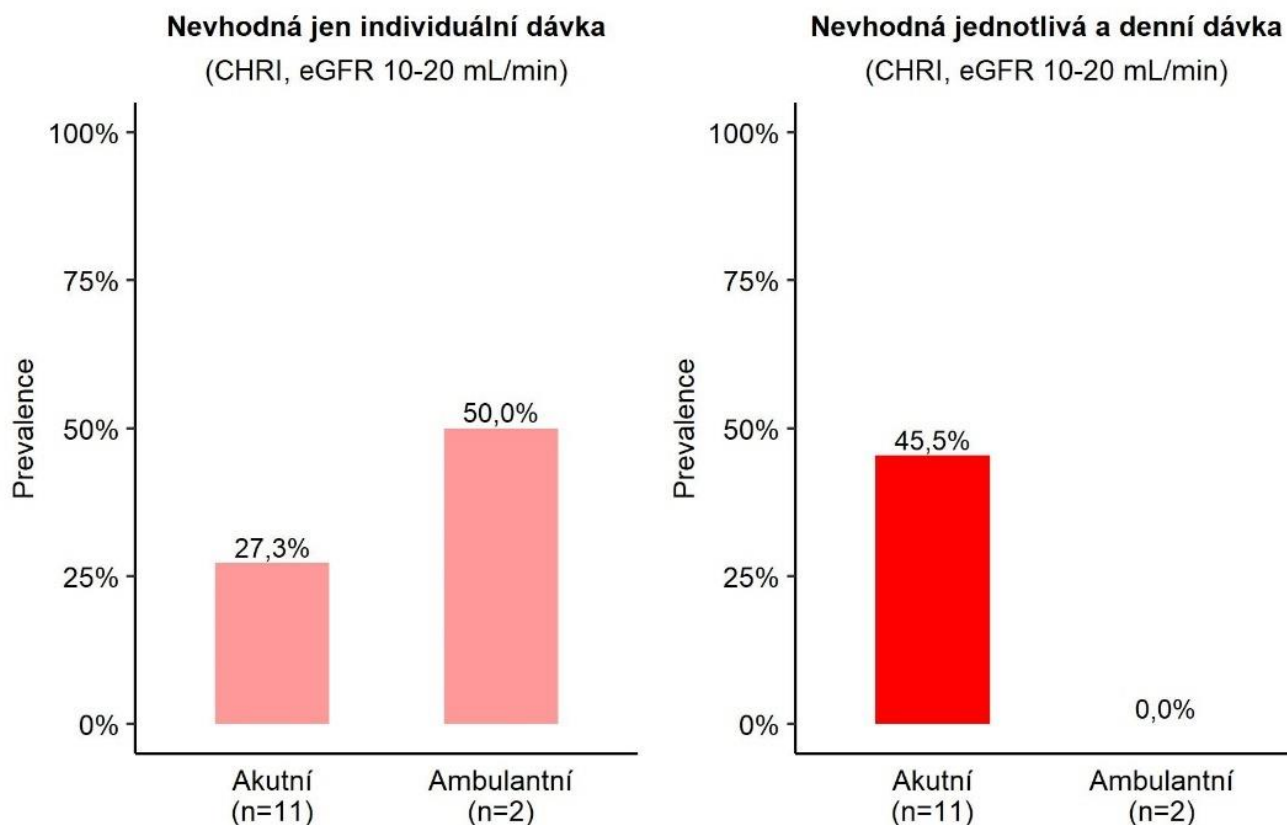
**Tabulka č.7 Podání nevhodné jednotlivé a denní dávky u pacientů s eGFR 20 až 10 ml/min**

pacient	ATC	Název LP	Dávka (mg)		Max dávka při CKD (mg)		nevhodnost
			jednotlivá	Denní	Jednotlivá	Denní	
acu148Opava	R06AE07	Zodac	10	10	5	5	Ano
acu1Brno	C02AC05	Cynt	0,4	0,4	0.2	0.3	Ano
acu54Praha	C01EB15	PreductalMR	35	70	KI	KI	Ano
acu54Praha	C09AA04	PrestariumNeo	2,5	2,5	2	2	Ano
acu64Brno	C02AC06	RilmenidinTeva	1	1	KI	KI	Ano
acu64Brno	C09AA04	Apo-perindo	8	8	2	2	Ano
acu94Opava	C01EB17	Procoralan	7,5	15	KI	KI	Ano

Poznámka: R06AE07 – cetirizin, C02AC05 – moxonidin, C01EB15 – trimetazidin, C09AA04 – perindopril, C02AC06 – rilmenidin, C01EB17 – ivabradin

**Grafy č. 16, 17 Histogramy prevalencí podání nevhodné jednotlivé, denní nebo obou dávek u pacientů s eGRF 20 až 10 ml/min**





### 5.2.3.3. Nejčastější pochybení v dávkování léků u pacientu s těžkým stupněm renálního selhávání (eGFR pod 10 ml/min)

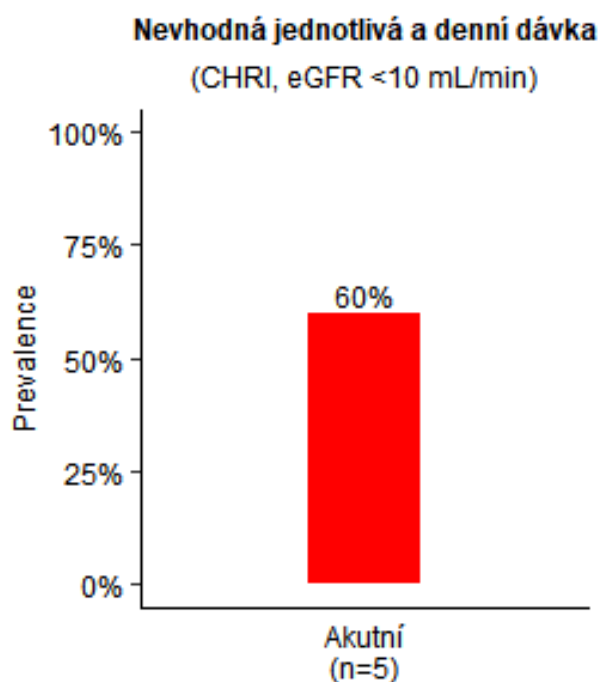
V analýze bylo zahrnuto 5 pacientů vyšetřených v akutní péči; podle výsledku u 2 osob bylo předepsáno 1 nevhodné léčivo a u 1 osoby byla nalezena 2 nevhodná léčiva (pochybení v jednotlivé a denní dávce), což je 60 % sledovaných nemocných. Z celkového počtu lékových záznamů (N=57) bylo nevhodných (tj. záznamů s alespoň jednou chybou) 4 (7,0 %). (viz Tabulka č.8 a graf č. 15.)

Tabulka č.8 Podání nevhodné jednotlivé a denní dávky u pacientů s eGFR pod 10 ml/min

pacient	ATC	Název LP	Dávka (mg)		Max dávka při CKD (mg)		nevhodnost
			jednotlivá	Denní	Jednotlivá	Denní	
acu12Brno	C09AA04	Prestarium Neo	10	10	2	2	Ano
acu26Brno	G04BD08	Soliflow	10	10	KI	KI	Ano
acu38Brno	J01XX01	Urifos	3000	3000	KI	KI	Ano
acu38Brno	M04AA01	Milurit	200	200	100	100	Ano

Poznámka: C09AA04 – perindopril, G04BD08 – solifenacin, J01XX01 – Fosfomycin, M04AA01 - alopurinol

Graf č.18 **Histogram prevalencí podání nevhodných obou dávek u pacientů s eGRF pod 10 ml/min**



### 5.3. Diskuze

V diplomové práci jsme pomocí prevalenční popisné analýzy hodnotili výskyt potenciálně nevhodné překripace, konkrétně užití nevhodných jednotlivých a denních dávek léčiv u seniorů ve věku nad 65 let s chronickým renálním selháním, kteří byli vyšetřeni v českém souboru projektu EuroAgeism ESR7 H2020. Sledovali jsme dávkovací režim, hlavně léčiv vyžadujících úpravu dávkování jednotlivé dávky, denní dávky, případně obou dávek (jednotlivé i denní) nebo nevhodné podávání kontraindikovaných léčiv při daném stádiu selhání ledvin na základě vypočtených hodnot glomerulární filtrace (eGRF). Vzhledem k tomu, že renálním selháváním trpěla pouze určitá kohorta pacientů, z celkového souboru 1156 nemocných vyšetřených v ambulantní a akutní péči, u kterých byly dostupné údaje o eGRF, mohlo být do sledování zařazeno pouze 296 pacientů (220 z akutní péče a 76 z péče ambulantní).

Výzkum v oblasti farmakoterapie pacientů se sníženými funkcemi ledvin probíhal v publikovaných studiích v různých státech světa. Např. v čínské studii bylo provedeno sledování četnosti nevhodného předepisování léčiv u pacientů s chronickým selháním ledvin a výsledky studie prokázaly prevalenci 15,8 % pochybení, z toho 3,23 % chyb tvořilo chybné dávkování a 2,65 % podávání kontraindikovaných léčiv. (Yang

et al., 2016) Obdobná studie byla provedena také v Barceloně, kde prevalence kontraindikovaných léků činila 13,8 %, 1 položku (jednotlivou a nebo denní dávku) bez vhodné úpravy mělo předepsanou 49,1 % pacientů a 93,8 % pacientů z celkového souboru užívalo potenciálně nefrotoxické léky. (Ruiz-Boy et al., 2022) Z uvedených studií i z našeho sledování vyplývá, že i v akutní péči, kde bychom očekávali nejvyšší obezřetnost, se s této oblasti předepisující lékaři dopouštějí mnoha pochybení a je třeba významně zlepšit vhodnost dávkování a vyloučení rizika indikací kontraindikovaných, popř. dokonce významně nefrotoxických léčiv. Jedním z prostředků je lepší monitoring léčby při každé nové indkaci léčiva u pacientů s CKD a rutinní zapojení klinických farmaceutů do spolupráce s lékaři při úpravách lékových režimů.

Užití NSAID na geriatrických odděleních je z důvodu potenciálních rizik u geriatrických pacientů významně omezeno, specialisté jiných oborů však ještě stále předepisují tato léčiva, někdy zbytečně u geriatrických nemocných, ačkoliv jsou mnohdy dostupná pro řadu indikací i jiné, bezpečnější alternativy léčby. Zejména u pacientů s CKD jsou tato léčiva spojena s významným rizikem horšení renálních funkcí, jak bylo již popsáno v teoretické části diplomové práce. Terapie s pomocí NSAID (léčiv často indikovaných v protizánětlivé a analgetické léčbě) je riziková u seniorů zejména kvůli mechanismu účinku (inhibice tvorby PGE2 přes COX-1 a COX-2) a snížení renálního prokrvení a kvůli následné aktivaci osy RAAS, což vyvolává přetížení renálního a kardiovaskulárního systému. Tuto reakci zejména senioři se sníženou funkcí ledvin špatně kompenzují. Dle studie hodnotící použití NSAID u pacientů v domovech pro seniory v Německu, z 852 osob u 20,3 % bylo předepsáno aspoň 1 analgetikum ze skupiny nesteroidních antiflogistik a všichni senioři s předepsanou NSAID medikací s výjimkou jedné osoby dostávali aspoň 1 kontraindikované léčivo ze skupiny NSAID. (Dörks et al., 2016) Ve studii provedené u pacientů v Jižní Africe, za účelem hodnocení přínosu a rizika předepisování neopioidních analgetik u pacientů s CKD, byl potvrzen nárůst prevalence výskytu užití NSAID z 26 % na 40 % u pacientů s CKD bez ohledu na nefrotoxicitu užívaných NSAID. (Meuwesen et al., 2016) V námi hodnoceném českém souboru projektu EuroAgeism se užití NSAID, která by neměla být předepisována u pacientů CKD, objevilo pouze ve 2 případech (0,68 %), což je nízká četnost. Podle těchto výsledků se zdá, že je rizikovost NSAID u seniorů s CKD je v našich podmínkách lépe respektována.

Léčiva pro terapii hypertenze patří k nejčastěji předpisovaným lékům ve stáří (nejen pro hypertenzi, ale i pro léčbu dalších kardiovaskulárních onemocnění). Patří ale k lékům, u nichž nejčastěji vznikají chyby při předepisování správných dávkovacích režimů, zejména u pacientů se sníženými renálními funkcemi. Nejrizikovější skupiny z tohoto pohledu představují mezi antihypertenzivy ACEi, ARB a diuretika. Podle analýz provedených v Palestině bylo u 54,3 % pacientů ve věku od 65-75 let nalezeno nevhodně předepsané léčivo ovlivňující RAAS. (Naghnaghia et al., 2023) V analyzovaném souboru ČR bylo stanoveno předepisování nevhodného ACEi v 6 případech (2 %), kdy u 5 pacientů byly překročeny obě dávky a u 1 osoby bylo podávání ACEi kontraindikováno. Zdá se tedy, že i v této oblasti je rizikovost léků ovlivňujících RAAS s České republiky více respektována než v jiných zemích.

Kromě antihypertenziv a analgetik do potenciálně nebezpečných léků u pacientů s CKD patří i antidiabetika, zejména metformin a deriváty sulfonylmočoviny. Zatímco metformin u diabetiků II. typu patří celosvětově k nejpředepisovanějším lékům (lékům volby), u derivátů sulfonylarylmočoviny byl s nástupem nových antidiabetik zaznamenán významný ústup v lékové preskripci. V České republice v námi sledovaném souboru se pouze u 3 pacientů léčených antidiabetiky objevilo nevhodné dávkování – překročení jednotlivé dávky a překročení obou dávek (jednotlivé a denní). Podobný problém s nevhodných dávkování antidiabetik sledovala i studie v Polsku, kde bylo dokumentováno podání metforminu a gliklazidu bez úpravy při CrCl pod 60 ml/min u 8,2 % a 5,9 % pacientů. (Deskur-Šmielecka et al., 2019). V této analýze ale nebyla sledovaná v případě geriatrických pacientů současná polymorbidita a polypragmazie, které spolu s poruchou renálních funkcí zvyšují riziko kumulace léčiv a metabolitů a vedou k vyššímu riziku interakcí, nežádoucích účinků a dalších komplikací léčby. Výzkumy, které byly provedeny na oddělení primární péče pro seniory v Palestině potvrzují, že polyfarmakoterapie u pacientů se selháním ledvin může významně souviset s zhoršením jejich celkového zdravotního stavu. Tato souvislost byla potvrzena u 30,2 % pacientů s CKD. (Naghaghia et al., 2023) Z tohoto důvodu zejména u starších nemocných s CKD platí pravidlo, že „méně znamená více“ a terapie by měla být postavena na léčivech nezbytných, která mají jednoznačný přínos, minimální riziko a musí být pacientovi v kombinovaném režimu podávána.

V českém souboru pacientů s CKD byl jedním z nejčastěji nevhodně podávaných léků alopurinol. Alopurinol bývá indikován ke snížení hladin močové kyseliny, nejčastěji v terapii dny nebo v terapii nádorových onemocnění a jeho maximální dávkování u pacientů s chronickým selháním ledvin je 100 mg v jednotlivé dávce a maximální denní dávka je 900 mg (při mírném CKD). Při středně těžkém renálním selhávání je maximální jednotlivá dávka 100 mg a maximální denní dávka 200 mg a při těžkém CKD odpovídá maximální jednotlivá i denní dávka 100 mg. (Ashley et al., 2019) Podle naší analýzy 10 pacientů ze 131 s mírným selháním ledvin (7,6 %) mělo nevhodně zvolenou jednotlivou dávku (300 mg) a 2 pacienti z 5 (40 %) se závažným renálním selháním měli nevhodně zvolené obě dávky (200 mg jako jednotlivá a denní). Vzhledem k tomu, že oxipurinol (metabolit allopurinolu) může navodit až toxické nežádoucí reakce v kůži a vzhledem k rizikové interakci allopurinolu s často indikovanými ACE-I, je třeba věnovat vyšší pozornost správnému dávkování tohoto léčiva u pacientů s CKD.

Většina studií zabývajících se CKD se zaměřuje spíše na stanovení postupů, jak správně individualizovat dávky při různých stupních CKD. Jedná se o farmakologické studie, přičemž epidemiologická sledování dodržování těchto doporučení jsou méně častá. Jelikož pochybení v dávkování léků u CKD vznikají velmi často již v časně fázi (při eGRF 50-20ml), je třeba sledovat nejen pacienty ve vyšších stupních CKD, ale i tyto nemocné. Naše studie dokládá, že nejvíce pochybení bylo zaznamenáno zejména u této kohorty pacientů. Současně dokládá, že jsou pochybení v dávkování u pacientů s CKD zaznamenávána u často předepisovaných léčiv - analgetik, antihypertenziv, allopurinolu a antidiabetik, tj. jednoduchá nastavení dávkování těchto léčiv u různých stupňů CKD zatím nejsou rutinní v každodenní

klinické práci. Vyšší monitoring bezpečnosti farmakoterapie u pacientů s CKD a zapojení klinických farmaceutů do spolupráce na úpravách lékových režimů může významně zlepšit lékovou preskripci u této skupiny nemocných.

## 6. Závěr

Pokles renálních funkcí představuje jeden z nejdůležitějších problémů při volbě vhodné farmakoterapie a nastavení vhodného dávkování u seniorů. Fyziologické a patologické změny v organismu, zejména stárnutí renálních funkcí společně s polymorbiditou a polyfarmakoterapií, způsobuje významně vyšší riziko toxicity a polékových komplikací při nevhodné volbě lékového režimu u seniorů. Užívání léčiv se známou nefrotoxicitou může dále významně zhoršit i probíhající chronické onemocnění ledvin.

Cílem diplomové práce bylo analyzovat za použití lékových záznamů a informací nalezených v SPC nebo v britských guidelineech „The Renal Drug Handbook, 5<sup>th</sup> edition“ vhodnost dávkování a indikace užívaných léčivých přípravků u seniorů v různých stupních renálního selhávání, kteří byli vyšetřeni v českém souboru projektu EuroAgeism ESR7 H2020.

U pacientů se závažnou poruchou ledvin se vyskytovala nejčastěji chybná preskripce v obou dávkách, ale jednalo se v absolutních počtech v našem souboru o malý počet nemocných (N=5, 60 % souboru). U pacientů se středně závažnou poruchou CKD se vyskytovala pochybení také spíše v jednotlivé a denní dávce (jednalo se opět o menší soubor pacientů, N=13 a pochybení se týkala 27,3 % v akutní péči a 50 % v péči ambulantní). Pacienti s mírným renálním selháním tvořili nepočetnější skupinu nemocných a v absolutních počtech u této skupiny bylo nalezeno nejvíce pochybení (N=141). V obou dávkách se jednalo o pochybení u 34,9 % seniorů v akutní péči v tímto stupněm CKD a u 33,3 % seniorů ambulantní péče. Z našich výsledků vyplývá, že této skupině nemocných je třeba věnovat zvýšenou pozornost, a to při volbě vhodných dávek u běžně podávaných léčiv (např. antihypertenziv, antidiabetik, allopurinolu, NSAIDs).

Lékaři a kliničtí farmaceuti by měli více vstoupit do vzájemné spolupráce při vhodných úpravách lékových režimů u komplexních geriatrických nemocných v různých stupních CKD, pravidelně vhodnost farmakoterapie monitorovat a pravidelně hodnotit její přínos a riziko pro konkrétní pacienty.

## 7. Seznam použité literatury

(celkový počet citací 124)

AIŠLP: nejuplnější databáze léčivých přípravků v ČR [cit. 2023-08-20]. Dostupné z: <https://www.aislp.cz>

Ambrose, P. G., Bhavnani, S. M., & Owens, R. C. (2003). Clinical pharmacodynamics of quinolones.

*Infectious Disease Clinics of North America*, 17(3), 529–543. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(03\)00061-8](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(03)00061-8)

Arutyunov, A. G. A., Arutyunov, G. P. A., & I.N. Pirogov Russian National Preventive State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, 117997 Moscow, Russia. (2014). The Role of Calcium

Antagonists in Nephroprotection: Complex Issues Proved Aspects and Prospective Studies.

*Kardiologiia*, 6\_2014, 67–75. <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.6.67-75>

Ashley, C., Dunleavy, A., & Cunningham, J. (Ed.). (2019). *The renal drug handbook: The ultimate*

*prescribing guide for renal practitioners ; [includes 30 day FREE trial to The Renal Drug Database]*

(5th edition). CRC Press.

Baert, L., & Steg, A. (1977). Is the Diverticulum of the Distal and Collecting Tubules a Preliminary Stage of

the Simple Cyst in the Adult? *Journal of Urology*, 118(5), 707–710. [https://doi.org/10.1016/S0022-](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)58167-7)

[5347\(17\)58167-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)58167-7)

Bailey, M. J., & Dickinson, R. G. (2003). Acyl glucuronide reactivity in perspective: Biological

consequences. *Chemico-Biological Interactions*, 145(2), 117–137. [https://doi.org/10.1016/S0009-](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(03)00020-6)

[2797\(03\)00020-6](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(03)00020-6)

Bargnoux, A.-S., Piéroni, L., Cristol, J.-P., Kuster, N., Delanaye, P., Carlier, M.-C., Fellahi, S., Boutten, A.,

Lombard, C., González-Antuña, A., Delatour, V., Cavalier, E., & Société Française de Biologie

Clinique (SFBC). (2017). Multicenter Evaluation of Cystatin C Measurement after Assay

Standardization. *Clinical Chemistry*, 63(4), 833–841. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.264325>

Barnett, A. H. (2011). Linagliptin: A novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor with a unique place in therapy.

*Advances in Therapy*, 28(6), 447–459. <https://doi.org/10.1007/s12325-011-0028-y>

- Berry, L., & Venkatesan, P. (2014). Aciclovir-induced neurotoxicity: Utility of CSF and serum CMMG levels in diagnosis. *Journal of Clinical Virology*, *61*(4), 608–610.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.09.001>
- Bianchetti, G., Graziani, G., Brancaccio, D., Morganti, A., Leonetti, G., Manfrin, M., Sega, R., Gomeni, R., Ponticelli, C., & Morselli, P. L. (1976). Pharmacokinetics and Effects of Propranolol in Terminal Uraemic Patients and in Patients Undergoing Regular Dialysis Treatment<sup>1</sup>: *Clinical Pharmacokinetics*, *1*(5), 373–384. <https://doi.org/10.2165/00003088-197601050-00004>
- Blum, R. A. (1992). Influence of renal function on the pharmacokinetics of lomefloxacin compared with other fluoroquinolones. *The American Journal of Medicine*, *92*(4), S18–S21.  
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90302-R](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90302-R)
- Bodmer, M., Meier, C., Krähenbühl, S., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2008). Metformin, Sulfonylureas, or Other Antidiabetes Drugs and the Risk of Lactic Acidosis or Hypoglycemia. *Diabetes Care*, *31*(11), 2086–2091. <https://doi.org/10.2337/dc08-1171>
- Boles Ponto, L. L., & Schoenwald, R. D. (1990). Furosemide (Frusemide): A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Review (Part I)<sup>1</sup>. *Clinical Pharmacokinetics*, *18*(5), 381–408.  
<https://doi.org/10.2165/00003088-199018050-00004>
- Brater, D. C., Anderson, S. A., & Brown-Cartwright, D. (1986). Response to furosemide in chronic renal insufficiency: Rationale for limited doses. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *40*(2), 134–139.  
<https://doi.org/10.1038/clpt.1986.151>
- Brown, N. J., Byiers, S., Carr, D., Maldonado, M., & Warner, B. A. (2009). Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Use Associated With Increased Risk of ACE Inhibitor-Associated Angioedema. *Hypertension*, *54*(3), 516–523. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134197>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2002). Staphylococcus aureus resistant to vancomycin—United States, 2002. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *51*(26), 565–567.
- Cockcroft, D. W., & Gault, H. (1976). Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*, *16*(1), 31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580>

- Coluzzi, F., Caputi, F. F., Billeci, D., Pastore, A. L., Candeletti, S., Rocco, M., & Romualdi, P. (2020). Safe Use of Opioids in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis Patients: Tips and Tricks for Non-Pain Specialists. *Therapeutics and Clinical Risk Management, Volume 16*, 821–837.  
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S262843>
- Czock, D., & Rasche, F. M. (2005). Dose adjustment of ciprofloxacin in renal failure: Reduce the dose or prolong the administration interval? *European Journal of Medical Research, 10*(4), 145–148.
- Davies, G., Kingswood, C., & Street, M. (1996). Pharmacokinetics of Opioids in Renal Dysfunction: *Clinical Pharmacokinetics, 31*(6), 410–422. <https://doi.org/10.2165/00003088-199631060-00002>
- Davison, S. N. (2019). Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 14*(6), 917–931.  
<https://doi.org/10.2215/CJN.05180418>
- Dean, M. (2004). Opioids in renal failure and dialysis patients. *Journal of Pain and Symptom Management, 28*(5), 497–504. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.02.021>
- Delanghe, J. R., Cobbaert, C., Harmoinen, A., Jansen, R., Laitinen, P., & Panteghini, M. (2011). Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: A report by the EFCC Working Group on Creatinine Standardization. *Cclm, 49*(6), 977–982.  
<https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.167>
- Denic, A., Alexander, M. P., Kaushik, V., Lerman, L. O., Lieske, J. C., Stegall, M. D., Larson, J. J., Kremers, W. K., Vrtiska, T. J., Chakker, H. A., Poggio, E. D., & Rule, A. D. (2016). Detection and Clinical Patterns of Nephron Hypertrophy and Nephrosclerosis Among Apparently Healthy Adults. *American Journal of Kidney Diseases, 68*(1), 58–67. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.029>
- Denic, A., Mathew, J., Lerman, L. O., Lieske, J. C., Larson, J. J., Alexander, M. P., Poggio, E., Glassock, R. J., & Rule, A. D. (2017). Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *New England Journal of Medicine, 376*(24), 2349–2357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614329>
- Denic, A., Ricaurte, L., Lopez, C. L., Narasimhan, R., Lerman, L. O., Lieske, J. C., Thompson, R. H., Kremers, W. K., & Rule, A. D. (2019). Glomerular Volume and Glomerulosclerosis at Different



Depths within the Human Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(8), 1471–1480. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019020183>

Deskur-Śmielecka, E., Chudek, J., Neumann-Podczaska, A., Mossakowska, M., Wizner, B., & Wiczorowska-Tobis, K. (2019). Use of renal risk drugs in a nation-wide Polish older adult population: An analysis of PolSenior database. *BMC Geriatrics*, 19(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1075-5>

Dörks, M., Herget-Rosenthal, S., Schmiemann, G., & Hoffmann, F. (2016). Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal failure in nursing home residents—Results of the study “Inappropriate Medication in Patients with Renal Insufficiency in Nursing Homes”. *Wiener klinische Wochenschrift*, 128(7), 287–290. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0919-z>

Durante-Mangoni, E., Grammatikos, A., Utili, R., & Falagas, M. E. (2009). Do we still need the aminoglycosides? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(3), 201–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.09.001>

Eriksen, B. O., Løchen, M.-L., Arntzen, K. A., Bertelsen, G., Eilertsen, B.-A. W., Von Hanno, T., Herder, M., Jenssen, T. G., Mathisen, U. D., Melsom, T., Njølstad, I., Solbu, M. D., Toft, I., & Mathiesen, E. B. (2014). Subclinical cardiovascular disease is associated with a high glomerular filtration rate in the nondiabetic general population. *Kidney International*, 86(1), 146–153. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.470>

Fareed, J., Hoppensteadt, D., Walenga, J., Iqbal, O., Ma, Q., Jeske, W., & Sheikh, T. (2003). Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Enoxaparin: Implications for Clinical Practice. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(12), 1043–1057. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342120-00003>

Feldman, L., Efrati, S., Eviatar, E., Abramsohn, R., Yarovoy, I., Gersch, E., Averbukh, Z., & Weissgarten, J. (2007). Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney International*, 72(3), 359–363. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002295>

Fiala, T., & Langhamrová, J. (2013). Development of Economic and Social Dependency and Population Ageing. *Politická ekonomie*, 61(3), 338–355. <https://doi.org/10.18267/j.polek.901>

- Floege, J., Barbour, S. J., Cattran, D. C., Hogan, J. J., Nachman, P. H., Tang, S. C. W., Wetzels, J. F. M., Cheung, M., Wheeler, D. C., Winkelmayr, W. C., Rovin, B. H., Adler, S. G., Alpers, C. E., Ayoub, I., Bagga, A., Barratt, J., Caster, D. J., Chan, D. T. M., Chang, A., ... Wenderfer, S. E. (2019). Management and treatment of glomerular diseases (part 1): Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, *95*(2), 268–280. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.018>
- Fogazzi, G. B. (1996). Crystalluria: A neglected aspect of urinary sediment analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *11*(2), 379–387. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027276>
- Fukuda, A., Chowdhury, M. A., Venkatareddy, M. P., Wang, S. Q., Nishizono, R., Suzuki, T., Wickman, L. T., Wiggins, J. E., Muchayi, T., Fingar, D., Shedden, K. A., Inoki, K., & Wiggins, R. C. (2012). Growth-dependent podocyte failure causes glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, *23*(8), 1351–1363. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012030271>
- Fulladosa, X., Moreso, F., Narváez, J. A., Grinyó, J. M., & Serón, D. (2003). Estimation of Total Glomerular Number in Stable Renal Transplants. *Journal of the American Society of Nephrology*, *14*(10), 2662–2668. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000088025.33462.B0>
- Gabardi, S., & Abramson, S. (2005). Drug Dosing in Chronic Kidney Disease. *Medical Clinics of North America*, *89*(3), 649–687. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.11.007>
- Gibson, T. P., Giacomini, K. M., Briggs, W. A., Whitman, W., & Levy, G. (1980). Propoxyphene and norpropoxyphene plasma concentrations in the anephric patient. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *27*(5), 665–670. <https://doi.org/10.1038/clpt.1980.94>
- Glassock, R. J., & Rule, A. D. (2012). The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: With an emphasis on the glomeruli. *Kidney International*, *82*(3), 270–277. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.65>
- Grouzmann, E., Buclin, T., & Biollaz, J. (2007). Gliptins. *The Lancet*, *369*(9558), 269. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60135-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60135-4)

- Grubb, A., Blirup-Jensen, S., Lindström, V., Schmidt, C., Althaus, H., & Zegers, I. (2010). First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Cclm*, *48*(11), 1619–1621. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.318>
- Heylen, L., Thienpont, B., Busschaert, P., Sprangers, B., Kuypers, D., Moisse, M., Lerut, E., Lambrechts, D., & Naesens, M. (2019). Age-related changes in DNA methylation affect renal histology and post-transplant fibrosis. *Kidney International*, *96*(5), 1195–1204. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.018>
- Hodgin, J. B., Bitzer, M., Wickman, L., Afshinnia, F., Wang, S. Q., O'Connor, C., Yang, Y., Meadowbrooke, C., Chowdhury, M., Kikuchi, M., Wiggins, J. E., & Wiggins, R. C. (2015). Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *Journal of the American Society of Nephrology*, *26*(12), 3162–3178. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014080752>
- Hollenberg, N. K., Fisher, N. D. L., & McCullough, M. L. (2009). Flavanols, the Kuna, cocoa consumption, and nitric oxide. *Journal of the American Society of Hypertension*, *3*(2), 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2008.11.001>
- Hollenberg, N. K., Martinez, G., McCullough, M., Meinking, T., Passan, D., Preston, M., Rivera, A., Taplin, D., & Vicaria-Clement, M. (1997). Aging, Acculturation, Salt Intake, and Hypertension in the Kuna of Panama. *Hypertension*, *29*(1), 171–176. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.29.1.171>
- Hollenberg, N. K., Rivera, A., Meinking, T., Martinez, G., McCullough, M., Passan, D., Preston, M., Taplin, D., & Vicaria-Clement, M. (1999). Age, Renal Perfusion and Function in Island-Dwelling Indigenous Kuna Amerinds of Panama. *Nephron*, *82*(2), 131–138. <https://doi.org/10.1159/000045389>
- Hommos, M. S., Glassock, R. J., & Rule, A. D. (2017). Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *Journal of the American Society of Nephrology*, *28*(10), 2838–2844. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017040421>
- Chakkerla, H. A., Denic, A., Kremers, W. K., Stegall, M. D., Larson, J. J., Ravipati, H., Taler, S. J., Lieske, J. C., Lerman, L. O., Augustine, J. J., & Rule, A. D. (2020). Comparison of high glomerular filtration

- rate thresholds for identifying hyperfiltration. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(6), 1017–1026. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy332>
- Cherny, N. I. (1996). Opioid Analgesics: Comparative Features and Prescribing Guidelines. *Drugs*, 51(5), 713–737. <https://doi.org/10.2165/00003495-199651050-00002>
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T., Roccella, E. J., Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute, & National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 42(6), 1206–1252. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
- Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., Herman, W. H., Holman, R. R., Jones, N. P., Kravitz, B. G., Lachin, J. M., O'Neill, M. C., Zinman, B., & Viberti, G. (2006). Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *New England Journal of Medicine*, 355(23), 2427–2443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>
- Kalibová, K., Pavlik, Z., & Vodáková, A. (Ed.). (2009). *Demografie (nejen) pro demografy* (3., přeprac. vyd). Sociologické nakladatelství (SLON).
- Kappel, B., & Olsen, S. (1980). Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex: A quantitative study. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histology*, 387(3), 271–277. <https://doi.org/10.1007/BF00454830>
- King, S., Forbes, K., Hanks, G., Ferro, C., & Chambers, E. (2011). A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliative Medicine*, 25(5), 525–552. <https://doi.org/10.1177/0269216311406313>
- Kirkpatrick, Duffull, & Begg. (1999). Pharmacokinetics of gentamicin in 957 patients with varying renal function dosed once daily: Pharmacokinetics of gentamicin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 47(6), 637–643. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00938.x>

- Koomanachai, P., Bulik, C. C., Kuti, J. L., & Nicolau, D. P. (2010). Pharmacodynamic modeling of intravenous antibiotics against gram-negative bacteria collected in the United States. *Clinical Therapeutics*, 32(4), 766–779. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.04.003>
- Kubo, M., Kiyohara, Y., Kato, I., Tanizaki, Y., Katafuchi, R., Hirakata, H., Okuda, S., Tsuneyoshi, M., Sueishi, K., Fujishima, M., & Iida, M. (2003). Risk factors for renal glomerular and vascular changes in an autopsy-based population survey: The Hisayama Study. *Kidney International*, 63(4), 1508–1515. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00886.x>
- Lacy, M. K., Nicolau, D. P., Nightingale, Charles H., & Quintiliani, R. (1998). The Pharmacodynamics of Aminoglycosides. *Clinical Infectious Diseases*, 27(1), 23–27. <https://doi.org/10.1086/514620>
- Lam, Y. W. F., Banerji, S., Hatfield, C., & Talbert, R. L. (1997). Principles of Drug Administration in Renal Insufficiency: *Clinical Pharmacokinetics*, 32(1), 30–57. <https://doi.org/10.2165/00003088-199732010-00002>
- Lamb, E. J., Levey, A. S., & Stevens, P. E. (2013). The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline Update for Chronic Kidney Disease: Evolution not Revolution. *Clinical Chemistry*, 59(3), 462–465. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.184259>
- Lindeman, R. D., Tobin, J., & Shock, N. W. (1985). Longitudinal Studies on the Rate of Decline in Renal Function with Age. *Journal of the American Geriatrics Society*, 33(4), 278–285. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1985.tb07117.x>
- Lodise, T. P., Lomaestro, B. M., & Drusano, G. L. (2006). Application of Antimicrobial Pharmacodynamic Concepts into Clinical Practice: Focus on  $\beta$ -Lactam Antibiotics: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*, 26(9), 1320–1332. <https://doi.org/10.1592/phco.26.9.1320>
- Lorenz, E. C., Lieske, J. C., Vrtiska, T. J., Krambeck, A. E., Li, X., Bergstralh, E. J., Melton, L. J., & Rule, A. D. (2011). Clinical characteristics of potential kidney donors with asymptomatic kidney stones. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(8), 2695–2700. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq769>
- Lukashevich, V., Schweizer, A., Shao, Q., Groop, P.-H., & Kothny, W. (2011). Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment:

- A prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13(10), 947–954. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01467.x>
- MacGowan, A. P. (2003). Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(90002), 17ii–1725. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg248>
- MacGregor, M. S., & Taal, M. W. (2011). Renal Association Clinical Practice Guideline on Detection, Monitoring and Management of Patients with CKD. *Nephron Clinical Practice*, 118(s1), c71–c100. <https://doi.org/10.1159/000328062>
- Malíková, E. (2011). *Péče o seniory v pobytových sociálních [sic] zařízeních* (1. vyd). Grada.
- Mancilla, E., Avila-Casado, C., Uribe-Urbe, N., Morales-Buenrostro, L. E., Rodríguez, F., Vilatoba, M., Gabilondo, B., Aburto, S., Rodríguez, R. M., Magaña, S., Magaña, F., & Alberú, J. (2008). Time-Zero Renal Biopsy in Living Kidney Transplantation: A Valuable Opportunity to Correlate Predonation Clinical Data With Histological Abnormalities. *Transplantation*, 86(12), 1684–1688. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181906150>
- Mangoni, A. A., & Jackson, S. H. D. (2004). Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(1), 6–14. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>
- Martin, J., & Sheaff, M. (2007). Renal ageing. *The Journal of Pathology*, 211(2), 198–205. <https://doi.org/10.1002/path.2111>
- Meuwesen, W. P., du Plessis, J. M., Burger, J. R., Lubbe, M. S., & Cockeran, M. (2016). Prescribing patterns of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease patients in the South African private sector. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 38(4), 863–869. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0298-1>
- Michelis, M. F. (1990). Hyperkalemia in the Elderly. *American Journal of Kidney Diseases*, 16(4), 296–299. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80005-9](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80005-9)
- Miners, J. O., & Mackenzie, P. I. (1991). Drug glucuronidation in humans. *Pharmacology & Therapeutics*, 51(3), 347–369. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90065-T](https://doi.org/10.1016/0163-7258(91)90065-T)

- Mueller, B. A., Brierton, D. G., Abel, S. R., & Bowman, L. (1994). Effect of enteral feeding with ensure on oral bioavailabilities of ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(9), 2101–2105. <https://doi.org/10.1128/AAC.38.9.2101>
- Muirhead, G. J., Wilner, K., Colburn, W., Haug-Pihale, G., & Rouviex, B. (2002). The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil: *Effects of age, renal, and hepatic impairment. British Journal of Clinical Pharmacology*, 53, 21S-30S. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.00029.x>
- Musu, M., Finco, G., Antonucci, R., Polati, E., Sanna, D., Evangelista, M., Ribuffo, D., Schweiger, V., & Fanos, V. (2011). Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 15(12), 1461–1472.
- Myers, G. L. (2008). Standardization of serum creatinine measurement: Theory and practice. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 68(sup241), 57–63. <https://doi.org/10.1080/00365510802149887>
- Naghaghia, S., Nazzal, Z., Abu Alya, L., AL-Ramahi, R., Hamdan, Z., & Samara, E. (2023). The association between renal impairment and polypharmacy among older Palestinian patients: A multi-center cross-sectional study. *BMC Primary Care*, 24(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12875-023-02005-9>
- Nicolau, D. P., Freeman, C. D., Belliveau, P. P., Nightingale, C. H., Ross, J. W., & Quintiliani, R. (1995). Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(3), 650–655. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.3.650>
- Nowicki, M., Rychlik, I., Haller, H., Warren, M., Suchower, L., Gause-Nilsson, I., & Schützer, K.-M. (2011). Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: A randomised controlled 52-week efficacy and safety study: Saxagliptin in T2DM and renal impairment: 52-week study. *International Journal of Clinical Practice*, 65(12), 1230–1239. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02812.x>
- Nye, H. J., & Herrington, W. G. (2011). Metformin: The Safest Hypoglycaemic Agent in Chronic Kidney Disease? *Nephron Clinical Practice*, 118(4), c380–c383. <https://doi.org/10.1159/000323739>

- Olguín, H., Medina, R. A., & Lares-Asseff, I. (2016). The influence of oldness on pharmacokinetics and drug disposition. In *Optimization of Drug Prescribing in Elderly* (s. 109–124).
- O'Shea, S., Duffull, S., & Johnson, D. W. (2009). Aminoglycosides in Hemodialysis Patients: Is the Current Practice of Post Dialysis Dosing Appropriate? *Seminars in Dialysis*, *22*(3), 225–230.  
<https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00554.x>
- Owens, R. C., & Shorr, A. F. (2009). Rational dosing of antimicrobial agents: Pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *66*(12\_Supplement\_4), S23–S30. <https://doi.org/10.2146/090087d>
- Pasala, S., & Carmody, J. B. (2017). How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Archives of Disease in Childhood - Education & Practice Edition*, *102*(1), 37–43.  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311062>
- Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., & Wittes, J. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*, *341*(10), 709–717. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
- Poggio, E. D., Rule, A. D., Tanchanco, R., Arrigain, S., Butler, R. S., Srinivas, T., Stephany, B. R., Meyer, K. H., Nurko, S., Fatica, R. A., Shoskes, D. A., Krishnamurthi, V., Goldfarb, D. A., Gill, I., & Schreiber, M. J. (2009). Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney International*, *75*(10), 1079–1087.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2009.11>
- Pottel, H., & Delanaye, P. (2021). Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*, *174*(7), 1038. <https://doi.org/10.7326/L21-0248>
- Pottel, H., Delanaye, P., Weekers, L., Selistre, L., Goffin, K., Gheysens, O., & Dubourg, L. (2017). Age-dependent reference intervals for estimated and measured glomerular filtration rate. *Clinical Kidney Journal*, *10*(4), 545–551. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx026>



- Pratley, R. E., Nauck, M., Bailey, T., Montanya, E., Cuddihy, R., Filetti, S., Thomsen, A. B., Søndergaard, R. E., & Davies, M. (2010). Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *The Lancet*, *375*(9724), 1447–1456. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60307-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60307-8)
- Ravine, D., Sheffield, L., Danks, D. M., Gibson, R. N., Walker, R. G., & Kincaid-Smith, P. (1994). Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *The Lancet*, *343*(8901), 824–827. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92026-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92026-5)
- Reilly, J. B., & Berns, J. S. (2010). Selection and Dosing of Medications for Management of Diabetes in Patients with Advanced Kidney Disease. *Seminars in Dialysis*, *23*(2), 163–168. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00703.x>
- Rodenburg, E. M., Hoorn, E. J., Ruiter, R., Lous, J. J., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., Stricker, B. H., & Visser, L. E. (2013). Thiazide-Associated Hyponatremia: A Population-Based Study. *American Journal of Kidney Diseases*, *62*(1), 67–72. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.365>
- Roseman, D. A., Hwang, S.-J., Oyama-Manabe, N., Chuang, M. L., O'Donnell, C. J., Manning, W. J., & Fox, C. S. (2016). Clinical associations of total kidney volume: The Framingham Heart Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, gfw237. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw237>
- Rowland, M., & Tozer, T. N. (2011). *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: Concepts and applications* (4th ed). Wolters Kluwer health - Lippincott William & Wilkins.
- Ruggenti, P., Perna, A., Benini, R., Bertani, T., Zoccali, C., Maggiore, Q., Salvadori, M., & Remuzzi, G. (1999). In Chronic Nephropathies Prolonged ACE Inhibition Can Induce Remission: Dynamics of Time-Dependent Changes in GFR. *Journal of the American Society of Nephrology*, *10*(5), 997–1006. <https://doi.org/10.1681/ASN.V105997>
- Ruiz-Boy, S., Rodriguez-Reyes, M., Clos-Soldevila, J., & Rovira-Illamola, M. (2022). Appropriateness of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease in primary care: A double-center retrospective study. *BMC Primary Care*, *23*(1), 323. <https://doi.org/10.1186/s12875-022-01931-4>

- Rule, A. D., Cornell, L. D., & Poggio, E. D. (2011). Senile Nephrosclerosis – Does It Explain the Decline in Glomerular Filtration Rate with Aging. *Nephron Physiology*, 119(Suppl. 1), p6–p11.  
<https://doi.org/10.1159/000328012>
- Rule, A. D., Sasiwimonphan, K., Lieske, J. C., Keddiss, M. T., Torres, V. E., & Vrtiska, T. J. (2012). Characteristics of Renal Cystic and Solid Lesions Based on Contrast-Enhanced Computed Tomography of Potential Kidney Donors. *American Journal of Kidney Diseases*, 59(5), 611–618.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.12.022>
- Rybak, M. J., Abate, B. J., Kang, S. L., Ruffing, M. J., Lerner, S. A., & Drusano, G. L. (1999). Prospective Evaluation of the Effect of an Aminoglycoside Dosing Regimen on Rates of Observed Nephrotoxicity and Ototoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(7), 1549–1555.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.43.7.1549>
- Rybak, M. J., Lomaestro, B. M., Rotschahfer, J. C., Moellering, R. C., Craig, W. A., Billeter, M., Dalovisio, J. R., & Levine, D. P. (2009). Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical Infectious Diseases*, 49(3), 325–327. <https://doi.org/10.1086/600877>
- Schaeffner, E. S., Ebert, N., Delanaye, P., Frei, U., Gaedeke, J., Jakob, O., Kuhlmann, M. K., Schuchardt, M., Tölle, M., Ziebig, R., Van Der Giet, M., & Martus, P. (2012). Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older. *Annals of Internal Medicine*, 157(7), 471.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003>
- Schaeffner, E. S., Ebert, N., Kuhlmann, M. K., Martus, P., Mielke, N., Schneider, A., Van Der Giet, M., & Huscher, D. (2022). Age and the Course of GFR in Persons Aged 70 and Above. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 17(8), 1119–1128. <https://doi.org/10.2215/CJN.16631221>
- Schwarz, A., Krause, P. H., Kunzendorf, U., Keller, F., & Distler, A. (2000). The outcome of acute interstitial nephritis: Risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clinical Nephrology*, 54(3), 179–190.

- Snyder, R. W., & Berns, J. S. (2004). Reviews: Use of Insulin and Oral Hypoglycemic Medications in Patients with Diabetes Mellitus and Advanced Kidney Disease: Diabetic Medication in Kidney Disease. *Seminars in Dialysis*, *17*(5), 365–370. <https://doi.org/10.1111/j.0894-0959.2004.17346.x>
- Sowinski, K. M., Magner, S. J., Lucksiri, A., Scott, M. K., Hamburger, R. J., & Mueller, B. A. (2008). Influence of Hemodialysis on Gentamicin Pharmacokinetics, Removal During Hemodialysis, and Recommended Dosing. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *3*(2), 355–361. <https://doi.org/10.2215/CJN.02920707>
- Srivastava, A., Palsson, R., Kaze, A. D., Chen, M. E., Palacios, P., Sabbisetti, V., Betensky, R. A., Steinman, T. I., Thadhani, R. I., McMahon, G. M., Stillman, I. E., Rennke, H. G., & Waikar, S. S. (2018). The Prognostic Value of Histopathologic Lesions in Native Kidney Biopsy Specimens: Results from the Boston Kidney Biopsy Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, *29*(8), 2213–2224. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017121260>
- Stefanacci, R. G., & Banerjee, A. (2021). Leading Population Health Efforts: The Power of Vowels. *American Health & Drug Benefits*, *14*(2), 79–81.
- Tan, J. C., Busque, S., Workeneh, B., Ho, B., Derby, G., Blouch, K. L., Graham Sommer, F., Edwards, B., & Myers, B. D. (2010). Effects of aging on glomerular function and number in living kidney donors. *Kidney International*, *78*(7), 686–692. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.128>
- Tian, Y., Riazi, S., Khan, O., Klein, J. D., Sugimura, Y., Verbalis, J. G., & Ecelbarger, C. A. (2006). Renal ENaC subunit, Na–K–2Cl and Na–Cl cotransporter abundances in aged, water-restricted F344 × Brown Norway rats. *Kidney International*, *69*(2), 304–312. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000076>
- Tsuboi, N., Utsunomiya, Y., & Hosoya, T. (2013). Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *28*(suppl 4), iv108–iv113. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft258>
- Turnheim, K. (2003). When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology*, *38*(8), 843–853. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(03\)00133-5](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(03)00133-5)

- Vandecasteele, S. J., Boelaert, J. R., & De Vriese, A. S. (2009). Staphylococcus aureus Infections in Hemodialysis: What a Nephrologist Should Know. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(8), 1388–1400. <https://doi.org/10.2215/CJN.01590309>
- Verbeeck, R. K., & Musuamba, F. T. (2009). Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 65(8), 757–773. <https://doi.org/10.1007/s00228-009-0678-8>
- Verbeke, F., Lindley, E., Van Bortel, L., Vanholder, R., London, G., Cochat, P., Wiecek, A., Fouque, D., & Van Biesen, W. (2014). A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Non-dialysis-dependent Chronic Kidney Disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(3), 490–496. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft321>
- Verpooten, G., Verbist, L., Buntinx, A., Entwistle, L., Jones, K., & Broe, M. (1984). The pharmacokinetics of imipenem (thienamycin-formamidine) and the renal dehydropeptidase inhibitor cilastatin sodium in normal subjects and patients with renal failure. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 18(2), 183–193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1984.tb02451.x>
- Vikse, B. E., Irgens, L. M., Leivestad, T., Hallan, S., & Iversen, B. M. (2008). Low Birth Weight Increases Risk for End-Stage Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(1), 151–157. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007020252>
- Wang, X., Vrtiska, T. J., Avula, R. T., Walters, L. R., Chakker, H. A., Kremers, W. K., Lerman, L. O., & Rule, A. D. (2014). Age, kidney function, and risk factors associate differently with cortical and medullary volumes of the kidney. *Kidney International*, 85(3), 677–685. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.359>
- Wetzels, J. F. M., Kiemeny, L. A. L. M., Swinkels, D. W., Willems, H. L., & Heijer, M. den. (2007). Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: The Nijmegen Biomedical Study. *Kidney International*, 72(5), 632–637. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002374>

- White, S. L., Perkovic, V., Cass, A., Chang, C. L., Poulter, N. R., Spector, T., Haysom, L., Craig, J. C., Salmi, I. A., Chadban, S. J., & Huxley, R. R. (2009). Is Low Birth Weight an Antecedent of CKD in Later Life? A Systematic Review of Observational Studies. *American Journal of Kidney Diseases*, 54(2), 248–261. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.12.042>
- Xuan, D., Nicolau, D. P., & Nightingale, C. H. (2004). Population pharmacokinetics of gentamicin in hospitalized patients receiving once-daily dosing. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 23(3), 291–294. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.07.010>
- Yang, P., Chen, N., Wang, R.-R., Li, L., & Jiang, S.-P. (2016). Inappropriateness of medication prescriptions about chronic kidney disease patients without dialysis therapy in a Chinese tertiary teaching hospital. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 1517–1524. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S116789>

## 8. Seznam zkratek

- ACEi – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu
- ACR – z angl. „albumin-to-creatinine ratio“ – poměr albuminu ku kreatininu v moči
- ARB – antagonisté na AT1 receptorech pro angiotenzin II (sartany)
- ARF – z angl. „acute renal failure“ – akutní renální selhání
- AT-I, II – angiotenzin I, II
- AUC – z angl. „area under the curve“ - plocha pod křivkou koncentrace léčiva v krvi 0-24 hodin
- CKD – z angl. „chronic kidney disease“ - chronické onemocnění ledvin
- Cl<sub>kr</sub> - clearance kreatininu
- CL – clearance plazmy
- C<sub>max</sub> – maximální koncentrace léčiva v plazmě
- COX-1 – cyklooxygenáza 1
- COX-2 – cyklooxygenáza 2
- EKFC – z angl. „European Kidney Function Consortium“
- FAS – z angl. „Full Age Spectrum“
- FDA – z angl. „Food and Drugs organization“ - hlavní léková regulační agentura v USA
- eGFR – z angl. „estimated Glomerular Filtration Rate – odhadovaná glomerulární filtrace

GF – z angl. „glomerular filtration“ – glomerulární filtrace

GFR – z angl. „glomerular filtration rate“ – míra glomerulární filtrace

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes - klinické aktualizace guidelinů týkajících se dávkování léků u pacientů s akutním nebo chronickým onemocněním ledvin

MIC – z angl. „minimum inhibitory concentration“ – minimální inhibiční koncentrace

NSAID – z angl. „non-steroid antiinflammatory drugs“ - nesteroidní antiflogistika

PGE – prostaglandin

RAAS – z angl. „Renin-angiotenzin-aldosteron system“ - renin-angiotenzin-aldosteronový systém

SD – směrodatná odchylka

$S_{kr}$  – koncentrace kreatininu v krevním séru

$T_{1/2}$  – biologický poločas

$T_{max}$  – doba k dosažení maximální koncentrace léčiva v plazmě

$U_{Kr}$  – koncentrace kreatininu v moči mmol/L

## 9. Seznam tabulek

Tabulka 1. Staging CKD podle GFR – podle <https://www.nefrol.cz/aktuality/doporuceny-postup-pro-prakticke-lekare>

Tabulka 2. Staging CKD podle GFR (3 stádia) (Ashley et al., 2019)

Tabulka č.3 Podání nevhodné jednotlivé dávky u pacientů s eGFR 50 až 20 ml/min

Tabulka č.4 Podání nevhodné denní dávky u pacientů s eGFR 50 až 20 ml/min

Tabulka č.5 Podání nevhodné jednotlivé a denní dávky u pacientů s eGFR 50 až 20 ml/min

Tabulka č.6 Podání nevhodné jednotlivé dávky u pacientů s eGFR 20-10 ml/min

Tabulka č.7 Podání nevhodné jednotlivé a denní dávky u pacientů s eGFR 20-10 ml/min

Tabulka č.8 Podání nevhodné jednotlivé a denní dávky u pacientů s eGFR pod 10 ml/min

## 10. Seznam obrázků a grafů

Graf č.1 Zastoupení seniorů s různými stupni renálního selhávání ve sledovaném souboru dle údajů uvedených v osobní anamnéze

Graf č.2 Zastoupení seniorů s různými stupni renálního selhávání ve sledovaném souboru dle výpočtů eGFR (kategorizace č. 1 dle Metodiky práce (Ashley et al., 2019))

Graf č.3 Zastoupení seniorů s různými stupni renálního selhávání ve sledovaném souboru dle výpočtů eGFR (kategorizace č. 2 dle Metodiky práce (Ashley et al., 2019))

Grafy č. 4-6 Procentuální zastoupení pacientů ve sledovaném souboru s různými stupni renálního selhávání (v celkovém souboru, v akutní a ambulantní péči) dle údajů o stupních CKD v osobní anamnéze

Grafy č. 7-9 Procentuální zastoupení pacientů ve sledovaném souboru s různými stupni renálního selhávání (v celkovém souboru, v akutní a ambulantní péči) dle výpočtů eGFR (Ashley et al., 2019)

Grafy č. 10-12 Procentuální zastoupení pacientů ve sledovaném souboru s různými stupni renálního selhávání (v celkovém souboru, v akutní a ambulantní péči) dle doporučení odborných společností ČLS JEP

Grafy č. 13-15 Histogramy prevalencí podání nevhodné jednotlivé, denní nebo obou dávek u pacientů s eGRF 50 až 20 ml/min

Grafy č. 16, 17 Histogramy prevalencí podání nevhodné jednotlivé, denní nebo obou dávek u pacientů s eGRF 20 až 10 ml/min

Graf č. 18 Histogram prevalencí podání nevhodných obou dávek u pacientů s eGRF pod 10 ml/min