

Nebezpečné léky u nemocných s renálním poškozením – kdy a jak redukovat dávky

MUDr. Adéla Hrnčířiková¹, MUDr. Jan Vachek^{1,2}

¹Interní oddělení s hemodialyzačním střediskem, Klatovská nemocnice a.s.

²Klinika nefrologie 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) je definováno snížením glomerulární filtrace, albuminurií a je příčinou renálního poškození. Především u starší populace je onemocnění ledvin frekventní, ale vzhledem ke své asymptomatickosti je často přehlédnuto nebo nediagnostikováno. Není-li snížení renální funkce zohledněno při volbě farmakoterapie, může snadno dojít k poškození nemocného. Nemocní s chronickým onemocněním ledvin jsou ohroženi nežádoucími účinky farmakoterapie ve zvýšené míře – onemocnění ledvin u nich vede k ovlivnění většiny farmakokinetických parametrů a současně typicky přítomné komorbidit vyžadují podávání dalších léčiv, čímž roste riziko lékových interakcí. U řady lékových skupin je třeba uzpůsobit výběr a dávku léčiva nejpozději tehdy, dojde-li k poklesu renální funkce do stadia G3b. Sdělení obsahuje příklady léčiv z nejčastěji užívaných lékových skupin v ordinacích praktických lékařů. Jsou uvedeny mechanismy potenciálního poškození nemocného nevhodnou farmakoterapií a návody, jak toto riziko snížit.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin (CKD), dávkování léčiv, glomerulární filtrace.

Dangerous drugs in patients with renal injury – when and how to reduce the doses

Chronic kidney disease (CKD) is defined by reduced glomerular filtration rate, albuminuria, and the cause of renal injury. Kidney disease, particularly in the elderly population, is frequent; however, due to its asymptomatic nature, it is often overlooked or undiagnosed. If decreased renal function is not taken into account when pharmacotherapy is chosen, the patient can easily be harmed. Patients with chronic kidney disease are at an increased risk of adverse effects of pharmacotherapy; in them, kidney disease leads to affecting the majority of pharmacokinetic parameters and, at the same time, the comorbidities typically present require the administration of additional drugs, which increases the risk of drug-drug interactions. In elderly patients, it is advisable to follow the list of recommended and unrecommended medications in old age. In a number of drug groups, the selection and dose of the drug must be adjusted not later when reduction of renal function to stage G3b occurs. The paper presents examples of drugs from drug groups most commonly used in the surgeries of general practitioners. It includes mechanisms of potential patient harm due to inappropriate pharmacotherapy and instructions on how to reduce this risk.

Key words: chronic kidney disease (CKD), drug dosage, glomerular filtration rate.

Úvod

Pojem **chronické onemocnění ledvin** nahrazuje starší termín chronická renální insuficience. Podle platné klasifikace je chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) charakterizováno buď:

- trvalým snížením **odhadované glomerulární filtrace (eGFR, estimated glomerular filtration rate)** pod 60 ml/min (1 ml/sec) nebo
- patologickým nálezem v moči (např. albuminurie, mikrohematurie) nebo při zobrazova-

cím vyšetření (např. nález ledvinových cyst při ultrazvukovém vyšetření), a to bez ohledu na úroveň glomerulární filtrace za předpokladu, že stav trvá nejméně tři měsíce a ovlivňuje zdraví nositele (1).

Jak nepřehlédnout snížení renální funkce

K odhadu renálních funkcí se obvykle využívá hodnoty sérového kreatininu. Toto snadno

dostupné a cenově nenáročné vyšetření však má své limity: hladina sérového kreatininu je přímo úměrná množství svalové hmoty. U astenických a sarkopenických jedinců je tedy hladina kreatininu falešně nízká, což může snadno vést k nadhodnocení renální funkce. Ke zvyšování hladiny sérového kreatininu dochází až při poklesu glomerulární filtrace pod 50 ml/min (0,83 ml/sec), tedy až po snížení renální funkce na méně než polovinu normálních hodnot, resp. při ztrátě



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Adéla Hrnčířiková, adela.hrncirikova@email.cz
Interní oddělení s hemodialyzačním střediskem, Klatovská nemocnice a.s.
Plzeňská 929, 339 01 Klatovy

Cit. zkr.: Med. praxi 2016; 13(4): 176–179
Článek přijat redakcí: 19. 5. 2016
Článek přijat k publikaci: 19. 6. 2016

Tab. 1. Stadia chronického onemocnění ledvin (1, 2)

Stadium chronického onemocnění ledvin	Glomerulární filtrace v ml/min.	Glomerulární filtrace v ml/sec.	Typické hodnoty sérového kreatininu	Komentář
CKD G1	90 ml/min. a více	1,5 ml/sec. a více	60–80 µmol/l	Jde o normální úroveň glomerulární filtrace. Ke stanovení diagnózy CKD G1 je zapotřebí jiného kritéria CKD (patologický nález v moči nebo zobrazení ledvin)
CKD G2	60–89 ml/min.	1–1,5 ml/sec.	80–100 µmol/l	Renální funkce je lehce snížena, ale pokud není jiný patologický nález (moč, zobrazení), nejde o patologický stav a nejsou splněna kritéria CKD.
CKD G3a	45–59 ml/min.	0,75–1 ml/sec.	110–130 µmol/l	Bez ohledu na močový nález nebo zobrazení ledvin jde již o dg. chronického onemocnění ledvin. Nemocný je v tomto stadiu asymptomatický, ale již dochází k akumulaci nefrotoxinů a metabolickým změnám. Konzultace nefrologa je v tomto stadiu vhodná, systematické nefrologické sledování není zatím nutné.
CKD G3b	30–44 ml/min.	0,5–0,75 ml/sec.	140–160 µmol/l	Nefrologické sledování je vhodné, objevují se laboratorní změny (např. hypokalcemie, hyperfosfatemie).
CKD G4	15–29 ml/min.	0,25–0,5 ml/sec.	180–250 µmol/l	Nefrologické sledování je nutné, nemocný je připravován na náhradu funkce ledvin. Nutná úprava dávkování řady léčiv.
CKD G5	pod 15 ml/min.	pod 0,25 ml/sec.	nad 250 µmol/l	Při pečlivém sledování je obvykle možné zahájit náhradu funkce ledvin až při poklesu eGFR pod 10 ml/min.

nadpoloviční většiny funkčních nefronů. Je třeba upozornit, že v případě zdravých osob, které podstoupily dárcovskou nefrektomii, by nemělo dojít ke zvýšení hladiny sérového kreatininu. Samotné konstatování „normální“ kreatinemie bez zohlednění věku, konstituce a dalších parametrů tedy může vést k přehlédnutí zhoršené funkce ledvin. Častým důsledkem pak je podávání neredukovaných dávek léčiv s potenciálním poškozením pacienta.

Preferovaným a snadným způsobem stanovení renální funkce je použití některého z výpočtů, například pomocí vzorců MDRD-2, CKD-EPI nebo Lund-Malmö (1, 2). Uvedené výpočty zohledňují kromě hladiny sérového kreatininu i věk a pohlaví nemocného, případně i antropometrické parametry (váha, výška). U pacientů s extrémní hmotností nebo abnormální konstitucí lze alternativně užít místo hodnoty sérového kreatininu novější parametr cystatin C. V běžné ambulantní praxi tento způsob stanovení glomerulární filtrace plně nahradil vyšetření clearance kreatininu pomocí sběru moči za 24 hodin.

U hospitalizovaných pacientů je nutné frekventně monitorovat hladiny sérového kreatininu a sledovat v intervalech diurézu. U pacientů s nestabilní renální funkcí nejsou výpočty eGFR uvedenými vzorci validní.

Farmakoterapie při snížené funkci ledvin

Před nasazením nového léčiva pacientovi s onemocněním ledvin se doporučuje následující postup:

- Zvážení, zda je farmakoterapie nezbytná (zvážení nefarmakologických opatření).

- Stanovení funkce ledvin dle výše uvedeného postupu.

- Zjištění způsobu eliminace léčiva (renální X hepatální) a zvážení možných interakcí s ostatními současně podávanými léky (častá polymorbidita a polypragmatie u pacientů s CKD). Pokud je to možné, mělo by být zvoleno léčivo co nejméně rizikové při onemocnění ledvin.

- U léků eliminovaných renálně je nutné zvážit snížení dávek či prodloužení dávkovacího intervalu, případně kombinace obou těchto opatření, jinak dochází ke kumulaci farmaka v organismu.

- Neméně důležitá je průběžná revize trvalé medikace a případné vysazení léků, které již nejsou dále indikovány (např.: inhibitory protonové pumpy, antikoagulační, analgetika).

- Samozřejmým požadavkem je kvalitní odběr farmakologické anamnézy a komunikace s dalšími lékaři, kteří pečují o pacienta, stejně tak poučení nemocného, aktualizace léčivého seznamu apod.

- Kontrola hladin léčiv, je-li to možné (therapeutic drug monitoring).

Některé časté problémy u pacientů s onemocněním ledvin

Antibiotika

Dávkování antibiotik u pacientů s onemocněním ledvin vyžaduje zohlednění více faktorů. Základním kritériem úspěšné antibiotické terapie je výběr antibiotika dle zjištěné nebo předpokládané citlivosti infekčního agens, dále dle tíže infekce. Dalšími faktory, které hrají roli

při výběru vhodného antibiotika, jsou např. předpokládaná lokalizace zánětlivého procesu, potenciální lékové interakce, alergie, způsob podávání, nefrotoxicita.

Většina antibiotik podávaných v běžné ambulantní praxi (beta-laktamy, makrolidy, tetracykly, chinolony, linkosamidy) patří mezi relativně málo nefrotoxická a jejich dávkování není obvykle nutné zásadněji upravovat. Naopak redukce dávek těchto antibiotik často vede k riziku poddávkování a selhání terapie, což může nemocného poškodit více než případné zhoršení renální funkce (3, 4).

Zároveň je nutné upozornit, že doporučená dávkování v SPC vycházejí často z citlivosti patogenů i před 20 lety a neodrážejí současný stav, kdy dochází k nárůstu rezistence mikroorganismů a nutnosti podávání vyšších dávek antibiotik.

Z antibiotik podávaných často ambulantně je třeba upozornit na riziko nefrotoxicity sulfonamidů (především cotrimoxazol), který precipituje v kyselém prostředí, a při nedostatečné hydrataci může vést k obturaci tubulů. Nemocného je třeba upozornit na nutnost vysokého obrátu tekutin (umožňuje-li to klinický stav) a na nutnost vynechání kyselých potravin.

Mezi antibiotika, jejichž dávkování je nutné upravit při snížené funkci ledvin, patří zejména aminoglykosidy (gentamicin, amikacin) a glykopeptidy (vankomycin), tato však jsou podávána v ambulantním režimu jen výjimečně.

Analgetika

Mezi nejčastěji užívaná analgetika patří nesteroidní antiflogistika, která představují významné nefrotoxiny. Jejich mechanismus

nefrotoxicity je kombinovaný – především dochází k snížení produkce prostaglandinů, které garantují renální perfuzi, zároveň však vykazují i tubulotoxický a glomerulotoxický efekt.

Je-li podávání nesteroidních antiflogistik nevyhnutelné, je nutné pravidelně kontrolovat renální funkce. Riziková je kombinace nesteroidních antiflogistik, ACE inhibitorů a diuretik (tzv. trio infernal), která vede k současněmu snížení glomerulární filtrace více mechanismy a významně zvyšuje riziko poškození ledvin. Při zhoršení renální funkce je třeba nesteroidní antiflogistika vysadit a nahradit je bezpečnější alternativou (např. metamizol po nezbytně dlouhou dobu nebo tramadol, který není nefrotoxický).

COX-2 inhibitory nejsou při renálním onemocnění bezpečnější volbou.

Paracetamol podávaný v monoterapii je při krátkodobém podávání bezpečný, ale při dlouhodobém podávání, resp. abúzu, byly popsány případy nefrotoxicity, vyvolané zřejmě transformací paracetamolu na prodrug s výrazným nefrotoxickým potenciálem (fenacetin).

Směsná analgetika, která dříve vedla ke vzniku analgetické nefropatie, se již prakticky neužívají (problematické byly především kombinace fenacetinu nebo aminophenazonu v kombinaci s psychoaktivními látkami). V současnosti užívané racionální kombinace (např. tramadol s paracetamolem nebo paracetamol s guaifenesinem a kofeinem) je možno hodnotit při krátkodobém podávání jako bezpečné.

Většina opiátů je při krátkodobém podávání bezpečná (např. fentanyl), ale u starších zástupců (pethidin, morfin) dochází po opakovaném podávání ke kumulaci aktivních metabolitů a riziku vzniku křečí.

Je třeba připomenout často nevyužitý potenciál nefarmakologických opatření (např. přiložení čerstvě nažehleného ručníku na obličej má dobrý efekt na tenzní cefaleu), je vhodné též s pacientem probrat otázku příjmu tekutin, případně vyzkoušet efekt magnezia, relaxace apod. V úporných případech je vhodné pacienta doporučit do centra bolesti.

Antihypertenziva

ACE inhibitory a sartany jsou často považovány za kontraindikované při pokročilejším selhání ledvin z obav před dalším vzestupem renálních parametrů, k němuž často dochází po jejich nasazení. Vzestup hladiny sérového kreatininu

cca o 30% s postupným poklesem na výchozí hodnoty během tří měsíců však není projevem nefrotoxicity, ale funkčního poklesu glomerulární filtrace způsobeného dilatací eferentní arterioly (vas efferens). Naopak jde o mechanismus nefroprotektivity této lékové skupiny. Dojde-li však po nasazení ACE-I nebo sartanů k významnému vzestupu kreatininemie bez návratu do výchozích hodnot, je nutné zvažovat ischemickou nefropatii (bilaterální stenózu renálních tepen) (3).

Výběr diuretik je v pokročilejších stádiích onemocnění ledvin omezen. Nejpozději ve stadiu CKD G4 ustává efekt hydrochlorothiazidu a jemu podobných diuretik, především jsou-li podávány v monoterapii, a je nutné pacienta převést na furosemid podávaný ve vyšších dávkách než u osob bez onemocnění ledvin. Vysoké dávky furosemidu však vykazují ototoxický efekt. Spironolakton je obvykle kontraindikován rovněž od stadia CKD G4 pro riziko hyperkalemie.

Ostatní antihypertenziva je možno podávat bez větších omezení, pouze při podávání betablokátorů se řídíme především klinickým efektem (tepová frekvence) a zahajujeme terapii nižšími dávkami.

Antidiabetika

Podávání metforminu bylo dlouho považováno za kontraindikované při poklesu eGFR pod 60 ml/min, především kvůli obavě ze vzácné, ale často fatálně probíhající, laktátové acidózy (5). V současnosti je názor na riziko plynoucí z terapie metforminem přehodnocován, experimentálně byl metformin použit i u pacientů ve stadiu CKD G5 léčených peritoneální dialýzou. Aktuálně se terapie metforminem považuje za přípustnou až do stadia CKD G3a, někteří autoři připouštějí podávání až do eGFR 30 ml/min za předpokladu dobré spolupráce pacienta a vysazení metforminu v případě situací zvyšujících riziko laktátové acidózy (horečnaté infekty, nadměrná fyzická zátěž).

Deriváty sulfonylurey (gliclazid, glimepirid, glibenclamid) jsou transformovány na renálně eliminované metabolity, jejich kumulace při renálním selhání může vést k těžkým protražovaným hypoglykemiím. Novější antidiabetika je obvykle možné při onemocnění ledvin podávat. Nelze automaticky předpokládat na class effect, při výběru léčiva je třeba respektovat konkrétní farmakokinetické vlastnosti zvažovaného preparátu. Např. ze

skupiny DPP-4 inhibitorů je nejvýhodnější linagliptin, který je eliminován z největší části hepatálně, a může tak být podáván při onemocnění ledvin bez redukce dávky.

Antikoagulancia

Vedení antikoagulační terapie ve stádiích CKD G4 a G5 je obvykle v režii, anebo aspoň za spolupráce nefrologa.

Warfarin je možno podávat ve všech stádiích renálního onemocnění, ale především ve stadiu CKD G5 je nutné benefit z jeho podávání hodnotit individuálně. V poslední době se upozorňuje na riziko nefrotoxicity warfarinu (warfarin-induced nephropathy) a na riziko vzniku vzácné, ale potenciálně fatální komplikace v podobě kalcifikující uremické arteriopatologie (kalcifylaxe).

Nízkomolekulární i nefrakcionovaný heparin je možno podávat rovněž, z LMWH je v pokročilejších stádiích preferován enoxaparin – jiné LMWH jsou formálně kontraindikovány. Z farmakologického hlediska je vhodné upozornit na rozdílné indikace a omezení u jednotlivých LMWH a na vhodnost sledování účinku pomocí monitorace antiXa. Použití nových antikoagulancií je u onemocnění ledvin omezeno, dabigatran je třeba zcela vysadit při zhoršení renální funkce do stadia CKD G4 a je nutné v této souvislosti upozornit na riziko kolísání renální funkce, především pokud se již renální funkce blíží hranici 30 ml/min. Inhibitory Xa, tj. rivaroxaban a apixaban, je možné podávat v redukovaných dávkách i ve stadiu CKD G4, ve stadiu G5 zatím není jejich užívání doporučeno. Zdá se však, že nová antikoagulancia by mohla i u nemocných s renální insuficiencí představovat ve srovnání s warfarinem účinnější a přitom méně rizikovou možnost prevence vzniku tromboembolických stavů (6–8).

Závěr

Správný výběr farmakoterapie při onemocnění ledvin předpokládá především znalost renální funkce a eliminace léčiva. Současně je však nutné zohlednit celou řadu dalších faktorů jak na straně pacienta, tak z hlediska zvažovaného léčiva. U geriatrických pacientů je onemocnění ledvin vysoce prevalentní a je třeba na ně myslet. Samotné stanovení sérového kreatininu, jak se často v praxi děje, většinou ke kvalifikovanému odhadu renální funkce nepostačuje. U geriatrických pacientů

Ize k výběru vhodných léčiv využít seznamy doporučených i nedoporučených léčiv, jež

berou v potaz i další kritéria relevantní v seniorském věku (např. riziko hepatotoxicity,

myelotoxicity, anticholinergního působení apod.) (9).

LITERATURA

1. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 33–42.
2. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Col-laboration): A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612.
3. Zakiyanov O, Vachek J, Tesaf V. Chronické onemocnění ledvin – novinky v diagnostice a terapii. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16(1): 49–52.
4. Czock D, Keller F. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antimicrobial drug effects. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2007; 34: 727–751.
5. Almirall J, Bricullé M, Gonzalez-Clemente JM: Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2436–2438.
6. SPC Eliquis. www.sukl.cz
7. SPC Pradaxa, www.sukl.cz
8. SPC Xarelto, www.sukl.cz
9. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH (December 8, 2003). "Up-dating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts". *Archives of Internal Medicine* 163(22): 2716–2724.

KNIŽNÍ NOVINKA



DALIBOR MUSIL A KOLEKTIV

ULTRAZVUKOVÉ VYŠETŘENÍ ŽIL DOLNÍCH KONČETIN 2., přepracované a doplněné vydání

Další, doplněné a přepracované vydání úspěšné publikace! Kniha, která se osvědčila jako učebnice a praktická příručka pro lékaře, kteří na tomto poli začínají ale i pro zkušené angiology – flebology, internisty, radiology a chirurgy, nemůže chybět ve vaší knihovně.

Teoretické základy ultrazvukového vyšetřování ve flebologii, včetně fyzikálních principů ultrazvuku, terminologie, anatomie a etiopatogeneze žilních onemocnění, spojené s názornými obrázky a kazuistikami, jsou hlavním přínosem této knihy. Celobarevná publikace je bohatě obrazově dokumentována – najdete v ní na 50 perokreseb, 120 obrázků, dále schémata a tabulky.

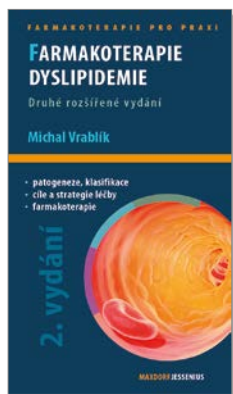
Tato didakticky skvělá publikace shrnuje současný stav poznání v této oblasti a slouží zároveň jako moderní učebnice i praktická příručka. Své čtenáře najde nejenom mezi specialisty používajícími ultrazvuk v diagnostice žilních onemocnění, ale také mezi lékaři, kteří na toto vyšetření své pacienty odesílají.

Cílovou skupinu tak tvoří zejména odborníci odd. zobrazovacích metod, internisté, kardiologové, angiologové, flebologové, chirurgové, cévní chirurgové, dermatologové a praktičtí lékaři. Přestože je publikace svým tématem spíše postgraduálního charakteru, má svoje nepochybné místo i v pregraduální výuce.

445 Kč

Grada Publishing, a. s.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, www.grada.cz



MICHAL VRABLÍK

FARMAKOTERAPIE DYSLIPIDEMIE Průvodce ošetřujícího lékaře | 2. vydání

Prevalence dyslipidemie v rozvinutých zemích dosáhla v průběhu posledního desetiletí rozměrů epidemie. Spolu s tím se použití hypolipidemik dostalo do nejširší medicínské praxe mnoha odborností od praktických lékařů až po specialisty – kardiology, diabetology a všeobecně zaměřené internisty.

První vydání knihy Farmakoterapie dyslipidemie získalo mezi lékaři zaslouženou oblibu a přispělo k zavedení nových látek do terapeutické praxe. Autor knihy, náš přední expert v oblasti poruch metabolismu lipidů a aterosklerózy, doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., v druhém, aktualizovaném vydání reaguje na rychlý vývoj v této oblasti. Kromě aktuálního stavu kniha obsahuje také výhled do budoucnosti hypolipidemické farmakoterapie.

Maxdorf 2016, 123 str., edice Farmakoterapie pro praxi / Sv. 73, 195 Kč, 110x 190 mm, vazba měkká (V2)
ISBN: 978-80-7345-503-3

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz