

INKSTŲ FUNKCIJOS VERTINIMAS, DOZUOJANT VAISTUS

Armantas Gintautas, Tomas Janušonis

Klaipėdos universitetinės ligoninės Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika

Raktažodžiai: kreatinino klirensas, glomerulų filtracijos greitis, inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas, farmakokinetika.

Santrauka

Inkstų funkcija yra ypač svarbi, dozuojant vaistus. Siekiant išvengti per mažos ar per didelės dozės nepakankamo veiksmingumo ar nepageidaujamo poveikio, būtina kuo tiksliau įvertinti inkstų funkciją ir, remiantis preparato charakteristikų santraukoje pateiktomis rekomendacijomis, koreguoti dozę. Šio straipsnio tikslas – pristatyti inkstų funkcijos vertinimo metodus vaistų dozei parinkti, atsižvelgiant į inkstų funkciją. Šiame straipsnyje apžvelgiami inkstų funkcijos vertinimo metodai, analizuojami jų privalumai ir trūkumai bei veiksniai, darantys įtaką inkstų funkcijos skaičiavimo rezultatams, remiantis naujausiais literatūros duomenimis. Pateikiami pagrindiniai vaistų dozavimo principai esant inkstų funkcijos sutrikimui ir nagrinėjami su inkstų funkcijos įvertinimo metodo taikymu susiję galimi prieštaravimai, dozuojant vaistus. Pateikiamos geriamųjų antikoagulantų dozavimo, esant inkstų funkcijos sutrikimams, rekomendacijos. Daroma išvada, kad idealaus inkstų funkcijos įvertinimo metodo nėra, ir skiriant bet kokį vaistą, reikia peržiūrėti preparato charakteristikų santrauką ir įvertinti ne tik dozavimo rekomendacijas esant inkstų funkcijos sutrikimui, bet ir inkstų funkcijos vertinimo metodą.

Įvadas

Dauguma įprastai vartojamų vaistų ar jų aktyvių metabolitų išskiriami per inkstus. Tai ypač svarbu žmonėms, kurių sutrikusi inkstų funkcija. Inkstų funkcijos sutrikimas keičia vaistų farmakokinetiką, o tai gali daryti įtaką jų veiksmingumui ir didinti nepageidaujamo poveikio riziką [1]. Vaistai dažnai skiriami pacientams, kurie serga lėtine ar ūmine inkstų liga, todėl didėja nepageidaujamų reakcijų rizika [2]. Priklausomai nuo inkstų funkcijos sutrikimo sunkumo, gali tekti mažinti vartojamo vaisto dozę ir (arba) intervalą tarp dozių vartojimo. Gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pasitaikančios dozavimo klaidos gali lemti nepageidaujamo

poveikio pasireiškimą bei nepalankią gydymo baigtį (ypač jei siauras vaisto terapinis indeksas) [3]. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ypač svarbu tinkamai ją įvertinti, kad būtų galima koreguoti dozavimą, remiantis vaisto skyrimo rekomendacijomis.

Darbo tikslas – pristatyti inkstų funkcijos vertinimo metodus vaistų dozei parinkti, atsižvelgiant į inkstų funkciją, apžvelgti jų privalumus, trūkumus ir prieštaravimus bei pateikti geriamųjų antikoagulantų dozavimo esant inkstų funkcijos sutrikimams rekomendacijas (kaip reprezentatyvų pavyzdį).

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros paieška atlikta nacionalinėje Lietuvos akademinėje elektroninėje bibliotekoje eLABa ir duomenų bazėje PubMed. Į sisteminę apžvalgą įtraukti 24 straipsniai, kuriuose analizuojama aptariama tema.

Tyrimo rezultatai

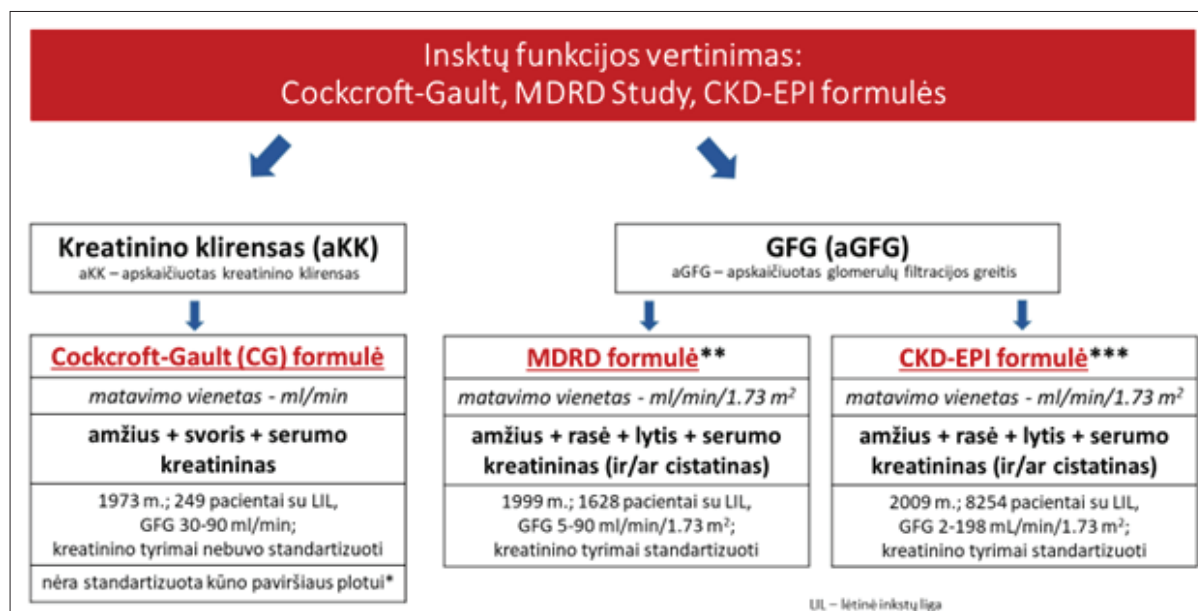
Inkstų funkcijos vertinimas. Klinikinėje praktikoje inkstų funkcija dažniausiai vertinama netiesiogiai: apskaičiuojamas kreatinino klirensas (aKK) ar glomerulų filtracijos greitis (aGFG). Kreatinino klirensas (KK) yra kraujo plazmos tūris, iš kurio pašalinamas kreatininas per laiko vienetą. Kreatininas susidaro vykstant kreatino metabolizmui griaučių raumenyse bei iš mėsos, suvartotos maistui. Į kraują kreatininas išsiskiria pastoviu greičiu ir jo koncentracija plazmoje būna pakankamai stabili. Kreatininas filtruojamas glomeruluose (apie 85 proc.), kita dalis (apie 15 proc.) sekretuojama nefrono proksimaliniuose kanalėliuose. Inkstuose kreatininas nėra reabsorbuojamas ir metabolizuojamas. Dėl šių priežasčių kreatinino koncentracija naudojama inkstų funkcijai įvertinti. KK galima apskaičiuoti ir tiesiogiai, surenkant paros šlapimą ir jame nustatant kreatinino kiekį, tačiau tai labai nepatogu (ypač ambulatorinėmis sąlygomis), be to, galimi įvairūs netikslumai renkant paros šlapimą, kurie gali iškreipti rezultatus. Dėl šių priežasčių KK apskaičiuoti paprastai naudojama Cockroft–Gault (CG) formulė (1 pav.) [4]. Taikant šią formulę, inkstų funkcija vertinama atsižvelgiant ne tik į kreatinino koncentraciją serume, bet ir

į veiksnius, lemiančius raumenų masę, tokius kaip amžius, kūno svoris, lytis. Svarbu atkreipti dėmesį, kad CG matavimo vienetas yra ml/min. Glomerulų filtracijos greitis (GFG) yra suminis visų funkcionuojančių nefronų filtracijos greitis, kurio tiesiogiai įvertinti nėra galimybės. Tiksliausiai GFG galima nustatyti naudojant egzogeninius idealius filtracinius žymenis, tokius kaip inulinas, jotalamatas ar joheksolis, kurie yra visiškai filtruojami glomeruluose (nėra sekretuojami ir reabsorbuojami), tačiau toks GFG įvertinimas yra gana sudėtingas ir klinikinėje praktikoje nedažnai taikomas [5]. Tradiciškai GFG apskaičiuoti naudojami endogeniniai filtraciniai žymenys, tokie kaip kreatininas [6]. Dažniausiai GFG apskaičiuoti naudojamos MDRD (angl. modification of diet in renal disease), paprastoji ar sudėtingoji, ir CKD-EPI (angl. chronic kidney disease epidemiology collaboration) formulės (1 pav.). Inkstų funkcija yra proporcinga inkstų dydžiui, kuris proporcingas kūno paviršiaus plotui. Vidutinis jauno suaugusio žmogaus kūno paviršiaus plotas yra 1,73 m², GFG skaičiuojamas 1,73 m². Naudojant šias formules, atsižvelgiama į amžių, rasę, lytį ir jų matavimo vienetas yra ml/min/1,73 m² [7,8]. Klinikinėje praktikoje aGFG dažniausiai naudojamas lėtinės inkstų ligos (LIL) progresavimui įvertinti [9].

Šios formulės tinkamos naudoti tik tada, kai inkstų

funkcija stabili ir kreatinino koncentracija kraujo serume nekinta (ji gali būti nestabili, pvz., dėl greitai kintančios inkstų funkcijos dauginio organų disfunkcijos sindromo metu, reikšmingų organizmo skysčių balanso pokyčių ir t.t.) [9]. Inkstų funkcijai vertinti naudojama kreatinino koncentracija kraujo serume, todėl apskaičiuotam rodmeniui didelę įtaką daro veiksniai, keičiantys kreatinino kiekį. Pavyzdžiui, labai svarbus veiksnys yra kreatinino sekrecijos kanalėliuose sumažėjimas ar padidėjimas (glomerulų filtracijos greičiui mažėjant, santykinė nefrono proksimaliniuose kanalėliuose sekretuojamo kreatinino dalis didėja). Svarbūs yra ir su kreatinino koncentracijos kraujo serume nustatymu susiję netikslumai (nustatymo metodas, standartizacija, paklaidos). Būtina įvertinti ir būklės, kurių metu padidėja (pvz., esant rabdiomiolizei, didelei raumenų masei, vartojant didelį kiekį baltymų su maistu ar kreatino papildus) ar sumažėja (pvz., esant raumenų atrofijai) kreatinino susidarymas organizme, nes tokiais atvejais gali būti klaidingai diagnozuojamas arba nediagnozuojamas inkstų funkcijos nepakankamumas [9,10]. Kreatinino koncentracijos kraujo serume rodmeniui įtakos gali turėti daug endogeninių ir egzogeninių medžiagų (1 lentelė) [9].

Inkstų funkcijos vertinimo paklaidą gali lemti ne tik kreatinino koncentracijos pokyčiai kraujo serume bei jos



1 pav. Formulės, dažniausiai naudojamos inkstų funkcijai įvertinti

* Nebuvo standartizuoti kuriant formulę naudoti kreatinino kiekio rodmenys ir gauta duomenų, kad kreatinino koncentraciją nustačius šiuo metu taikomais metodais, gautas rezultatas bus 10-20 % mažesnis, nei buvo gautas kuriant formulę; ** Mažiau tikslu, kai GFG > 60 ml/min/1,73 m²; *** Labiau tikslu, kai GFG > 60 ml/min/1,73 m².

Šaltiniai: Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41; Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-254.

1 lentelė. Kai kurių endogeninių ir egzogeninių medžiagų įtaka nustatomam kreatinino koncentracijos kraujo serume rodmeniui
Šaltinis: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013; 3: 1–150.*

Medžiagos, didinančios kreatinino kiekį kraujyje	Medžiagos, mažinančios kreatinino kiekį kraujyje
Fenofibratas (didina kreatinino koncentraciją)	Dopaminas (dėl laboratorinės sąveikos)
Cefazolinas (dėl laboratorinės sąveikos)	Dobutaminas (dėl laboratorinės sąveikos)
Lidokainas (dėl laboratorinės sąveikos)	Furozemidas (dėl laboratorinės sąveikos)
Ranitidinas (dėl sekrecijos kanalėliuose slopinimo)	Bilirubinas (dėl laboratorinės sąveikos)
Trimetoprimas (slopiną sekreciją kanalėliuose)	
Aspirinas, acetoaminofenas, metamizolas (dėl laboratorinės sąveikos, jei naudojamas Jaffe metodas)	
Gliukozė (dėl laboratorinės sąveikos)	

nustatymo tikslumas, tačiau ir kiti su pacientu susiję veiksniai. Pastebėta, kad visos šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojamos formulės inkstų funkcijai vertinti nepritaikytos specifinėms pacientų grupėms, pvz., senyviems ar nutukusiems žmonėms. Senyviems žmonėms kreatinino koncentracija paremtas inkstų funkcijos įvertinimas būna netikslus. Pvz., jei naudojama CKD-EPI ar MDRD formulė, aGFG būna didesnis, nei realus, todėl senyviems žmonėms siūloma naudoti alternatyvius žymenis, pvz., cistatiną C. Iš šiuo metu naudojamų formulių inkstų funkcijai įvertinti, senyviems

žmonėms tiksliausi rezultatai gaunami naudojant CKD-EPI formulę [11]. GFG didėja, didėjant kūno dydžiui, tačiau toks didėjimas proporcingas ne absoliučiam kūno svoriui, o kūno svoriui, atmetus riebalinį sluoksnį (angl. lean body weight, LBW) ir kūno paviršiaus plotą. Apskaičiuojant KK pagal CG formulę ir naudojant absoliutų kūno svorį, rezultatas tampa netikslus, tad rekomenduojama naudoti LBW. Naudojant GFG formules, nutukusiems žmonėms gaunamas per didelis GFG, nes neįvertinamas kūno paviršiaus ploto padidėjimas, todėl tikslesni rodmenys gaunami pritaikius indeksaciją pagal kūno paviršiaus plotą [12].

Vaistų dozavimo principai, esant inkstų funkcijos sutrikimui. Sutrikus inkstų funkcijai, pailgėja vaistų ar jų metabolitų, kurie daugiausia išskiriami per inkstus, pusinės eliminacijos laikas. Laikoma, kad jei per inkstus išsiskiria $\geq 30\%$ nepakitusio vaisto arba veiksmingų ar toksinių poveikį sukeliančių vaisto metabolitų, gali pasireikšti kliniškai reikšmingas kaupimasis, nors vienkartinės vaisto dozės nėra pavojingos [13]. Dozavimą būtina koreguoti, jei vartojamos kartotinės vaisto dozės. Esant inkstų funkcijos sutrikimui, galimi du vaisto dozės modifikavimo būdai: įprastiniais intervalais vartojama mažesnė dozė arba ilgesniais intervalais vartojama įprastinė dozė [14]. Kartais taikomas kombinuotasis metodas, t. y. ilgesniais intervalais vartojama sumažinta vaisto dozė. Jeigu reikia palaikyti vaisto koncentraciją serume tarp dozių vartojimo, įprastiniais intervalais vartojama sumažinta dozė, o jei būtina pasiekti tam tikrą didžiausią vaisto koncentraciją serume - vartojama įprastinė dozė ilgesniais intervalais [15]. Taikant pastarąją schemą, didžiausia ir mažiausia vaisto koncentracija serume būna panaši į nustatomą pacientams, kurių inkstų funkcija normali [16].

Kokią formulę naudoti inkstų funkcijai įvertinti, dozuojant vaistus? 1998 m. Amerikos maisto ir vaistų administracija (FDA) CG formulę patvirtino kaip standartinę inkstų funkcijai įvertinti dozuojant vaistus ir iki 2008 m. rekomendavo naudoti tik šią formulę. Nors yra priimta, kad MDRD ir CKD-EPI formulės gali būti naudojamos apskaičiuoti vaistų dozes esant inkstų funkcijos sutrikimui, CG išlieka tiek FDA, tiek ir Europos vaistų agentūros (EMA) rekomendacijose iki šių dienų [17,18].

Daugelis tarptautinių organizacijų savo rekomendacijose nurodo, kad daugumai pacientų skirtingais metodais įvertinta inkstų funkcija klinikinėje praktikoje (pvz., naudojant CG, MDRD ar CKD-EPI formulę)

Inkstų funkcijos vertinimo metodo pasirinkimas, dozuojant vaistus					
X vaisto negalima vartoti, kai GFG < 65 ml/min					
Apskaičiuotas kreatinino klirensas (aKK)			Apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG)		
Kreatininas serume	100 $\mu\text{mol/l}$		Kreatininas serume	100 $\mu\text{mol/l}$	
Amžius	65		Amžius	65	
Svoris	60 kg		Rasė	Visos kitos rasės	
Lytis	Vyras		Lytis	Vyras	
Cockcroft-Gault	55,25 ml/min.		MDRD	65 ml/min./1,73 m ²	64 ml/min.
			CKD-EPI	68 ml/min./1,73 m ²	67 ml/min.
Tiesioginiam aGFG ir aKK rodiklių palyginimui, GFG rodmuo pritaikomas konkrečiam pacientui, rodmenį išreiškiant ml/min (atmetamas kūno paviršiaus plotas). Kūno svoris (60 kg) + ūgis (170 cm)					

2 pav. Simuliacinis inkstų funkcijos įvertinimo pavyzdys

nelema vaistų dozavimo skirtumų. Dozuojant vaistus, galima apskaičiuoti tiek KK (išreikštas ml/min), tiek GFG (išreikštas ml/min/1,73 m²) rodmenį. Rekomendacijose taip pat nurodoma, jei paciento kūno svoris yra labai didelis arba labai mažas, o apskaičiuojamas GFG, rodmenį reikia adaptuoti atmetant kūno paviršiaus plotą, kad jis būtų išreikštas ml/min. Jei skiriami siauro terapinio indėkso vaistai (t.y. kai net nedidelis perdozavimas gali lemti toksinį poveikį), inkstų funkciją reikia vertinti naudojant egzogeninius filtracijos žymenis, nes kreatininu paremtas inkstų funkcijos įvertinimas gali būti netikslus [21,22]. Kyla klausimas, ar tikrai klinikinėje praktikoje nėra skirtumo, kuri formulė bus pasirinkta inkstų funkcijai įvertinti, dozuojant vaistus? Įrodyta, kad skirtingais metodais įvertintos inkstų funkcijos rodmenys gali būti labai skirtingi [19,20]. Atliktas tyrimas parodė, kad formulės pasirinkimas turėjo įtakos vyresnių kaip 65 metų pacientų analgetikų dozės koregavimui. Iš 790 hipotetinių pacientų 59,3 proc. buvo priskirti 3-5 lėtinės inkstų ligos stadijai pagal CG formulę, kai taikant MDRD ir CKD-EPI, šiai stadijai priskirta 27,1 ir 33,1 proc. pacientų. Didžiausia gabapentino 1800 mg dozė, atsižvelgiant į inkstų funkciją pagal vaisto skyrimo rekomendacijos, galėjo būti skiriama 7 pacientams pasirinkus CG formulę, 41 pacientui – MDRD formulę, 15 pacientų – CKD-EPI formulę. Tyrėjai pastebėjo, kad formulės pasirinkimas apskaičiuojant inkstų funkciją daro reikšmingą įtaką gabapentino dozavimui [23]. Simuliacinis pavyzdys, kaip hipotetiniam pacientui panaudojus

skirtingas inkstų funkcijos įvertinimo formules gaunamas skirtingas rodmuo, lemiantis, ar X vaistas bus skirtas gydymui pagal rekomendacijas, pateikiamas 2 paveiksle. Tarkime, remiantis X vaisto charakteristikų santrauka, jo negalima skirti, kai aGFG yra mažiau kaip 65 ml/min. Pasirinkus CG formulę ir apskaičiuojant KK, gaunamas rodmuo yra 55,25 ml/min. Apskaičiuojant GFG ir renkant MDRD ar CKD-EPI, gaunami rodmenys yra 65 ml/min/1,73 m² ir 68 ml/min/1,73 m². X vaisto charakteristikų santraukoje nurodytas matavimo vienetas ml/min. Remiantis rekomendacijomis, norint palyginti aGFG su aKK, reikia atmesti kūno paviršiaus plotą ir perskaičiuoti aGFG į ml/min. Atmetus kūno paviršiaus plotą, pagal MDRD aGFG yra 64 ml/min, pagal CKD-EPI – 67 ml/min. Reikia spręsti, kurią formulę (leidžiančią ar ribojančią X vaisto skyrimą) pasirinkti hipotetinio paciento inkstų funkcijai vertinti. Įvairiuose šaltiniuose pateikiama informacija apie vaistų dozavimą sutrikus inkstų funkcijai ir rekomendacijos, kokią formulę pasirinkti apskaičiuojant inkstų funkciją konkrečiam vaistui, gali skirtis. Tyrimas, kurio autoriai palygino JAV naujai užregistruotų 44 vaistų dozavimo informaciją jų charakteristikų santraukose ir įvairiuose vaistų žinyuose, parodė skirtumus ir neatitikimus. Tyrėjų nuomone, pagrindinis šaltinis, kuriuo galima vadovautis, yra vaistų charakteristikų santrauka, nors kai kuriose iš jų trūko aiškios informacijos, kaip dozuoti ir kokią formulę naudoti, esant inkstų funkcijos sutrikimui [24]. Vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose dažnai

2 lentelė. Geriamųjų antikoagulantų dozavimo rekomendacijos, sutrikus inkstų funkcijai

Vaistas	Dozavimas	Apskaičiavimo formulė	Taikomas metodas: aKK (ml/min) ar aGFG (ml/min/1,73 m ²)
Varfarinas	Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, varfarino dozę gali tekti mažinti arba didinti (priklausomai nuo kitų paciento ligų)	Duomenų nepateikta	Duomenų nepateikta
Edoksabanas	Esant lengvam inkstų funkcijos sutrikimui (KK > 50-80 ml/min), rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą; Esant vidutinio sunkumo arba sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui (KK 15-50 ml/min), rekomenduojama 30 mg edoksabano kartą per parą; Galutinėje inkstų ligos stadijoje (KK < 15 ml/min) arba dializuojamiems edoksabano vartoti nerekomenduojama	CG	KK (ml/min)
Dabigatranas	Esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui (KK < 30 ml/min), dabigatranu gydyti draudžiamas; Esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui (KK 30–50 ml/min), gydyti atsargiai	CG	KK (ml/min)
Rivaroksabanas	Esant sunkiam inkstų funkcijos nepakankamumui (KK 15–29 ml/min) skiriamas atsargiai. Nerekomenduojamas pacientams, kurių KK <15 ml/min	Duomenų nepateikta	KK (ml/min)
Apiksabanas	Pacientams, kurių KK yra < 15 ml/min ar dializuojamiems, gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties nėra, todėl jiems apiksabano vartoti nerekomenduojama	Duomenų nepateikta	KK (ml/min)

nurodyta, kaip dozuoti, esant inkstų funkcijos sutrikimui. Daugumai šiuo metu užregistruotų vaistų rekomendacijos pateikiamos remiantis aKK, nes registraciniuose šių vaistų tyrimuose naudota CG formulė. Svarbu atkreipti dėmesį, kokia formulė, koks metodas ir matavimo vienetas yra nurodyti vaistų charakteristikų santraukoje: KK (ml/min) ar GFG (ml/min/1,73 m²). Jei formulė ir metodas nėra nurodyti, tuomet inkstų funkcijos skaičiavimo metodą verta rinktis atsižvelgiant į matavimo vieneta: jei yra ml/min – aKK, jei ml/min/1,73 m² - aGFG.

Geriamųjų antikoagulantų dozavimo rekomendacijos, esant inkstų funkcijos sutrikimui. Jei vaisto dozė netinkamai pritaikyta atsižvelgiant į inkstų funkciją, kai ji svarbi vaisto farmakokinetikai, dozė gali būti per maža (nepakankamo veiksmingumo) arba per didelė (padidės nepageidaujamo poveikio rizika). Tai ypač svarbu vartojant antikoagulantus, nes netinkama dozė gali sukelti tiek trombozės, tiek kraujavimo riziką ir pasekmės pacientui gali būti kritinės. 2 lentelėje nurodytos geriamųjų antikoagulantų charakteristikų santraukoje pateikiamos rekomendacijos ir pastabos dėl inkstų funkcijos vertinimo metodo. Remiantis varfarino charakteristikos rekomendacijomis, dozę sutrikus inkstų funkcijai gali tekti koreguoti, tačiau kaip dozuoti, kokią taikyti formulę ar metodą, nenurodyta. Edoksabano ir dabigatrano charakteristikų santraukose tiek formulė, tiek metodas su matavimo vienetais yra nurodyti – CG, KK (ml/min). Rivaroksabano ir apiksabano charakteristikų santraukose nurodytas tik metodas su matavimo vienetais – KK (ml/min), todėl tokiu atveju taip pat reikėtų rinktis CG formulę, kaip ir dozuojant edoksabaną ir dabigatraną, sutrikus inkstų funkcijai.

Išvados

Idealaus inkstų funkcijos įvertinimo metodo nėra. Skirtingomis formulėmis įvertinta paciento inkstų funkcija gali reikšmingai skirtis. Pageidautina, kad tas pats inkstų funkcijos vertinimo metodas būtų taikomas visose klinikinėse srityse (gydant inkstų ligas, vystant vaistus ir juos dozuojant). Šiuo metu užregistruotų vaistų dozavimo rekomendacijos vis dar grindžiamos aKK, todėl klinicistai, siekdami užtikrinti tinkamą dozavimą, turi būti budrūs, vertindami inkstų funkciją, nes skirtingais metodais įvertinta inkstų funkcija gali lemti dozavimo skirtumus. Skiriant bet kokią vaistą, reikia peržiūrėti preparato charakteristikų santrauką, įvertinti dozavimo rekomendacijas esant inkstų funkcijos sutrikimui, bei inkstų funkcijos vertinimo metodą, atkreipiant dėmesį į matavimo vienetus ir formulę, jei nurodyta. Visada būtina atsižvelgti į klinikinę paciento būklę, nepasikliaujant formulėmis.

Literatūra

1. Millsop A. Drug dosing in patients with renal impairment and during renal replacement therapy. In: Ashley C, Morlidge C, editors. Introduction to renal therapeutics. Pharmaceutical Press 2008:127-137.
2. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Onder G, Antonelli Incalzi R; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA): association between glomerular filtration rate and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: the role of the estimating equation. *Drugs Aging* 2011;28:379-390. <https://doi.org/10.2165/11588280-000000000-00000>
3. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2007;75(10):1487-96.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41. <https://doi.org/10.1159/000180580>
5. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(11):2305-2313. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009020171>
6. Samra M, Abcar AC. False estimates of elevated creatinine. *Perm J* 2012;16(2):51-52. <https://doi.org/10.7812/TPP/11-121>
7. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-254. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004>
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
9. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
10. Prabhat KN, Abhilash C. Positive and negative false estimates of serum creatinine. *Interv Cardiol* 2017; 9(4):163-167.
11. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307(18):1941-1951. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.3954>
12. Pai MP. Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17(5):e53-62. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.05.010>
13. Sexton J. Drug use and dosing in the renally impaired adult. *Pharmaceutical Journal* 2003;271:744-746.
14. Ashley C, Currie A, editors. *Renal drug handbook*. 4th ed. 2014. London, Radcliffe Publishing 2014:1016.
15. Churchwell MD, Mueller BA. Selected pharmacokinetic

- issues in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif* 2007;25(1):133-38.
<https://doi.org/10.1159/000096412>
16. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease - a clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2011;80(11):1122-37.
<https://doi.org/10.1038/ki.2011.322>
17. Hart LA, Anderson GD. Methods of estimating kidney function for drug dosing in special populations. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(8):943-976.
<https://doi.org/10.1007/s40262-018-0628-7>
18. Prescribing in renal impairment. British National Formulary. Joint Formulary Committee. BMJ Group Pharmaceutical Press 2015.
19. Kuzminskis V, Skarupskiene I, Bumblyte IA, Kardauskaite Z, Uogintaite J. Comparison of methods for evaluating renal function (Data of Kaunas university of medicine hospital in 2006). *Medicina (Kaunas)* 2007; 43 Suppl 1:46-51.
20. Fernandez-Prado R, Castillo-Rodriguez E, Velez-Arribas FJ, et al. Creatinine clearance is not equal to glomerular filtration rate and cockcroft-gault equation is not equal to CKD-EPI collaboration equation. *Am J Med* 2016;129(12):1259-1263.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.019>
21. <https://www.kidney.org/content/frequently-asked-questions-about-gfr-estimates>
22. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-education-outreach/ckd-drug-dosing-providers>
23. Holdin MB, Petersen KK, Palm H, et al. Creatinine-based renal function estimates and dosage of postoperative pain management for elderly acute hip fracture patients. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018;11(3):88.
<https://doi.org/10.3390/ph11030088>
24. Dowling TC, Matzke GR, Murphy JE, Burckart GJ. Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches. *Pharmacotherapy* 2010;30(8):776-86.
<https://doi.org/10.1592/phco.30.8.776>

EVALUATION OF RENAL FUNCTION FOR DOSING OF MEDICINES

A. Gintautas, T. Janušonis

Keywords: creatinine clearance, glomerular filtration rate, renal insufficiency, renal impairment, pharmacokinetics.

Summary

Renal function is particularly important in drug dosing. To avoid overdose or underdose (insufficient efficacy or adverse reactions, respectively), it is necessary to assess renal function as accurately as possible and to adjust the dose according to the recommendations presented in the summary of product characteristics. The aim of this article is to present methods of renal function assessing methods used for dosage selection based on renal function. This article reviews the methods of kidney function assessment, analyses their advantages and disadvantages and the factors influencing the results of kidney function estimation, based on the latest scientific literature data. The main principles of drug dosing in the case of renal impairment and possible contradictions are presented. It is concluded that there is no ideal method for assessing renal function, and for any medicinal product, the summary of product characteristics should be reviewed and not only the dosing recommendations for renal impairment but also the method for assessing renal function should be evaluated.

Correspondence to: armantasg@gmail.com

Gauta 2020-07-01