UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra sociální a klinické farmacie

Diplomová práce

ADHERENCE K LÉČBĚ U PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI LEDVIN

ADHERENCE TO TREATMENT IN PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Vedoucí katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.
Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.
Konzultant: PharmDr. Kateřina Ládová, Ph.D.

2017

Barbora Vaňková

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. 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 Barbora Vaňková

Dne…… Podpis……

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucímu diplomové práce PharmDr. Josefu Malému, Ph.D. za cenné rady, zájem a trpělivost. Zároveň děkuji PharmDr. Kateřině Ládové, Ph.D., prof. MUDr. Sylvii Dusilové Sulkové, DrSc., MBA, MUDr. Pavlovi Navrátilovi, CSc., Zuzaně Sirčekové a celému transplantačnímu týmu v Hradci Králové za pomoc s realizováním tohoto projektu. V neposlední řadě jsem vděčná své rodině a partnerovi za jejich podporu.

Obsah

Seznam zkratek 6
Abstrakt 7
Abstract 8
1 Úvod a cíl práce 9
2 Teoretická část 10
2.1 Metodika rešerše 10
2.2 Adherence v teorii a praxi 10
2.2.1 Bezpečnost farmakoterapie 10
2.2.2 Lékové problémy 11
2.2.3 Adherence k léčbě 12
2.3 Adherence u pacientů po transplantaci ledviny 15
2.3.1 Užívání imunosupresiv 15
2.3.2 Dodržování stravovacích návyků 25
2.3.3 Realizování změn v životním stylu 26
2.4 Srovnání studií zabývajících se adherencí transplantovaných pacientů ve světě a v České republice 27
3 Praktická část 32
3.1 Metodika 32
3.1.1 Uspořádání studie a sledovaná populace 32
3.1.2 Forma sběru dat 32
3.1.3 Hodnocení 34
3.2 Výsledky 34
3.2.1 Základní charakteristiky 35
3.2.2 Socio-demografické charakteristiky 35
3.2.3 Přehled onemocnění uvedených v osobní anamnéze 36
3.2.4 Transplantace ledviny 38
3.2.5 Renální funkce 39
3.2.6 Základní přehled farmakoterapie 39
3.2.7 Léková anamnéza pacientů 40
3.2.8 Imunosupresivní režimy a užívání imunosupresiv 42
3.2.9 Adherence k imunosupresivům 48
3.2.10 Subjektivní nežádoucí účinky imunosupresiv 53
3.2.11 Sebehodnocení zdravotního stavu 53
3.3 Analýza lékových problémů u vybraného pacienta 54

4 Diskuze 59
4.1 Výhled do budoucna 64
5 Závěr 65
6 Prezentace výsledků 66
7 Seznam tabulek 67
8 Seznam grafů 68
9 Použitá literatura 69

Seznam zkratek

ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv
AZA	Azathioprin
BAASIS	Basel Assessment of Adherence with Immunosuppressive Medication Scales
BMQ-CZ	Česká verze dotazníku Beliefs about Medicines Questionnaire
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CyA	Cyklosporin
ČR	Česká republika
DRP	Lékový problém
DS	Doplněk stravy
EVE	Everolimus
FaF UK	Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy
FNHK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
FT	Farmakoterapie
GFR	Glomerulární filtrace
IS	Imunosupresivum
KDIGO	Kidney Disease, Improving Global Outcomes
KS	Kortikosteroidy
KVCH	Kardiovaskulární choroby
LČ	Léčivo
LI	Léková interakce
LP	Léčivý přípravek
MA	Mykofenolová kyselina
MARS-CZ	Česká verze dotazníku Medication Adherence Report Scale
MeSH	Medical Subject Heading Terms
MM	Mykofenolát mofetil
N	Denominátor (100 %)
Non-A	Non-adherence
NÚL	Nežádoucí účinek léčiva
OTC	Over the counter, volně prodejné léčivo
PRE	Prednison
SIR	Sirolimus
SPC	Souhrn údajů o přípravku
TAC	Takrolimus
TDM	Therapeutic Drug Monitoring, Monitorování lékových hladin
TxL	Transplantace ledviny
WHO	World Health Organization, Světová zdravotnická organizace
ZP	Zdravotní péče

Abstrakt

Adherence k léčbě u pacientů po transplantaci ledvin

Autor: Barbora Vaňková

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Kateřina Ládová, Ph.D.

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

Úvod a cíl: Transplantace ledvin (TxL) představuje nejvhodnější metodu léčby chronického selhání ledvin. I když se dnes jedná o rutinní klinickou metodu, nelze podcenit riziko rejekce štěpu. Pacienti jsou proto indikováni k dlouhodobé imunosupresivní léčbě (IS) s akcentem na striktní adherenci k léčbě (MA). Cílem této studie bylo zjištění míry adherence u sledované populace transplantovaných pacientů, analýza lékových problémů spojených s imunosupresivní terapií se zaměřením na non-adherenci k léčbě a analýza postojů pacientů k self-managementu.

Metodika: Tato prospektivní průřezová studie probíhala během jednoho roku od března 2016 do března 2017 na Hemodialyzačním středisku ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. K účasti ve studii byli při své plánované návštěvě transplantační poradny oslovováni pacienti ve věku ≥ 18 let a alespoň 3 týdny po TxL. S každým pacientem provedl vyškolený farmaceut strukturovaný rozhovor, během kterého byl k subjektivnímu měření MA použit mezinárodní dotazník validovaný na české prostředí *Medication Adherence Report Scale* (MARS-CZ). Následně byly pacientům kladeny otázky týkající se životního stylu, sebeposouzení zdravotního stavu, samoléčení a návyků při užívání konkrétních IS. Souběžně probíhal sběr dat ze zdravotnické dokumentace a revize FT stran hodnocení DRP. Data byla zpracována pomocí deskriptivní statistiky.

Výsledky: Studie se zúčastnilo 211 pacientů v průměrném věku 55,8 ± 12,41 let. Pacienti byli 7,4 ± 5,75 let po TxL a užívali v průměru 11,3 ± 2,96 léčiv. Průměrné skóre MARS-CZ bylo 24,7 ± 0,74 (MIN 16; MAX 25). Hodnota < 23 bodů značící nízkou adherenci byla zaznamenána u 6 pacientů. Co se týká samotného užití IS, takrolimus užívalo pravidelně nalačno 44 (35,2 %) pacientů a prednison po snídani 160 (79,6 %) pacientů. Doporučené stravovací návyky dodržovalo 174 (82,5 %) pacientů. Z celkového počtu 211 pacientů se jich 153 (72,5 %) chránilo před slunečním zářením a 172 (81,5 %) provádělo pravidelný self-monitoring krevního tlaku. Celkem 24 (11,4 %) přiznalo kouření cigaret.

Závěr: Byli nalezeni pacienti s nedostatečnou adherencí k IS. Zároveň byly zjištěny nedostatky v základních oblastech self-managementu, z nichž nejrizikovější se zdá být neadekvátní fotoprotekce. Znalost užívání takrolimu a prednisonu nebyla u všech pacientů dostačující. Intervence na více úrovních zahrnujících mimo jiné edukaci a psychosociální podporu by měly být implementovány do běžné péče o transplantované pacienty. Dle našich zjištění by mohlo být prospěšné zapojit do týmu farmaceuta, který by mohl motivovat pacienty ke správnému užívání IS a zároveň minimalizovat jejich obavy z léčby.

Klíčová slova: léková adherence, transplantace ledvin, intervence farmaceuta.

Abstract

Adherence to Treatment in Patients after Kidney Transplantation

Author: Barbora Vaňková

Tutor: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Consultant: PharmDr. Kateřina Ládová, Ph.D.

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

Introduction and aims: Kidney transplantation (KT) is the best treatment option for patients with end-stage renal disease. However, despite its numerous benefits it requires a lifelong medical regimen of immunosuppressive treatment (IS) with a special emphasis on a strict medication adherence (MA). The objective of our study was to analyse MA in KT outpatients. We also intended to analyse non-adherence as one of the drug-related problems. Furthemore, we focused on analysis of the main self-management tasks.

Methods: The prospective cross-sectional study was undertaken in one year period from March 2016 to March 2017 at the Haemodialysis Centre in the Teaching Hospital Hradec Králové. Patients ≥ 18 years old and at least 3 weeks after KT were addressed within their regularly scheduled visit to the nephrologist. Structured interview was performed by pharmacist to determine patients' self-reported MA to IS using validated Czech version of Medication Adherence Report Scale (MARS-CZ). In addition, patients were interviewed about other self-management issues including recommended dietary habits, approach to sun protection, blood pressure self-monitoring or smoking. Simultaneously, medication records were reviewed. Data analysis was performed by means of descriptive statistics.

Results:: A total of 211 patients with the mean age of 55.8 ± 12.41 years completed the interview. Patients were 7.4 ± 5.75 years after KT and used in average 11.3 ± 2.96 drugs. The mean score of MARS-CZ was 24.7 ± 0.74 (MIN 16; MAX 25). Using the cutpoint of < 23, signs of non-adherence to IS were observed in 6 patients. In terms of medication taking, Tacrolimus on empty stomach was taken by 44 (35.2%) patients and Prednisone after the breakfast by 160 (79.6%) patients. A number of 174 (82.5%) patients followed their dietary recommendations. Out of 211, 153 (72.5%) patients used some kind of sun protection, 172 (81.5%) measured blood pressure at home and 24 (11.4%) were regular smokers.

Conclusions: We detected few cases of possible non-adherence. However, lower acceptance of other self-management tasks may also cause serious problems. Knowledge about the medication-taking behaviour was insufficient, especially in Tacrolimus and Prednisone. Level of a sun protection was unsatisfactory. Interventions on multiple levels including education and psychosocial support should be implemented to daily routine to minimize the risks of therapy failure. In our opinion, the engagement of the pharmacist could enhance patients' knowledge about the treatment. They could also motivate them and reduce their concerns.

Key words: medication adherence, kidney transplantation, intervention of a pharmacist.

1 Úvod a cíl práce

První Transplantace ledvin (TxL) se v České republice (ČR) uskutečnila na Urologické klinice ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (FNHK) v roce 1961[1], tento zákrok však nebyl úspěšný a pacientka zemřela. Úspěšná TxL, po níž pacient s novou ledvinou žil další tři roky, pak v Institutu klinické a experimentální medicíny následovala v roce 1966. V současnosti jsou ledviny v ČR transplantovány v sedmi transplantačních centrech. Samotná TxL představuje celosvětově nejlepší metodu léčby terminálního selhání funkce ledvin. Oproti dialyzačním metodám navrací pacienta do běžného života a snižuje náklady na jeho léčbu.

I když se dnes jedná o rutinní klinickou metodu, nelze podcenit riziko rejekce štěpu. Pacienti jsou proto indikováni k dlouhodobé léčbě imunosupresivy (IS) s akcentem na striktní adherenci k léčbě. Jednou z bariér je skutečnost, že imunosupresivní léčba není léčbou symptomatickou. Tato skutečnost, spolu s častou úpravou dávky IS a výskytem nežádoucích účinků (NÚL), může vést k nepravidelnému a nesprávnému užívání IS ze strany pacientů. Ta v tomto případě může vyústit až ve ztrátu transplantovaného orgánu.

Součástí základní zdravotní péče (ZP) by měla být podpora adherence k IS. K maximalizaci péče o transplantovaného pacienta je potřeba mezioborové spolupráce a intervencí na více úrovních (psychosociální podpora, finanční podpora aj.). Aktivní přístup pacienta k terapii může být podpořen adekvátní edukací a motivací ke změnám ve stravování a v životním stylu.

Cílem této studie bylo zjištění míry adherence u sledované populace transplantovaných pacientů, analýza lékových problémů spojených s imunosupresivní terapií se zaměřením na non-adherenci (non-A) k léčbě a analýza postojů pacientů k self-managementu.

2 Teoretická část

2.1 Metodika rešerše

Pro zpracování rešerše byla použita bibliografická databáze PubMed, odborné knihy publikované na dané téma v českém jazyce a internetový vyhledávač Google Scholar. Údaje o jednotlivých IS byly čerpány z jejich Souhrnu údajů o přípravku (SPC) dostupných ve faktografické databázi léků na webové stránce SÚKLu.

K vyhledávání v databázi PubMed byl použit tezaurus MeSH (*Medical Subject Heading Terms,* MeSH). Klíčová slova byla spojována pomocí logických operátorů AND a OR. Pro rešeršní část práce byl vyhledáván vždy alespoň jeden termín ze dvou a více níže uvedených skupin:

1. Medication adherence[MeSH Terms] OR Medication compliance[MeSH Terms], Medication nonadherence[MeSH Terms] OR Medication noncompliance[MeSH Terms],
2. Kidney transplantation[MeSH Terms] OR Renal transplantation[MeSH Terms],
3. Immunosuppression[MeSH Terms] OR immunosuppressants[MeSH Terms] OR agents, immunosuppressive[MeSH Terms].

Z odborných publikací byly použity tituly Transplantace ledviny v klinické praxi (Viklický O., Janoušek L., Baláž P. a kol., Grada 2008)[2] a Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii (Viklický O., Tesař V., Dusilová Sulková S. a kol., Grada 2010).[3]

Jednotlivá doporučení k IS byla čerpána ze Souboru doporučení KDIGO (*Kidney Disease, Improving Global Outcomes,* KDIGO), ve kterých je jedna sekce věnována péči o pacienty po TxL.[4]

České zdroje byly nalezeny pomocí vyhledávače Google Scholar.

2.2 Adherence v teorii a praxi

2.2.1 Bezpečnost farmakoterapie

Bezpečná a účinná farmakoterapie (FT) je základním předpokladem kvalitní ZP. Vzhledem ke zvyšujícím se nárokům na bezpečnost ZP dochází k neustálému zvyšování požadavků na léčiva (LČ) i na zdravotnický personál. Je nutné zohlednit všechny farmakologické vlastnosti léčivých přípravků (LP) včetně indikací, kontraindikací, NÚL i lékových interakcí (LI). I přes zavádění nových lékových forem a LČ s přesnějším mechanismem účinku, rizikovost FT zůstává celosvětovým problémem.[5]

K vyššímu výskytu lékových rizik přispívá i prodloužení života v důsledku zlepšení ZP. Vzrůstá procentuální zastoupení seniorů (18,1 % obyvatel ČR v roce 2015 oproti 13,9 % v roce 2002)[6] a s tím počet chronických a civilizačních onemocnění. Následkem je zvyšování počtu užívaných LČ. Spotřeba LČ v ČR narůstá od roku 2003 průměrně o 2,5 % ročně a náklady na ně o 5,7 % ročně.[7] Vzrůstá také počet LČ užívaných jedním pacientem. To zvyšuje riziko výskytu LI i NÚL.

Zásadním krokem ke zlepšení bezpečnosti systému ZP je uvědomění si pochybení, které tento systém má a použití účinných prostředků k jejich nápravě. Takzvaná kultura bezpečí ve FT zahrnuje organizaci procesů odhalování pochybení a možnosti se z nich poučit. V roce 1999 publikoval americký Institut of Medicine přelomový dokument ‚*To Err is human: Building a Safer Health System*', který změnil pohled na pochybení v medicínské praxi.[8] Chybovat může každý, od lékařů, farmaceutů, sester až k pacientům.[9] Pokud zdravotnický pracovník pochybí, neměl by se bát přiznat své selhání. Zároveň by za něj neměl být potrestán.[10] Moderním trendem ve zdravotnictví je snaha rozpoznat rizikové chování včas a zabránit jeho opětovanému výskytu. Jedním z nástrojů je hlášení pochybení přímo ze strany zdravotníků, tzv. *Medication Error Reporting System*. Dalším nástrojem je revize FT. Získaná data jsou používána při tvorbě doporučených standardů a algoritmů k vyhodnocování lékových rizik, pomáhají prosazovat změny v nejrizikovějších oblastech a implementují zásady bezpečného zacházení s LČ do legislativy.[11]

2.2.2 Lékové problémy

Lékový problém (DRP) může být chápán jako jakýkoliv problém spojený s FT. Užší náhled na DRP přináší definice dle Pharmaceutical Care Network Europe z roku 2009, která definuje DRP jako stav, kdy FT ovlivňuje nebo by potenciálně mohla ovlivnit dosažení požadovaných výsledků léčby.[12] Problémem je tedy nedostatečný efekt léčby i nežádoucí poléková reakce. Ty mohou být dány problémem s výběrem LČ, s dávkováním, s dostupností LČ a jeho užitím, projevem NÚL, LI nebo jiným. Pokud už dochází ke klinickým projevům, jedná se o problém manifestovaný (například kašel jako NÚL), naopak potenciální problém může vyústit v poškození léčených i bez předchozích příznaků (například riziko gastrointestinálních NÚL u geriatrických pacientů nadužívajících nesteroidní antiflogistika). Pro označení jevu jako DRP však není podstatné, zda došlo k poškození pacienta či nikoliv.[13]

Příčinou DRP může být nesprávný výběr LČ, lékové formy, dávkovacího schématu nebo délky léčby. Chybné užití LČ pacienta může být dáno nedostatečným poučením pacienta i jeho vlastní povahou. Dále sem řadíme pochybení zdravotníka (například při preskripci a dispenzaci). Neopomenutelnou součástí jsou DRP zapříčiněné pochybením nemocného, pod kterou spadá i non-adherence k léčbě (non-A).[14]

Zvýšená pozornost by také měla být věnována rizikovým faktorům DRP. Mimo polyfarmakoterapii (užívání čtyř a více LČ najednou) je zde zařazeno rizikové LČ (například s úzkým terapeutickým indexem), riziková osobní anamnéza, polymorbidita, vyšší věk, neúplné údaje o FT pacienta, ledvinná a jaterní nedostatečnost aj.[15] Následkem DRP může dojít k poškození zdraví pacientů, k hospitalizaci až k úmrtí. Zvyšují se také náklady na ZP.[16]

DRP vznikají při všech procesech ZP. V klinické praxi se vyskytují často, s vyšší incidencí v nemocniční sféře.[17] *Blix* (2004) ve své studii odhalil 1,9–2,3 DRP na jednoho pacienta v závislosti na typu nemocničním oddělení. Nejčastěji byly DRP zaznamenány u kličkových diuretik, antikoagulancií, antiagregancií, antihypertenziv ze skupiny ACE-inhibitorů, nesteroidních antiflogistik, penicilinových antibiotik a opioidů.[18] Vzhledem k povaze DRP lze však většině přecházet. Pouze malá část DRP je tzv. idiosynkratické povahy a nelze ji dopředu predikovat.[19] Je proto nezbytné DRP včas odhalovat a řešit je s důrazem na maximalizaci účinků při minimalizaci rizik užívané FT.

2.2.3 Adherence k léčbě

2.2.3.1 Terminologie

Chování jednotlivců ve vztahu k užívání LČ a dodržování zdravotníkem doporučených zásad popisuje hned několik termínů. I přes značnou pozornost, která je této problematice v posledních letech věnována, zůstává terminologie a přesné vymezení jednotlivých pojmů problémem.[20] V teorii i praxi jsou tyto termíny mnohdy zaměňovány nebo považovány za synonyma. Současně s tím i užití stejného pojmu není zárukou, že byla nastavena shodná kritéria k vyhodnocení výsledků. Porovnání jednotlivých studií mezi sebou a zobecnění jejich výstupů je tak velmi komplikované.[21]

Termín adherence vymezila v roce 2003 WHO jako rozsah, ve kterém chování jednotlivce vzhledem k užívání FT, dodržování pravidel individuálně vhodné diety a/nebo realizování změn v životním stylu koresponduje s odsouhlasenými doporučeními zdravotníka.[22] Dříve běžnější pojem compliance na druhou stranu vyjadřuje pouze šíři, ve kterém se pacientovo chování shoduje s předepsanou léčbou bez jeho aktivního zapojení.[23] Přelom ve vnímání pacienta jako klíčového hráče ve své vlastní léčbě vyvrcholilo zařazením termínu *„medication adherence“* mezi termíny MeSH v roce 2009.[24] V dnešní době je také tento pojem upřednostňován mnoha odborníky.[25]

Třetím termínem skloňovaným v kontextu užívání LČ je perzistence. Ta vyjadřuje kontinuitu léčebného procesu, tedy dobu trvání mezi zahájením a ukončením léčby.[26] Na rozdíl od předešlých dvou často zaměňovaných pojmů se perzistence nezabývá způsobem užívání LČ. Pacient perzistentní k terapii tak nemusí být nutně adherentní. Jako příklad můžeme uvést pacienta, který užil celé balení antibiotik ve stanoveném časovém rozmezí, avšak v jiné dávce či s jinými rozestupy mezi jednotlivými dávkami.[21] Opačně však platí, že s vysokou adherencí je také spojená vysoká míra compliance a perzistence. Jedná se tedy o pojem nadřazený oběma termínům.[27,28]

V roce 2007 vznikl projekt ABC zabývající se zjišťováním bariér v compliance, resp. adherenci léčeného. Na základě systematického přehledu publikovaných dat a konsensu s odborníky vypracovala tato skupina návrh na novou terminologii adherence v Evropě, který byl publikován v roce 2012.[26] Nová koncepce taxonomie se opírá o tři základní pilíře, které od sebe jednoznačně oddělují proces užívání LČ („*Adherence to medications“, „Management of adherence“*) a vědu zabývající se adherencí („*Adherence-related sciences“*).

První pilíř, adherence k LČ, zahrnuje tři složky – iniciaci terapie, implementaci a přerušení léčby. Implementace představuje míru shody mezi dohodnutým dávkovacím režimem a skutečně nastaveným režimem pacienta. Každá složka zahrnuje vlastní riziko non-A, jako je například pozdní zahájení léčby nebo její předčasné ukončení.

Druhým pilířem je management adherence. Zabývá se monitorováním míry adherence a podporou pacienta v dodržování nastaveného režimu. Jeho cílem je maximalizovat spolupráci pacienta
a minimalizovat risk poškození jeho zdraví.

Posledním pilířem jsou vědy související s adherencí. Tato část má za cíl propojit studium adherence napříč vědními obory, jako jsou bezesporu medicína a farmacie, ale také ošetřovatelství, sociologie, biostatistika a zdravotní ekonomie.

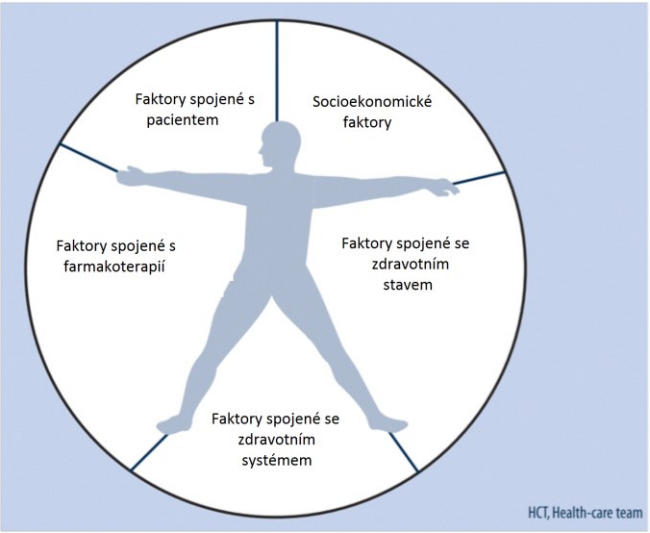
2.2.3.2 Non-adherence

Non-A naproti tomu představuje jeden z DRP. WHO uvádí, že její prevalence se v rozvinutých zemích pohybuje až okolo 50 %.[22] Takovéto chování vede k selhání terapie (není dosahováno cílů léčby, zároveň vzrůstá morbidita a mortalita) a ke zvyšování nákladů na ZP.[29] Pokud pacient své léky v lékárně vůbec nevyzvedne, mluvíme o primární non-A. Sekundární non-A naopak představuje situaci, kdy pacient své léky doma má, ale neužívá je nebo je užívá nesprávně.

Většina pacientů čas od času neúmyslně neužije svou léčbu podle nastaveného režimu. Většinou se jedná o neporozumění daným instrukcím nebo prosté zapomenutí. Nicméně, úmyslná non-A je závažný problém. Nižší adherenci vykazují pacienti léčeni dlouhodobě při asymptomatickém průběhu onemocnění, jako jsou například léčba antihypertenzivy nebo hypolipidemiky.

2.2.3.3 Faktory ovlivňující adherenci

Adherence je určována mnoha faktory. Míra, s jakou je jimi ovlivňována, se mění v závislosti na konkrétním pacientovi i na onemocnění, délce léčby a vztahu zdravotník-pacient. Užívání LČ se musí stát přirozenou součástí pacientova života, v případě kolize je non-A nevyhnutelná.[30] WHO se přesto pokusila tyto faktory kategorizovat. Vytvořila model pěti vzájemně propojených dimenzí, které sumarizují nejpravděpodobnější příčiny non-A: faktory spojené s pacientem, se socioekonomickými vlivy, s FT, se zdravotním stavem a se zdravotním systémem.[22] Hledání rizik non-A na každé z těchto úrovní je nezbytné, pokud chceme dosáhnout optimální adherence v komplexním měřítku. (Obrázek 1)



Obrázek 1: Pět dimenzí adherence, převzato a upraveno z Sabaté a kol.[22]

Navzdory výsledkům studií z posledních let, přetrvává v dnešní době tendence zaměřovat se na faktory spojené s pacientem jako na hlavní příčinu non-A. Důvodem je, že většinu těchto faktorů lze modifikovat. Názor na léčbu, znalost svého onemocnění i FT a motivace léčit se jsou ale

utvářeny z velké části okolím pacienta. Primární roli zde hrají poskytovatelé ZP a zdravotní systém. Mezi nejčastější příčiny non-A spojené s pacientem jsou řazeny zapomenutí, nízká motivace, neznalost a neporozumění, nedostatečné vnímání potřeby léčby i jejího efektu aj. Obavy z FT vychází obvykle ze strachu z NÚL, narušení životního stylu, dlouhodobých následků a vzniku závislosti.
Albaz (1997) [31] porovnával míru dopadu organizačních proměnných (čas strávený s pacientem, styl komunikace zdravotního pracovníka) a socio-demografických charakteristik (věk, pohlaví, vzdělání) na adherenci pacienta. Studie ukázala výrazně vyšší vliv organizačních charakteristik. Mezi socioekonomické faktory se signifikantním dopadem na míru adherence řadíme chudobu, nízké finanční a rodinné zázemí, nedostatečné vzdělání, nezaměstnanost, špatné životní podmínky aj. Věk pacienta výrazně ovlivňuje chování pacienta v průběhu jeho života, avšak objektivní riziko non-A je obtížné určit. Vyšší prevalence kognitivních poruch a komorbidit ve vyšším věku však zvyšuje riziko non-A. V případě faktorů spojených s FT se nejčastěji jedná o polyfarmakoterapii a složitý dávkovací režim.

Dalšími významnými determinantami jsou ty, které jsou spojené se zdravotním stavem pacienta. Vážnost onemocnění a z toho vyplývající neschopnost po psychické, fyzické i sociální stránce alteruje adherenci v závislosti na tom, jak ovlivňuje pacientovo vnímání nemoci a umožňuje mu dodržovat nastavený režim. Výrazné zlepšení zdravotního stavu pacienta může být paradoxně opět rizikovým faktorem non-A, protože může vést ke ztrátě motivace užívat LČ.[20] V kontextu faktorů spojených se zdravotním systémem je nejčastěji zmiňována nedostupnost ZP, nedostatečné kontinuální vzdělávání zdravotnických pracovníků, nedostatek času věnovaný pacientovi a absence zpětné vazby.

2.2.3.4 Metody hodnocení adherence

Možností, jak určit míru adherence, je celá řada. Doposud však nebyla nalezena optimální metoda, která by spolehlivě stanovila hodnotu adherence a zároveň nezatížila měření chybami. Každá snaha o zjištění, jak pacient užívá svou FT, sama o sobě modifikuje jeho chování.[32] WHO dělí metody hodnocení adherence na subjektivní, objektivní a biochemické.[22] Subjektivní metody jsou postavené na sebehodnocení postojů k léčbě pacientem nebo poskytovatelem ZP. Zahrnují strukturované rozhovory a dotazníková šetření. Jejich výhodou je finanční nenáročnost a jednoduchost. Nevýhodou je záměrné zkreslení výsledků (*bias*), kdy například respondent ze strachu odhalit své nedostatky úmyslně nadhodnotí své chování.[33]

Objektivní metody zahrnují počítání tablet a analýzu dat z databáze. Samotné počítání neužitých tablet je jednoduchou a levnou metodou. Nezískáme ale řadu důležitých informací (například dávkovací režim) a nemůžeme ani prokázat, že bylo dané LČ po vyndání z blistru skutečně užito. Výsledky z tohoto měření tak mohou být často nadhodnocené. V dnešní době je v některých zdravotních zařízeních možné použít elektronická monitorovací zařízení (*medication event monitoring system*, MEMS), která zaznamenávají čas a datum, kdy dojde k otevření obalu a lépe tím popisují skutečné dávkovací intervaly.[34] Jejich nedostatkem je vyšší cena a strach z monitorování.[35] Analýza dat z databáze lékařů o počtu předepsaných LP a z databáze lékáren o počtu vyzvednutých LP opět nepřináší důkaz o skutečném užití LČ. Získané informace jsou pouze z jednoho zdroje a nelze zaručit, že nemocný kvůli jednomu problému nenavštíví více odborníků najednou.

Biochemické metody představují monitorování hladin LČ (TDM) nebo jeho metabolitů v krvi. Jedná se o finančně náročnou metodu, která se běžně provádí jen u úzkého spektra LČ (například LČ s úzkým terapeutickým rozmezím). Poskytuje přesné informace o aktuální koncentraci LČ v krvi, neodráží však dlouhodobou adherenci.

Z výsledků meta-analýzy z roku 2009 porovnávající studie zaměřené na adherenci vyplývá, že subjektivní metody vykazují vyšší citlivost stanovení, ale menší přesnost než samotné měření objektivní.[36] Obě tyto metody by měly být kombinovány a v případech, kde je to možné, i s biochemickými měřeními.

Další možností je rozdělení metod měření adherence na přímé a nepřímé.[37] Přímé metody měří skutečné užití LČ pacientem. Řadíme sem TDM a monitorování biologických ukazatelů LČ v krvi. Nepřímé metody měří adherenci zprostředkovaně. Zahrnují neinvazivní metody jako počítání tablet, výpověď pacienta a analýzu dat z databází. Jedná se o metody levné, jednoduché a v praxi více používané.

2.3 Adherence u pacientů po transplantaci ledviny

Léčba terminálního stádia selhání funkce ledvin zahrnuje dialyzační metody (např. hemodialýza, peritoneální dialýza) a TxL. *Tonelli et al.* (2011) vypracoval systematický přehledový článek zabývající se porovnáním těchto metod. Do přehledu bylo zahrnuto 110 studií s celkovým počtem 1 961 904 pacientů s konečným selháním ledvin. Z výsledků vyplývá, že TxL byla asociována s nižší mortalitou, nižším rizikem kardiovaskulárních příhod a s vyšší kvalitou života.[38]

Protože TxL umožňuje pacientovi návrat do plnohodnotného života, představuje dnes léčebnou metodu volby. I když se jedná o standardní a poměrně rutinní operační postup, není TxL vhodná pro každého. V západní Evropě a Severní Americe je do čekací listiny zařazováno kolem 20 % pacientů léčených dialyzačními metodami, v ČR je to 9 %. Trendem však je snižování podmínek pro přijetí a tedy TxL i více rizikovým pacientům.[3] Mezi nevýhody TxL patří samotný chirurgický zákrok, který je velkou zátěží pro nemocného. Přináší sebou riziko infekcí, krvácení a dalších pooperačních komplikací. Pacient je také indikován k doživotní terapii IS.[2]

2.3.1 Užívání imunosupresiv

IS je skupina LČ, které různým mechanismem účinku potlačují specifický imunitní systém a brání tak odmítnutí transplantovaného orgánu tělem příjemce. Dnešní IS jsou schopna potlačit jak složku humorální (tvorba protilátek lymfocyty B), tak složku buněčnou (lymfocyty T). Naopak nespecifickou imunitu by měly ovlivnit co nejméně.[39]

Díky IS zůstane první rok po TxL 90–93 % štěpů funkčních. Stejně tak roční přežívání příjemců dosahuje výborných hodnot (95 %). Po pěti letech od TxL však úspěšnost léčby klesá (funkční štěp u 66 % a přežití pacientů v 79 %). Je to zapříčiněno četnými přidruženými onemocněními a komplikacemi z transplantace. Zároveň samotná IS alterují pacientovo zdraví svými NÚL, mezi kterými může být i vznik závažných infekcí, nádorových onemocnění, metabolických změn a nefrotoxicita.

IS lze nejjednodušeji rozdělit dle velikosti jejich molekuly na:

1. malé molekuly (inhibitory kalcineurinu, inhibitory mTOR, antiproliferativní látky, kortikosteroidy (KS)),
2. proteiny (polyklonální a monoklonální protilátky, fúzní proteiny a intravenózní globuliny).

Podle doby použití a indikace jsou rozlišovány tři fáze imunosuprese. Fáze indukční nastává ihned po TxL. Pokud se rozvine funkce štěpu, pacient je převeden na fázi udržovací nebo-li bazální. V případě rozvoje rejekce nastává fáze antirejekční.

- Indukční fáze

Indukční fází je označovaná intenzivní počáteční imunosuprese v časném období po TxL. Dle doporučení KDIGO je indikována u všech transplantovaných pacientů.[4] Při samotném zákroku je nasazen methylprednisolon. Základním IS je inhibitor kalcineurinu, k němu je do kombinace většinou nasazen antiproliferačně působící mykofenolát mofetil (MM), případně mykofenolát sodný v modifikované lékové formě (MA). Nemocným s nižším rizikem rejekce je indikována monoklonální protilátka anti-CD25 (receptor pro interleukin 2, baziliximab, daklizumab). Při vyšším riziku rejekce jsou nasazeny polyklonální protilátky proti T-lymfocytům (antithymocytární globuliny) nebo monoklonální protilátky anti-CD3 (na T-lymfocytech, muromonab). Monoklonální protilátka anti-CD20 (proti B-lymfocytům, rituximab) je používána při plánovaných transplantacích s vyšším imunologickým rizikem (například při plánované transplantaci AB0-inkompatibilního štěpu).

- Udržovací fáze

Cílem této fáze imunosuprese je profylaxe akutní rejekce za zachování imunity vůči infekcím. Užívají se nízké dávky IS v různých kombinacích, tzv. imunosupresivních režimech. Nejčastěji se jedná o trojkombinaci LČ zavedených již během první fáze imunosuprese. Postupným snižováním dávek se ustálí terapie na kombinaci inhibitor kalcineurinu nebo inhibitor mTOR, antiproliferativní LČ a prednison (PRE).

- Antirejekční fáze

Epizody rejekce jsou léčeny podle histologického nálezu. Akutní buněčná rejekce je řešena pulzy KS (methylprednisolon). Antithymocytární globuliny se používají při závažných formách buněčné rejekce a při rejekci vaskulární. Při akutní humorální rejekci se využívá opakovaných plazmaferéz v kombinaci s intravenózními globuliny.[2, 3, 4]

2.3.1.1 Imunosupresivní režimy

Sdružením IS do tzv. imunosupresivních režimů je možné docílit požadované imunosuprese za použití nižších dávek LČ. Výhody a nevýhody použití IS režimů jsou shrnuty v Tab. 1.

V dnešní době se uplatňuje individuální přístup ke každému pacientovi. Pokud se objeví závažné NÚL (např. hyperplazie dásní po podávání cyklosporinu (CyA), dlouhodobý významný tremor po

takrolimu (TAC) nebo recidivující infekce po kombinované terapii s MM/MA), je pacient převeden na jiný imunosupresivní režim, popřípadě na monoterapii.

Dle doporučení KDIGO má být pacient léčen kombinací inhibitoru kalcineurinu (kde TAC je LČ první linie) a antiproliferativním LČ (v první linii MM/MA). Tato doporučení navrhují vysazení KS první týden po TxL, pokud se pacient nachází v nízkém imunologickém riziku a pokud KS před TxL neužíval.[4] Bezpečnost tohoto vysazení KS během prvních dvou týdnů po TxL potvrzuje systematický přehledový článek publikovaný v roce 2012.[40]

Tab. 1 Kombinace imunosupresivních režimů[2, 41]

Výhody	**Nevýhody**
Maximalizace účinku:	- Vyšší riziko infekce.
- Účinek na více úrovních; odlišný mechanismus účinku IS.	- Komplikovaný dávkovací režim; rizikový faktor non-A.
Minimalizace rizik:	- Větší riziko NÚL (na dávce nezávislých).
- Nižší dávky jednotlivých IS.	- Vyšší náklady.
- Menší riziko NÚL (závislých na dávce).	
- Menší toxicita.	
- Nižší riziko rozvoje akutní rejekce.	

Non-A: non-adherence, NÚL: nežádoucí účinek, IS: imunosupresivum

U starších pacientů s diabetem mellitem nebo u pacientů netolerujících TAC je možná záměna za CyA. Inhibitory mTOR nahrazují inhibitory kalcineurinu v anamnéze malignity, pokud je pacient bez rejekce a alespoň šest měsíců po TxL.[2]

V roce 2005 byla publikována meta-analýza a meta-regrese zabývající se porovnáním imunosupresivního účinku CyA a TAC. Z výsledků vyplývá, že nasazení TAC namísto CyA u 100 pacientů zabrání v prvním roce akutní rejekci u 12 pacientů a ztrátě funkce štěpu u 2 pacientů. Naopak se ale navíc u 5 pacientů vyskytne diabetes mellitus.[42]

Výsledky studie ELITE- Symphony publikované *Ekberg et al.* v roce 2007 poukazují na signifikantně vyšší počet akutních rejekčních příhod u pacientů léčených bez inhibitorů kalcineurinu.[43] V další studii porovnávali výskyt akutní rejekce štěpu u skupiny pacientů s vysazeným CyA a u skupiny s vysazeným MM nebo MA. Terapie bez inhibitoru kalcineurinu byla opět asociována s vyšším rizikem rejekce.[44]

2.3.1.2 Přehled imunosupresiv udržovací fáze terapie

- Inhibitory kalcineurinu

Základním pilířem imunosuprese jsou inhibitory kalcineurinu. Řadíme sem cyklický polypeptid CyA a TAC, dříve známý pod označením FK506.

CyA byl poprvé použit již v 80. letech a protože nezpůsoboval myelosupresi, poměrně rychle nahradil v té době nejužívanější IS azathioprin (AZA). Dnes je užíván nejen u transplantací, ale i k potlačení autoimunitních chorob (například revmatoidní artritidy) nebo u nefrotického

syndromu a endogenní uveitidy. V ČR je dostupný jako mikronizovaná emulze ve formě měkkých tobolek nebo roztoku, na trhu byl k 1. 3. 2016 v LP Equoral, Sandimmun Neoral a Ciclosporin Mylan.[45] Dávkování CyA je velmi individuální a řídí se indikací i dobou od transplantace. Obvykle je podáván dvakrát denně po dvanácti hodinách.

V polovině 90. let se do klinické praxe dostal TAC. Jedná se o makrolidové antibiotikum produkované *Streptomyces trukubaensis*. Jeho jedinou indikací je profylaxe a léčba rejekce po transplantaci srdce, jater a ledvin. Užívá se ve formě tvrdých tobolek dvakrát denně (LP Prograf, Tacni a Gecrol) nebo jedenkrát denně u tobolek s prodlouženým uvolňováním (LP Advagraf, Envarsus).[45]

Společný mechanismus účinku obou LČ spočívá v inhibici syntézy interleukinu-2, které vede ke snížení časné aktivace T-lymfocytů (tím nedochází ke spuštění rejekčních mechanismů). Vazbou na imunofiliny uvnitř buňky vzniká komplex, který se následně váže a blokuje aktivitu enzymu kalcineurinu. Tím dochází k narušení přenosu signálu k jaderným faktorům podílejících se na transkripci genů pro cytokiny (zejména pro interleukin-2).[46]

Biologickou dostupnost inhibitorů kalcineurinu ovlivňuje potrava. Absorpce je snížena jídlem s vysokým podílem tuku. U CyA byl zaznamenán pokles AUC asi o 13 % a pokles maximální koncentrace v plazmě asi o 33 %. Přípravky s CyA je proto doporučeno užívat každý den ve stejnou dobu a ve stejném vztahu k jídlu. Míra absorpce TAC byla snížena o 55 % a maximální koncentrace v plazmě o 22 %. Přípravky s TAC se mají užívat nalačno, tzn. alespoň půl hodiny před nebo 2 až 3 hodiny po jídle.[47]

U inhibitorů kalcineurinu dále probíhá presystémová eliminace enzymatickým systémem cytochromu P-450. CyA je také substrátem a zároveň inhibitorem membránového transportéru glykoproteinu P v játrech a ve střevě. Genová variabilita těchto cytochromů (zejména CYP3A5 pro TAC) může způsobovat významné interindividuální rozdíly v lékových hladinách v plazmě. Protože se jedná o LČ s úzkým terapeutickým indexem, mělo by být u nich pravidelně měřeno TDM. Obě LČ jsou v plazmě přítomné převážně ve vázané formě (CyA se váže na lipoproteiny a TAC na albumin), proto se pro měření jejich hladin používá plná krev.[2]

Inhibitory kalcineurinu vykazují obdobné spektrum NÚL, zásadně se však liší jejich četností. V roce 2007 byla publikována studie DIRECT, která prokázala již zmíněný vyšší diabetogenní efekt TAC oproti CyA a vyšší neurotoxicitu (třes rukou). Naopak CyA je spojen s vyšším rizikem hyperlipidemie, hypertenze, hyperurikemie a kosmetických abnormalit (hyperplazie dásní, hirsutismus, akné). Obě LČ jsou poměrně nefrotoxická, proto nemají být užívány současně.[48]

- <u>Inhibitory mTOR</u>

Mezi inhibitory mTOR řadíme makrocyklický lakton sirolimus (SIR, dříve rapamycin) a jeho derivát everolimus (EVE). V ČR je SIR dostupný ve formě obalené tablety nebo olejové suspenze v LP Rapamune a je podáván jedenkrát denně. EVE je ve formě tablet v LP Certican (další LP s téže LČ Afinitor a Votubia jsou schváleny pro jiné indikace) a užívá se dvakrát denně.[45] Inhibitory mTOR mají být užívány vždy ve stejném vztahu k jídlu.[49]

Mechanismus účinku spočívá opět v intracelulární vazbě na imunofilin. Tento komplex se naváže na vazebné proteiny kinázy mTOR (*mammalian target of rapamycin*) a tím je blokován postup buněčného cyklu z G1 fáze do S fáze. Inhibitory mTOR účinkují v pozdější fázi imunitní reakce a blokují až interleukinem-2 indukovanou proliferaci T-lymfocytů. Mimo to navíc inhibují fibroblastový růstový faktor, který je nutný pro tkáňovou reparaci.[50]

Inhibitory mTOR jsou opět metabolizovány v játrech (jsou substrátem cytochromu P-450) i ve střevní stěně (substrát p-glykoproteinu). V plazmě je SIR z 92 % vázán na plazmatické bílkoviny (převážně na albumin). U obou LČ by mělo být prováděno TDM.[51]

Oproti inhibitorům kalcineurinu vykazují nižší diabetogenní efekt. Z NÚL dominuje hyperlipidemie a hematologické komplikace (leukopenie, trombocytopenie). Jejich antiproliferativní účinek způsobuje opožděné hojení ran, proto by SIR ani EVE neměly být nasazeny ihned po TxL. Dlouhodobé užívání může být spojeno se vznikem proteinurie.[2]

Inhibitory mTOR (převážně SIR) se uplatňují v různých imunosupresivních režimech. Dříve se užívaly spolu s inhibitory kalcineurinu. Pro potenciaci nefrotoxicity je však dnes tato kombinace předepisována pouze u pacientů s rezistentní rejekcí nebo u pacientů v nízkém až středním imunologickém riziku, u kterých jsou inhibitory kalcineurinu postupně vysazeny. Studie ukazují, že EVE v kombinaci s nízkými dávkami inhibitorů kalcineurinu vykazuje nižší riziko nefrotoxicity.[52] Spolu s KS (a případně MM) jsou dnes především předepisovány pacientům s nádorovým onemocněním v anamnéze a dále u pacientů, u kterých je diagnostikována malignita v potransplantačním období.[2]

- <u>Inhibitory proliferace</u>

Tato heterogenní skupina zahrnuje antimetabolit AZA a MM, resp. MA. AZA je desítky let používané IS dostupné k 1. 3. 2016 v ČR v tabletové formě pod označením Imuran a užívá se jedenkrát denně. Pro své častější NÚL a nižší účinnost byl postupně nahrazen MM.[53] V monoterapii se dnes prakticky nevyskytuje. Společné užívání KS a AZA umožňuje snížení potřeby KS u pacientů po transplantacích a u pacientů s některými autoimunitními chorobami (například těžká revmatoidní artritida). Tato kombinovaná terapie s KS je také první volbou u těhotných pacientek po orgánových transplantacích. Naopak MM, MA a inhibitory mTOR jsou v graviditě kontraindikovány.[54]

Kyselina mykofenolová je antimetabolit produkovaný během fermentace různých druhů *Penicillium sp*. V terapii byla k 1. 3. 2016 dostupná ve formě sodné soli v tabletách v LP Myfortic. Vyšší biologickou dostupnost vykazuje její ester MM dostupný v tabletové formě v LP Cellcept, Myfenax, Mygref a Mycophenolat motefil Sandoz. MA i MM se užívají dvakrát denně a vždy ve stejném vztahu k jídlu.[45, 55]

AZA je proléčivo, které se v játrech metabolizuje na 6-merkaptopurin. 6-merkaptopurin je následně intracelulárně přeměněn na chybné nukleosidy, které jsou začleňovány do DNA během replikace. Dochází k zástavě buněčného cyklu a tím k blokádě proliferace aktivovaných lymfocytů. Rovněž dochází ke snížení počtu monocytů a k zablokování syntézy purinů.

Biologická dostupnost 6-merkaptopurinu (výsledky jsou relevantní i pro AZA) je snížena potravou. Při podání AZA po jídle a mléku byla biodostupnost snížena přibližně o 26 % v porovnání s podáním nalačno. Aby bylo dosaženo maximální absorpce, užívá se AZA alespoň 1 hodinu před a 3 hodiny po jídle a mléku.[55]

MM je bezprostředním first-pass efektem metabolizován na MA. MA blokuje proliferaci lymfocytů tím, že inhibuje enzym IMPDH (inozinmonofosfátdehydrogenázu), který je potřebný pro *de novo* syntézu purinů. Na rozdíl od ostatních buněk jsou proliferující lymfocyty na této syntéze plně závislé. MA je následně metabolizována játry. Část metabolitů je vyloučena močí. Tato eliminace může být snížena při závažné ledvinné dysfunkci. Druhá část metabolitů je vylučována žlučí do střeva, kde vykazuje významný enterohepatální cyklus.[51] Právě enterohepatální cirkulací jsou vysvětlovány NÚL v oblasti trávicího traktu, které se projevují průjmy, bolestí břicha, zvracením aj. Mezi další velmi časté NÚL patří hypertenze, anxieta, artralgie, hypokalcemie a leukopenie. Hlavním NÚL AZA je útlum kostní dřeně vedoucí k leukopenii, trombocytopenii a anemii.[2]

- Kortikosteroidy

Z KS jsou v udržovací fázi imunosuprese užívané tablety PRE (LP Prednison), výjimečně methylprednisolonu (LP Medrol).[45] Pro svůj imunosupresivní a zároveň protizánětlivý účinek jsou užívány v mnoha dalších indikacích i lékových formách. Své nezastupitelné místo našly v terapii indukční a antirejekční. Zejména ve vysokých dávkách jsou přímo toxické na T-lymfocyty.

KS prostupují do buňky a vážou se na glukokortikoidní receptory. Tím ovlivňují transkripci mnoha prozánětlivých cytokinů. Komplexní účinek KS je dán nejen snížením produkce cytokinů a adhezivních molekul, ale také blokádou proliferace lymfocytů a ovlivněním apoptózy a aktivace zánětlivých buněk.

PRE je syntetický derivát kortizolu a jako proléčivo je přeměněňován v játrech na aktivní formu prednisolon, který má poměrně dlouhý biologický poločas. Prednisolon je následně biotransformován enzymatickým systémem cytochromu P-450 subtypem 3A4. Nicméně 34 % prednisolonu a 10 % methylprednisolonu je vyloučeno nezměněno močí. Pro minimalizaci rizik NÚL je PRE podáván v jedné denní dávce ráno a po jídle. KS je také možné podávat obden ve dvojnásobné dávce. To umožňuje omezit potlačení osy hypofýza-nadledviny a vývoj cushingoidních změn.

NÚL se u terapie KS vyskytují často a vycházejí z jejich fyziologické povahy. Patří mezi ně steroidní diabetes mellitus, steroidy indukovaná osteoporóza, katarakta, glaukom, hypertenze, hyperlipidemie, psychické změny, nespavost, tloustnutí, edémy, zvýšená chuť k jídlu, vředová choroba a pankreatitida, kožní projevy (hirsutismus i alopecie, atrofie kůže a podkoží, akné a zhoršení hojení ran) a rozvoj Cushingova syndromu.[56]

2.3.1.3 Lékové interakce bazálních imunosupresiv

Farmakokinetické LI CyA, TAC, SIR a EVE jsou dány především jejich metabolismem přes cytochrom P-450. CyA, SIR a EVE jsou zároveň substrátem p-glykoproteinu a CyA je jeho inhibitorem. Farmakokinetické interakce na tomto cytochromu a zejména na jeho subtypu 3A4 shrnuje Tab 2. Další klinicky významné farmakokinetické interakce jsou shrnuty v Tab 3.

Mezi farmakodynamické interakce patří především zesílení NÚL po podání IS v kombinaci s dalšími LČ. Jedná se zejména o nefrotoxicitu potencovanou nefrotoxickými LČ, neurotoxicitu a hyperkalemii. IS dále zvyšují imunosupresivní účinek ostatních IS. Základní přehled je uveden v Tab 4.

Tab. 2 Vybrané významné farmakokinetické interakce imunosupresiv na cytochromu P-450, převzato a upraveno z *Mikušová*[57, 58, 59]

Imunosupresivum	Léčiva	Mechanismus	Klinický efekt	Závažnost*
CyA	Blokátory vápníkových kanálů (verapamil, diltiazem, amlodipin)	Inhibice metabolismu na CYP3A4 a/nebo na P-GP	↑ sérové hladiny a toxicity	Velká
SIR/EVE				Střední
TAC				Velká
CyA	Azolová antimykotika (flukonazol, posakonazol, vorikonazol)			Velká
SIR/EVE				Velká KI: posakonazol
TAC				Velká KI: flukonazol
CyA	Makrolidová antibiotika (klarithromycin)			Střední
SIR/EVE				Velká
TAC				Velká
CyA	Amiodaron			Střední
SIR/EVE				Velká
TAC				Velká
SIR	CyA	Inhibice metabolismu na CYP3A4	↑ sérové hladiny a toxicity SIR	Velká**
CyA	Rifampicin	Indukce metabolismu na CYP3A4	↓ sérové hladiny IS, ↑ riziko rejekce štěpu	Velká
SIR/EVE				Velká
TAC				Velká
MM/MA		Neznámý		Velká
CyA	Antikonvulziva (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Indukce metabolismu na CYP3A4		Střední
SIR/EVE				Velká
TAC				Velká

CyA: cyklosporin, CYP3A4: cytochrom P-450 subtypu 3A4, EVE: everolimus IS: imunosupresivum, KI: kontraindikace, MA: kyselina mykofenolová, MM: mykofenolát mofetil, P-GP: p-glykoprotein, SIR: sirolimus, TAC: takrolimus

* Hodnocení závažnosti lékové interakce dle databáze Micromedex®, vyhodnoceny pouze kategorie Velká (*Major*) a Střední (*Moderate*).

** Z tohoto důvodu má být dodržován odstup alespoň 4 hodin mezi podáním CyA a SIR.

Tab. 3 Vybrané významné farmakokinetické interakce imunosupresiv, převzato a upraveno z *Mikušová*[57, 58]

Imunosupresivum	Léčiva	Mechanismus	Klinický efekt	Závažnost*
CyA	Statiny (simvastatin, atovastatin)	Inhibice metabolismu statinů na P-GP, CYP3A4	↑ rizika myopatie a rabdomyolýzy	Velká KI: simvastatin
	Rosuvastatin	Inhibice metabolismu na OATP		Velká
CyA	Orlistat	↓ střevní absorpce CyA	↓ sérové hladiny CyA, riziko rejekce štěpu	Velká
CyA	Ezetimib	Neznámý	↑ sérové hladiny CyA (i ezetimibu)	Střední
CyA	Digoxin	Inhibice metabolismu digoxinu na P-GP	Digitálisová toxicita	Střední
TAC	SIR	Neznámý	↓ sérové hladiny TAC, ↑ riziko rejekce štěpu	Velká
TAC	Antacida (s obsahem hliníku a hořčíku)	↓ absorpce	↓ sérové hladiny IS	Střední
MM/MA				Velká
TAC	(Es)omeprazol	↑ plazmatické hladiny TAC	↑ nefrotoxicita	Velká
MM	PPI ((es)omeprazol, pantoprazol, lansoprazol)	↓ absorpce	↓ sérové hladiny MA jako aktivního metabolitu MM	Velká
AZA	Allopurinol	Inhibice enzymu xantinoxidáza – nahromadění toxického metabolismu	↑ rizika útlumu kostní dřeně a vzniku pancytopenie	Velká
AZA	Kaptopril, enalapril, trandolapril	Neznámý	↑ rizika myelosuprese	Velká

AZA: azathioprin, CyA: cyklosporin, EVE: everolimus IS: imunosupresivum, KI: kontraindikace, MA: kyselina mykofenolová, MM: mykofenolát mofetil, OATP: transportní protein pro organické anionty, P-GP: p-glykoprotein, SIR: sirolimus, TAC: takrolimus

* Hodnocení závažnosti lékové interakce dle databáze Micromedex®, vyhodnoceny pouze kategorie Velká (*Major*) a Střední (*Moderate*).

Tab. 4 Vybrané farmakodynamické interakce imunosupresiv, převzato a upraveno z *Mikušová*[57, 58, 60]

Potencovaný NÚL	Imunosupresivum	Léčivo	Závažnost*
Nefrotoxicita	CyA, TAC	ACE inhibitory	-
		Aciklovir, ganciklovir	-
		Amfotericin B	CyA střední
		Aminoglykosidová antibiotika	CyA střední
		Cisplatina	-
		Nesteroidní antiflogistika	CyA, TAC velká
		Sulfamethoxazol + trimethoprim	-
		Vankomycin	-
Neurotoxicita	TAC	Aciklovir, ganciklovir	-
Hyperkalemie	CyA	ACE inhibitory	Velká
		AT1-antagonisté – sartany	-
		Kalium šetřící diuretika	Střední

ACE inhibitory: inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, AT1-antagonisté: Antagonisté na angiotenzin 1 receptorech pro angiotenzin 2, CyA: cyklosporin, TAC: takrolimus

* Hodnocení závažnosti lékové interakce dle databáze Micromedex®, vyhodnoceny pouze kategorie Velká (*Major*) a Střední (*Moderate*).

2.3.1.4 Rizika dlouhodobé imunosupresivní terapie

Mimo NÚL jednotlivých IS sebou dlouhodobá, v podstatě doživotní imunosuprese, přináší řadu dalších rizik. Potlačení imunitního systému vede k nižší odolnosti vůči infekcím a vyšší incidenci nádorových onemocnění. Užívání IS indukuje vznik a progresi kardiovaskulárních chorob (KVCH) a metabolického syndromu. Osteoporóza je spojována s dlouhodobou terapií KS, v menší míře i s inhibitory kalcineurinu.[72]

- Infekce

Infekční choroby představují nejčastější příčinu morbidity v prvním půl roce po TxL.[61] Pacientům je dle doporučení KDIGO alespoň 6 měsíců po TxL indikována profylaktická antibiotická léčba trimetoprimem a sulfametoxazolem, dále tříměsíční antivirová profylaxe ganciklovirem nebo valganciklovirem a v prvních 1–3 měsících po TxL pravidelná aplikace orálních přípravků s antimykotikem klotrimazolem, nystatinem nebo flukonazolem.[4]

V pozdějším období se objevují infekce, které postihují transplantovanou ledvinu. Některé z nich se vyskytují pouze u imunosuprimovaných pacientů. Nejvýznamnějším virovým onemocněním ledvin s incidencí 1–10 % je v dnešní době polyomavirová nefropatie. Jedná se o zánět intersticia způsobený polyomaviry. Nefropatii může také vyvolat cytomegalovirus i přes profylaktickou léčbu antivirotiky v prvních potransplantačních měsících. Vzácnou komplikaci představuje tubulointersticiální nefritida způsobená adenoviry a bakteriální pyelonefritida. Samostatnou problematikou je virus Epstein Barrové, který může u transplantovaných pacientů vyvolat jak klasickou infekční mononukleózu, tak potransplantační lymfoproliferaci.[62] U imunosuprimovaných

pacientů se častěji setkáváme s pneumonií způsobenou jinak oportunním patogenem *Pneumocystis carinii* a v neposlední řadě i s tuberkulózou.[4]

- Malignity

Incidence nádorových onemocnění je u transplantovaných pacientů přibližně 34 %.[57] Je to dáno především terapií IS. Některá IS mají přímý onkogenní efekt, jiná mohou snižovat imunitu vůči onkogenním virům nebo zvyšují metastatický potenciál u již vzniklé malignity.[52] Nejčastější nádorové onemocnění je nemelanomový kožní karcinom. Riziko jeho vzniku potencují inhibitory kalcineurinu, AZA a KS.[57] Naopak inhibitory mTOR potvrdily v řadě studií svůj anti-onkogenní účinek. Výsledky studie CONVERT ukázaly, že převedení z léčby inhibitory kalcieneurinu na inhibitory mTOR vedlo po dvou letech měření k 3krát menší incidenci nádorových onemocnění.[63]

Diagnóza malignity je také signálem ke konverzi imunosupresivní terapie. Pacienti by o tomto riziku měli být řádně poučeni a každý rok by měli podstoupit návštěvu dermatologa.[4]

- Kardiovaskulární choroby

KVCH představují hlavní příčinu morbidity a mortality u pacientů po TxL. Řadíme sem především ischemickou chorobu srdeční, cévní mozkovou příhodu a ischemickou chorobu dolních končetin. Riziko KVCH je u transplantovaných pacientů 5krát vyšší v porovnání s běžnou populací.[2] Každý rok je zaznamenána kardiovaskulární příhoda u 3,5–5,0 % pacientů po TxL.[4]

Mezi základní rizikové faktory KVCH řadíme hyperlipidemii, hypertenzi, kouření a diabetes mellitus. Pacienti s terminálním selháním funkce ledvin jsou navíc vystavováni rizikovým faktorům souvisejícím s jejich zdravotním stavem a dlouhodobou léčbou dialyzačními metodami. Sem patří zejména proteinurie, hyperhomocysteinemie, zvýšené CRP a poruchy metabolismu vápníku a fosforu. U transplantovaných pacientů je nutné mít na paměti rizikové faktory vyplývající z TxL a z užívání IS.[2]

Profylaktická léčba nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové by měla být nasazena u všech pacientů s KVCH v rámci sekundární prevence, pokud tato terapie není kontraindikována.[4]

- Metabolický syndrom

Metabolický syndrom je tvořen souborem metabolických poruch potencujících riziko KVCH. Velké parametry metabolického syndromu zahrnují diabetes mellitus 2. typu, obezitu centrálního typu, hypertenzi a dyslipidemii. Mezi parametry malé patří hyperurikemie, hyperhomocysteinemie, prozánětlivé stavy, poruchy hemokoagulace a endoteliální dysfunkce.[64] Dle české studie z roku 2014 zahrnující 69 pacientů byla prevalence metabolického syndromu po TxL 61,3 %. Počet komponent metabolického syndromu byl nepřímo úměrný funkci štěpu. Pouze hyperurikemie se ukázala jako nezávislý prediktor dysfunkce transplantované ledviny, který nebyl ovlivněn věkem příjemce, opožděnou funkcí štěpu a rejekcí.[65]

Výskyt hypertenze u transplantovaných pacientů se po zavedení inhibitorů kalcineurinu do terapie pohybuje v rozmezí 70–90 %. Největší vliv na zvýšení arteriálního tlaku je přisuzován CyA, KS a v menší míře i TAC. Mezi další příčiny hypertenze patří chronická dysfunkce štěpu, stenóza

renální arterie štěpu, hypertenze u dárce a předtransplantační faktory (*body mass index*, preexistující hypertenze, vyšší produkce reninu vlastními ledvinami).[2] Dle KDIGO doporučení by měl být krevní tlak měřen pacientům při každé návštěvě transplantační poradny. Hypertenzi korigovat LČ ve snaze udržet hodnoty krevního tlaku pod 130/80 mmHg.[4]

U pacientů může být diabetes mellitus diagnostikována před TxL i po ní. Problematické jsou nejen komplikace vycházející ze samotného onemocnění a její spojitost s KVCH, ale je také potvrzeno, že diagnóza diabetes mellitus koreluje s horším přežíváním štěpu, častějšími infekcemi, rejekcemi, nižší kvalitou života a vyšší úmrtností. Na rozvoji potransplantačního diabetu mají vliv faktory neovlivnitelné (genetická predispozice) i ovlivnitelné (stravování), nezpochybnitelný vliv mají i užívaná IS. Mnoho studií potvrdilo negativní vliv KS a inhibitorů kalcineurinu (zejména TAC). Incidence nově vzniklého DM po TxL se pohybuje v rozmezí 5–20 %.[2] U pacientů jsou proto pravidelně sledovány hodnoty glykemie.[4]

Prevalence hyperlipidemie po TxL se pohybuje okolo 60 %. Hladiny triacylglycerolů jsou obecně vyšší u pacientů s renální dysfunkcí. Z IS má největší vliv SIR, dále KS a CyA.[2] Podle Kidney Disease Outcomes Quality Intiative spadající pod neziskovou organizaci The National Kidney Foundation by měly být hodnoty celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu měřeny alespoň 2–3 měsíce po TxL, 2–3 měsíce po změně v terapii a dále jedenkrát ročně.[66]

Obezita viscerálního typu se u transplantovaných pacientů pohybuje s prevalencí 10–20 % v prvním roce po TxL a má vliv zejména na proteinurii a závažnost hypertenze. K rozvoji obezity přispívají zejména KS a vyšší přísun energie v potravě.[2, 65] Dle KDIGO doporučení by měl být pacientovi při každé kontrole vypočten *body mass index* vycházející z aktuální výšky a váhy.[4]

- Kostní nemoc

Potransplantační kostní nemoc je tvořena kombinací přetrvávajících problémů v metabolismu vápníku a fosforu z období orgánového selhání a nově vzniklých poruch kostí. Mechanismus demineralizace kostí je dán základním onemocněním (např. imobilita, nedostatečná výživa, zánětlivý stav), nevratným poškozením ledvin (narušení metabolismu vápníku a fosforu) a účinkem IS, zejména KS a v menší míře také inhibitory kalcineurinu (CyA).[67] KS snižují aktivitu osteoblastů, zvyšují aktivitu osteoklastů a mají negativní vliv na metabolismus vápníku. Profylaxe je založená na substituci vitamínu D a kalcia, užívání bisfosfonátů a na dostatečné fyzické aktivitě.[56]

2.3.2 Dodržování stravovacích návyků

Velkou výhodou oproti dialyzačním metodám je navrácení většiny potravin do jídelníčku transplantovaného pacienta. Při dobré funkci štěpu se prakticky přibližuje tzv. zdravé životosprávě. Na druhé straně zcela volná dieta, vyšší věk transplantovaných pacientů a dlouhodobé užívání IS může rozvíjet nebo prohlubovat další metabolické poruchy nebo multiorgánová postižení.[68] Obecně jsou transplantovanému pacientovi doporučovány běžné zásady zdravého životního stylu a dietní omezení se aplikují až při potížích nebo zhoršených laboratorních hodnotách. Důraz má být kladen na motivaci pacienta a hledání vzájemné shody v nastaveném jídelníčku, jak již vyplývá ze samotné definice adherence.

2.3.2.1 Dietní omezení

V časné fázi po TxL je pacientům doporučováno klást vyšší nároky na tzv. hygienu stravování. Plísnivé sýry a salámy je nutné alespoň zpočátku, kdy jsou užívány vysoké dávky IS, plně vyloučit. Stejně tak syrové maso a krvavé steaky se v prvních měsících po TxL nedoporučují. Ovoce a zeleninu je možné konzumovat bez omezení, vždy je ale nutné ji řádně omýt a nejlépe oloupat.[69] Výjimku tvoří inhibitory jaterních enzymů cytochromu P-450 a p-glykoproteinu, které vzhledem k potenciálnímu riziku LI mají být z jídelníčku vyloučeny v jakékoliv formě a po celou dobu užívání IS. Z citrusů jsou významnými inhibitory grapefruit, sevilský pomeranč a pomelo, z tropických druhů ovoce granátové jablko a karambola. Nejvýznamnějším induktorem metabolismu na cytochromu P-450 a p-glykoproteinu je třezalka tečkovaná vyskytující se v LP, čajových směsích a doplňcích stravy (DS) na zlepšení nálady a přípravcích harmonizujících období klimakteria.[57]

Užívání KS je spojeno s retencí sodíku, které vede k zadržování vody v organismu. Doporučený denní příjem soli u zdravého člověka činí 7–9 g chloridu sodného. U pacientů s otoky dolních končetin (a zejména, pokud se jedná o hypertonika) by se měl příjem soli snížit, a to postupně až na 2,5–4,5 g denně. Pacientům je doporučováno jídlo nedosolovat, při vaření sůl nahradit aromatickým kořením a přidávat ji až do hotového jídla. Velké množství soli je také obsaženo v polotovarech, konzervách, kořenících směsích, uzeninách, uzených sýrech, slaných nálevech a slaných pochutinách (chipsy, tyčinky)[68]

Pacienti užívající KS často popisují zvýšenou chuť k jídlu jako jeden z NÚL. Nadměrný energetický příjem spolu s nízkou fyzickou aktivitou vede k přibírání na váze, hyperlipidemii a rozvoji potransplantačního DM. Základní dietní opatření zahrnuje zvýšení podílu nenasycených mastných kyselin a vlákniny. Je vhodné nahradit sladké pochutiny ovocem a zvýšit příjem zeleniny a luštěnin.[68, 70]

2.3.2.2 Vhodný příjem tekutin

Při dobré funkci štěpu je vhodné dodržovat pravidelný pitný režim (2–3 l tekutin denně). Omezen by měl být příjem sladkých šťáv a kolových nápojů. Džusy obsahující šťávu z grapefruitu a dalších potvrzených inhibitorů jaterních enzymů by měly být plně vyloučeny. Alkoholické nápoje obecně nejsou vhodné, individuálně lze povolit pivo a víno v omezeném množství.[68]

2.3.3 Realizování změn v životním stylu

Po TxL se výrazně zlepšuje kvalita života nemocného s terminálním selháním ledvin. Změny v životním stylu tedy znamenají spíše navracení pacienta zpět do běžného života, kdy už není závislý na dialyzační léčbě.[71] Přesto je nutné docházet na pravidelné návštěvy transplantační poradny a v určitých intervalech absolvovat screening rizikových onemocnění (mamografie, vyšetření urologem, dermatologem aj.). Důraz je kladen na podporu zdravého životního stylu zahrnujícího vhodné stravování a pravidelnou pohybovou aktivitu. Důležité je vést pacienta k tzv. self-monitoringu, kdy sám pacient aktivně provádí sebehodnocení zdravotního stavu, domácí měření krevního tlaku u hypertoniků a domácí měření glykemie u diabetiků. Jakékoliv infekce nebo známky rejekce pak neprodleně konzultuje se svým lékařem.[72]

2.3.3.1 Ochrana před slunečním zářením

Prevence karcinomů kůže spočívá v uplatnění všech základních zásad fotoprotekce: vyhýbat se přirozenému i umělému UV záření, to znamená omezit pobyt na slunci v době poledne a nenavštěvovat solárium. Na slunci se vždy chránit vhodným oděvem, jakým je pokrývka hlavy a dlouhý rukáv u oblečení. Na nejvíce exponovaná místa nanášet fotoprotektivní přípravky, nejlépe s UV faktorem 50+.[73] Na dermatovenerologické klinice v Plzni vyšetřili 190 pacientů po TxL. Maligní kožní změny se objevily u 20 %. I přes opakovaná upozornění se před sluncem chránilo pouze 57 % pacientů. Z nich pak 61 % používalo přípravky s ochranným faktorem.[57, 74]

2.3.3.2 Kouření

Kouření obecně zvyšuje riziko KVCH a malignit. Některé studie dokonce přisuzují horší výsledky TxL kouření cigaret. Důležité je pacienta edukovat o možných důsledcích tohoto návyku, nabídnout mu pomoc a podporovat ho při odvykání kouření.[2]

2.3.3.3 Očkování

Živé a atenuované vakcíny jsou po TxL kontraindikovány. Vakcinaci inaktivovaných virů je obecně doporučováno odložit alespoň 6 měsíců po TxL. Výjimku tvoří očkování proti chřipce, která může být aplikována již měsíc po zákroku. Dle KDIGO je očkování proti chřipce doporučeno všem transplantovaným pacientům.[4] Dále je doporučováno preventivní očkování proti pneumokokům.[57]

2.4 Srovnání studií zabývajících se adherencí transplantovaných pacientů ve světě a v České republice

Ve snaze zabránit rejekci transplantátu je pacient pravidelně sledován stran funkce ledviny i dalších přidružených onemocnění během plánovaných návštěv transplantační poradny. Poučení o správném životním stylu a vysvětlení nutnosti užívání IS však determinuje chování pacienta mimo nemocniční prostředí, tzn. na místě, kde tráví většinu svého času. Adherence k IS je tedy jakýmsi základním kamenem úspěšné transplantace. Neužívání IS tak, jak má pacient předepsáno (vyjádřeno jako užívání IS <95 % dní) je spojeno s 60% vyšším rizikem rejekce štěpu.[75] Dle meta-analýzy z roku 2004 bylo toto riziko vyšší sedmkrát.[76] Rizikovými faktory nízké adherence je delší doba po TxL,[77] deprese,[78] nízká kognice, sociální izolace,[79] nedostatek financí[80] a nižší věk.[81]

Také vysoký počet užívaných LČ negativně ovlivňuje adherenci. *Richter et al.* [82] zjistil, že zjednodušení dávkovacího schématu a snížení počtu LČ vedlo nejen ke zlepšení míry adherence, ale pacient byl také s léčbou spokojenější, zvýšila se kvalita jeho života a zároveň se snížily náklady na léčbu. Stejně tak NÚL IS mohou zvýšit riziko non-A.[83]

Že je pravidelné užívání IS nutností, je známé od počátků úspěšných transplantací. Mnoho studií pak potvrdilo jejich jednoznačný přínos a účinek. K datu 1. 3. 2017 bylo nalezeno 7 systematických přehledových článků zabývajících se adherencí, resp. non-A k IS u pacientů po TxL. Pro jejich vyhledávání v databázi PubMed byla použita klíčová slova viz Kapitola 2.1. Dvě studie nebyly

publikovány v anglickém jazyce, a proto nemohly být zpracovány. Základní charakteristiky ostatních prací shrnuje Tab. 5.

V roce 2003 vznikla iniciativa KDIGO, která sdružuje odborníky z celého světa. Jejich cílem je zlepšení ZP o pacienty s nemocnými ledvinami. Tato iniciativa analyzuje dosud publikované studie v rámci medicíny založené na důkazech (*evidence-based medicine*). Následně vydává vlastní doporučené postupy, které jsou volně dostupné na jejich webových stránkách. Všechny doporučené postupy jsou zpracovány metodou GRADE, která rozlišuje kvalitu studie (A až D, písmeno A vyjadřuje nejkvalitnější důkazy) a sílu doporučení. Silnější charakter mají doporučení číslo 1 (*we recommend*), názory a návrhy jsou označeny číslem 2 (*we suggest*). Jednotlivé doporučené postupy jsou řazeny do sekcí.

Sekce zabývající se péčí o pacienty po TxL byla publikována v roce 2009. Součástí této sekce je kapitola 11 věnovaná prevenci, detekci a řešení non-A. Ve snaze minimalizovat risk non-A má být edukován pacient i rodinní příslušníci a má mu být poskytnuta možnost prevence a potřebných léčebných opatření. U pacientů s vyšším rizikem non-A chování by měl probíhat častější screening non-A.[4, 84]

První systematický přehledový článek byl publikovaný *Butler et al.*[76] v roce 2004. Cílem bylo zjistit četnost a vliv non-A k IS u pacientů po TxL. Nalezeno bylo 325 studií publikovaných mezi lety 1980–2001, z nichž 36 splňovalo vstupní kritéria. Odhad vlivu non-A na selhání štěpu byl proveden pomocí meta-analýzy. Pouze u dvou studií bylo k měření adherence použito elektronické monitorování.

Do konečného vyhodnocení bylo zařazeno 15 průřezových studií. Sběr dat probíhal formou dotazníkových šetření. Non-A byla nalezena v průměru u 22 % pacientů, a to v rozmezí 18–26 %. Dále bylo analyzováno 10 kohortových studií. Průměrná prevalence non-A byla u tohoto typu studií 15 % (5–19 %). Přehled dále ukázal, že non-A významně přispívá ke ztrátě štěpu. Konkrétně 36 % (14–65 %) selhání transplantovaného orgánu bylo spojeno s nízkou adherencí k IS.

V roce 2007 byla vypracována meta-analýza shrnující 147 studií týkajících se orgánových transplantací (ledvin, srdce, jater, plic a slinivky) vydaných mezi lety 1981 až 2005. Téměř polovina (49 %) těchto studií se týkala TxL. Průměrná non-A k IS se u všech typů orgánových transplantací pohybovala mezi 19 až 25 případy na 100 pacientů za 1 rok. Hodnoty se signifikantně lišily dle typu transplantátu, přičemž největší non-A byla zaznamenána právě u pacientů po TxL (36 případů na 100 pacientů za 1 rok). Základní demografické charakteristiky, sociální podpora a sebehodnocení zdravotního stavu překvapivě vykazovaly nízkou korelaci s non-A.[85]

V roce 2009 publikoval *De Bleser et al.*[86] přehledový článek porovnávající výsledky 12 studií týkajících se orgánových transplantací. Z toho pět studií zahrnovalo pacienty po TxL. *De Bleser* poukázal na nedostatek randomizovaných klinických studií (do roku 2009 jich bylo publikováno pouze pět). Jako první také klasifikoval intervence na podporu adherence, a to do následujících kategorií:

1. intervence zaměřené na podporu vzdělávání a znalostí své léčby;
2. behaviorální intervence a poradenství;
3. psychologické/emocionální intervence zahrnující podporu celého zdravotního týmu;

4. intervence na úrovni finanční podpory.

Žádná intervence se neukázala nadřazená těm ostatním. Podle *De Blesera et al.* pouze kombinací různých intervencí (na více úrovních) je možné zvýšit míru adherence a efektivně snižovat riziko rejekce štěpu.

Tong A et al. [87] (2011) ve svém systematickém přehledu porovnal výsledky studií zabývajících se užíváním LČ u pacientů po TxL. Vyhledány byly výsledky publikované do ledna 2010 v 5 elektronických databázích. Z nalezených 727 studií bylo ke zpracování vybráno 7 kvalitativních výzkumů. Studie musely být provedeny ve formě rozhovorů, skupinové diskuze (tzv. *focus groups*) nebo měly za cíl vytvořit dokumenty (např. diář pro pacienta), které následně analyzovaly.

Oproti pacientům s jiným chronickým onemocněním odlišují pacientovo vnímání pravidelného užívání LČ silné emoce, pocit zavázanosti vůči dárci orgánu i operujícímu lékaři, komplikovaný a často se měnící dávkový režim a časté NÚL. Individuálním zohledněním pacientova postoje k léčbě, jeho priorit, závazků a sociálního života lze pacientovo chování vůči LČ pozitivně ovlivnit.

Chrisholm-Burns MA et al.[88] (2011) se ve své práci pokusil posílit roli farmaceuta při odhalování non-A a následném řešení jejích dvou hlavních bariér, jakými jsou zapomětlivost a záměna. Vytvořil nástroj, jehož mechanismus je jednoduchý a snadno aplikovatelný. Každé 3 měsíce proběhl rozhovor mezi pacientem a farmaceutem, během kterého byl pacient pravidelně edukován o potřebě užívání IS a bylo mu vysvětleno (popřípadě zjednodušeno) dávkovací schéma. Dále byly odhaleny a následně řešeny NÚL. Zároveň byly zjišťovány pomůcky na užívání LČ (např. dávkovací zařízení, oznámení formou textové zprávy, alarmu aj.).

Samotnému vytvoření nástroje předcházela rešerše dosavadních výsledků. V bibliografické databázi PubMed bylo nalezeno 5 studií publikovaných mezi lety 1960–2011, které byly zaměřeny na intervence na podporu adherence k IS u pacientů po TxL. Z toho pouze v jedné práci se na intervencích podíleli farmaceuti, resp. kliničtí farmaceuti.

Low et al.[89] (2015) publikoval v časopise *Nephrology Dialysis Transplantation* systematický přehledový článek zabývající se intervencemi na zlepšení adherence u dospělých pacientů po TxL. Zahrnuty byly pouze primární intervenční studie publikované do listopadu 2013 a nalezené alespoň v jedné mezinárodní databázi. Kvalita studií byla posouzena pomocí konsolidovaných standardů CONSORT[1] pro randomizované kontrolované studie a kritérií TREND[2] pro ostatní studie. Intervence byly pro zjednodušení rozděleny do 4 kategorií, které stanovil již *De Bleser et al.*[86]

Původně bylo nalezeno 1742 citací. Po odstranění duplicit a vyhodnocení stanovených kritérií bylo do závěrečné rešerše zahrnuto 12 studií. Výsledky ukázaly, že adherence je u těchto pacientů suboptimální. Z celkového počtu vykazovalo 52–67 % pacientů non-A (užívalo <97 % IS). Ačkoli žádná ze zahrnutých studií neporovnávala závislost non-A a rozvoj rejekce štěpu, výsledky ukazují, že pacienti vykazující adherenci pod 80 % byli dvakrát častěji hospitalizováni než ti, kteří užívali IS na 90 %. Non-A tedy nejen zvyšuje riziko hospitalizace, ale také brání dosahování cílů léčby (má negativní vliv na zdraví pacienta a na kvalitu jeho života).

[1] Consolidated Standards of Reporting Trials, hodnotící 25 kritérií
[2] Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs, obsahující 22 položek

Tab. 5 Přehled systematických přehledových článků zabývajících se adherencí k imunosupresivům u pacientů po transplantaci ledvin[72, 76, 87, 88 , 89]

Název studie *(autor)*	**Rok**	**Stát**	**Publikace**	**Full-text v angličtině**	**Počet zahrnutých studií**	**Počet pacientů**
Motivations, Challenges, and Attitudes to Self-management in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review of Qualitative Studies (*Jamieson NJ*)	2016	Austrálie	Am J Kidney Dis	ANO	50	celkově 1238
Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review *(Low JK*)	2015	Austrálie	Nephrol Dial Transplant	ANO	12	5 až 519
Intervention toolbox to promote immunosuppressant therapy adherence in adult renal transplant recipients (*Chisholm-Burns MA)*	2012	USA	J Am Pharm Assoc	NE	5	18 až 30
The perspectives of kidney transplant recipients on medicine taking: a systematic review of qualitative studies (*Tong A*)	2011	Austrálie	Nephrol Dial Transplant	ANO	7	celkově 207
Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review (*Butler JA*)	2004	USA	Transplantation	ANO	36	18 až 531

Nejnovější přehledový článek publikovaný *Jamiesonem et al.*[72] v roce 2016 se zabýval postoji pacientů k self-managementu. Do něj byla zahrnuta nejen adherence k léčbě, ale také monitoring známek rejekce, pravidelné návštěvy lékaře, adekvátní hydratace, screening (rakoviny), fotoprotekce a dietní opatření. K vyhledávání v mezinárodních databázích byla použita struktura ENTREQ[3], která umožňuje seskupit a zhodnotit data z různých kvalitativních výzkumů. Transparentnost jednotlivých studií byla analyzována pomocí konsolidačních standardů COREQ[4]. Zahrnuty byly studie publikované do října 2014. Z nalezených 5 348 článků jich 50 splňovalo vstupní kritéria. Studie pocházely z 19 zemí a zahrnovaly 1 238 dospělých pacientů po TxL. Pacienti dosahovali většího úsilí a měli vyšší motivaci k self-managementu převážně osvojením si

správných návyků (např. IS jako rutina) a skrze pocit odpovědnosti vůči svému zdravotníkovi a dárci ledviny. Studie také ukázala, že strach z rejekce, komplikací a dalších komorbidit by mohl na jednu stranu silně motivovat pacienta k vysoké adherenci, na druhou stranu by ho ale mohl vyčerpávat. Opačně dvojsečné rady, zapomětlivost a strach z potenciálních NÚL měly výrazně demotivující vliv.

V ČR se za rok 2016 uskutečnilo 808 transplantací (z toho 458 TxL).[90] Dosud však nebyla publikována žádná studie zabývající se compliance, resp. adherencí k IS u transplantovaných pacientů. Velká pozornost byla před pár lety věnována uvedení přípravku Advagraf na český trh, který obsahuje TAC s prodlouženým uvolňováním. To umožňuje zjednodušit dávkování na jedenkrát denně a případně podpořit adherenci k léčbě a zvýšit kvalitu života.[91, 92]

V Praktickém lékárenství byl v roce 2009 publikován článek Dispenzace imunosupresiv a edukace pacienta po transplantaci v lékárně. V něm *Mikušová* shrnuje základní znalosti ohledně správného užívání a aplikace IS, režimových opatření a LI. [57]

Kvalitu života pacientů na dialýze a po TxL porovnaly ve své studii *Bužgová* a *Šmotková*. [71] Do ní bylo zahrnuto 199 pacientů, z toho 99 na dialýze a 100 po TxL. Data byla sbírána pomocí dotazníku WHOQOL-BREF[5], který vytvořila Světová zdravotnická organizace k zjišťování míry kvality života. Transplantovaní pacienti vykazovali statisticky významnou vyšší kvalitu života ve všech zkoumaných kategoriích. Ty zahrnovaly otázky na hodnocení fyzického zdraví, prožívání své nemoci, sociální vztahy a prostředí, ve kterém žijí. Ve srovnání s běžnou populací vykazovali transplantovaní pacienti nižší kvalitu života pouze v kategorii fyzické zdraví.

Vliv pohybové a nutriční intervence na kvalitu života pacientů první rok po TxL zkoumala *Strejcová et al.* u 102 pacientů. Kombinace obou intervencí statisticky významně zvýšila kvalitu života ve všech doménách standardizovaného dotazníku KDQOL- SF™ [6] opět s výjimkou fyzického zdraví.[93]

[3] Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research
[4] Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Health Research
[5] Zkrácená verze dotazníku World Health Organization Quality of Life (WHOQOL 100)
[6] Zkrácená verze dotazníku Kidney Disease Quality of Life

3 Praktická část

3.1 Metodika

3.1.1 Uspořádání studie a sledovaná populace

V rámci diplomové práce byla provedena prospektivní průřezová studie ve FNHK. Sběr dat probíhal od 1. března 2016 do 28. února 2017. K rozhovoru byli osloveni pacienti během své plánované návštěvy transplantační poradny, kteří splnili následující kritéria.

Vstupní kritéria zahrnovala:

- věk ≥ 18 let,
- transplantace ledvin ≥ 3 týdny,
- udržovací fáze imunosuprese,
- písemný souhlas s účastí ve studii.

Mezi vyřazovací kritéria patřila:

- viditelná porucha kognitivních funkcí,
- hospitalizace (v době, kdy má být pacient osloven),
- indukční a antirejekční fáze imunosuprese.

Studie byla před zahájením schválena etickou komisí FNHK.

3.1.2 Forma sběru dat

Studie probíhala formou individuálních intervencí zaměřených na postoje pacientů k léčbě, zejména na adherenci k IS a celkový self-management. Data byla získána pomocí strukturovaného rozhovoru s pacientem (*motivational interview*) a z revize zdravotnické dokumentace (*medication review*). Adherence k léčbě byla měřena kombinací metody přímé (stanovení hladiny IS v plazmě) a nepřímé (výpověď pacienta).

3.1.2.1 Strukturovaný rozhovor

Pacienti byli osloveni zdravotní sestrou v den plánované návštěvy transplantační poradny. Samotný rozhovor probíhal v oddělené místnosti pouze v přítomnosti vyškoleného farmaceuta. Doba každého rozhovoru se pohybovala mezi 15–20 minutami. Na začátku rozhovoru byla studie pacientovi představena. Byl ujištěn, že data budou anonymizována a budou sloužit pouze ve prospěch jeho léčby a pro vědecké účely. S každým pacientem byl podepsán informovaný souhlas s účastí ve studii. Bylo zjištěno, zda pacient zná IS, která užívá.

Následně byly s pacientem vyplněny dotazníky obsahující:

- formulované otázky podle validovaných dotazníků analyzujících adherenci k léčbě a postoje pacientů k léčbě,
- doplňující otázky ohledně finančních a rodinných poměrů, životního stylu, samoléčení

a sebeposouzení zdravotního stavu,
- otázky na konkrétní užívání IS dle pacientova imunosupresivního režimu.

Adherence k léčbě byla měřena pomocí mezinárodního dotazníku *Medication Adherence Report Scale*, který byl vytvořen *Hornem a kol*.[94] Dotazník byl přeložen a validován na české prostředí (MARS-CZ).[95] MARS-CZ obsahuje pět otázek zaměřených zjištění četnosti non-A chování ve vztahu k léčebnému plánu pacienta. Otázky jsou konstruovány tak, že plná adherence je spojena s odpovědí „nikdy". Odpovědi jsou zaznamenávány na Likertově škále vyjadřující četnost. Odpověď „vždy" je hodnocena jedním bodem, „často" dvěma body, „někdy" třemi body, „zřídka" čtyřmi body a „nikdy" pěti body. Součtem všech bodů je dáno konečné skóre, které se může pohybovat od 5 do 25. Maximální skóre 25 bodů značí plnou adherenci, skóre < 23 udává nízkou adherenci.

Názory a postoje k léčbě byly analyzovány specifickou podškálou mezinárodního dotazníku *Beliefs about Medicines Questionnaire*, který byl také vytvořen *Hornem a kol*.[96] Dotazník byl přeložen a validován pro ČR (BMQ-CZ).[97] Specifická podškála BMQ-CZ sestává z jedenácti tvrzení, se kterými pacient vyjadřuje svůj souhlas či nesouhlas. Jednotlivá tvrzení jsou zaměřena buď na potřebu léčby (*necessity*), nebo na obavu z léčby (*concern*). Odpovědi jsou zaznamenávány na Likertově škále vyjadřující míru souhlasu, kdy odpověď „zásadně nesouhlasím" je hodnocena jedním bodem, „nesouhlasím" dvěma body, „nevím" třemi body, „souhlasím" čtyřmi body a „plně souhlasím" pěti body.

Dále následoval dotazník doplňující informace o pacientovi, které nebyly dostatečně zaznamenány v jeho zdravotnické dokumentaci, nebo které nebyly aktuální. V první části zaměřené na finanční a rodinné poměry byla zjišťována velikost bydliště (ve formě počtu obyvatel ve městě, ve kterém pacient žije), pracovní status, nejvyšší dosažené vzdělání a přibližný příjem celé domácnosti (tj. všech výdělečně činných členů). V druhé části zaměřené na životní styl bylo zjišťováno, zda a s jakou frekvencí pacient kouří, měří si krevní tlak, chrání se před slunečním zářením a jestli po TxL omezuje vybrané potraviny.

Třetí část byla věnována FT. Obsahovala otázky týkající se denní přípravy LČ. Bylo zjišťováno, kdo, kdy a jakým způsobem pacientům připravuje LČ. Následovaly otázky na pravidelné užívání DS, fytoterapie, vitamínů, stopových prvků nebo jiných volně prodejných LČ (OTC) se zaměřením na analgetika a rostlinných přípravků. Na závěr byl pacient požádán, aby zhodnotil svůj celkový zdravotní stav za použití pětipoložkové Likertovy škály s odpověďmi „výborné" až „špatné" a vyjmenoval preventivní vyšetření nebo očkování, která pravidelně absolvuje.

Poslední dotazník byl zaměřen na konkrétní užívání IS. Bylo zjišťováno, ve kterou dobu a v jakém vztahu k jídlu je každé IS užíváno. Dále čím jsou IS obvykle zapíjena a vyhovuje-li jejich velikost, tvar a chuť. Poslední otázka směřovala na výskyt NÚL. Dotazník s PRE byl navíc doplněn o otázky na pravidelné měření hmotnosti a výskyt neobvyklé stresové situace za poslední tři měsíce.

Otázky byly přečteny ve stejném znění všem pacientům. Jednotlivé rozhovory se následně lišily dle odpovědí pacientů. V rizikových oblastech (kde pacient odpověděl v rozporu s nejnovějšími doporučeními) byla provedena intervence v podobě poučení i s patřičným odůvodněním. Součástí

rozhovoru byl také prostor k otázkám ze strany pacienta. Na požádání mu byly vysvětleny indikace a způsob užití celé jeho FT.

3.1.2.2 Revize farmakoterapie

Podepsáním informovaného souhlasu pacient umožnil analýzu vybraných záznamů v nemocničním informačním systému FNHK. Ze zdravotnické dokumentace byla získána data ke dni vstupu do studie, tedy ke dni rozhovoru s pacientem. Pro standardizaci sběru byla data převedena do webové aplikace Katedry sociální a klinické farmacie.

U každého pacienta byly sbírány následující parametry:

- socio-demografické a klinické charakteristiky (např. věk, pohlaví, pracovní status),
- údaje o TxL, příčině selhání ledvin a další diagnózy pacienta,
- užívaná LČ,
- vybrané laboratorní a fyzikální vyšetření vztahující se k terapii IS (včetně TDM a markerů funkce štěpu).

3.1.3 Hodnocení

Každému pacientovi byl při vstupu do studie přidělen unikátní kód, který umožnil spárování výsledků ze zdravotnické dokumentace a z dotazníkových šetření. Data z webové aplikace byla převedena do Microsoft Excel. Dotazníky byly do Microsoft Excel převedeny pomocí formulářů Google. Mezinárodní dotazník MARS-CZ byl vyhodnocen dle specifických algoritmů. Vyhodnocení mezinárodního dotazníku BMQ-CZ není součástí této diplomové práce. Ostatní data byla zpracována metodami deskriptivní statistiky (např. průměr, medián, minimum, maximum, relativní a absolutní četnost). V rámci výsledků je dále prezentována jedna modelová kazuistika získaná revizí FT a zpracovaná metodou SAZE.[98]

3.2 Výsledky

V ČR se v současnosti nachází 7 transplantačních center, ve kterých se provádí transplantace srdce, plic, jater, ledvin, slinivky břišní, Langerhansových ostrůvků, tenkého střeva a do budoucna se připravuje transplantace dělohy. V roce 2015 se dle Koordinačního střediska transplantací uskutečnilo 793 orgánových transplantací, z toho 453 TxL. V roce 2016 bylo transplantováno 808 pacientů, z nichž 458 pacientů podstoupilo TxL.[90]

Transplantační centrum při Urologické klinice FNHK eviduje k 1. 3. 2017 celkem 412 pacientů v transplantační poradně. Za rok 2015 zde bylo transplantováno 40 pacientů, což představuje 9 % z celkového počtu TxL v ČR. V roce 2016 se počet nově transplantovaných pacientů snížil na 27. To odpovídá 6 % ze všech TxL na území ČR za toto období.

K účasti na studii bylo osloveno 235 pacientů po TxL, z toho 27 pacientů bylo transplantovaných v roce 2015, 18 v roce 2016 a 2 v roce 2017. 1 pacient nesouhlasil s písemným souhlasem ke studii, a byl proto ze studie vyřazen. 18 pacientů se odmítlo studie zúčastnit. Nejčastější důvod

odmítnutí účasti ve studii byl nedostatek času a neochota čekat. Dalších 5 pacientů splňovalo alespoň jedno vyřazovací kritérium, a proto nemohli být do studie zahrnuti. Celkový počet pacientů zahrnutých do studie je 211, což představuje 89,8 % z celkového počtu oslovených pacientů.

3.2.1 Základní charakteristiky

Studie se zúčastnilo 129 (61,1 %) mužů a 82 (38,9 %) žen v průměrném věku 56 let. Konkrétní údaje o věku jsou uvedeny v Tab. 6.

Tab. 6 Základní charakteristiky transplantovaných pacientů (N = 211)

Věk	**Počet let**
Průměr	55,8
SD	12,41
Medián	58
Minimum	26
Maximum	78

N: denominátor (100 %), SD: směrodatná odchylka

3.2.2 Socio-demografické charakteristiky

Téměř 90 % pacientů žilo ve městech a na obcích do 50 000 obyvatel a muselo do transplantační poradny ve FNHK dojíždět. Věkovému rozložení odpovídaly výsledky otázky na nejvyšší dosažené vzdělání. Podle pracovního statusu lze pacienty rozdělit přibližně na tři části. Jedna třetina byla zaměstnána, jedna se nacházela v invalidním a jedna ve starobním důchodu. Celkem 10 pacientů zároveň pracovalo a pobíralo nějakou formu invalidního důchodu. Pouze 18 pacientů uvedlo vysokoškolské vzdělání. Měsíční příjem přibližně odpovídal počtu členů v domácnosti. Celkem 20 % uvedlo, že žilo v domácnosti samo. Zároveň 30 % pacientů uvedlo příjem pod 20 000 Kč. Téměř polovina pacientů pak byla s výší příjmu nespokojená.

Konkrétní údaje jsou uvedeny v Tab. 7.

Tab. 7 Socio-demografické charakteristiky transplantovaných pacientů (N = 211)

Charakteristika	**Absolutní četnost**	**Relativní četnost**
Velikost bydliště (počet obyvatel)		
Méně než 5 000	96	45,5 %
5 000–9 999	47	22,3 %
10 000–49 999	45	21,3 %
50 000–99 999	20	9,5 %
Více než 100 000	3	1,4 %
Pracovní status (N = 221)		
Zaměstnán/OSVČ	65	29,4 %
Nezaměstnán	2	0,9 %
Student	1	0,5 %
Starobní důchod	77	34,8 %
Invalidní důchod	76	34,4 %

Nejvyšší dosažené vzdělání		
Základní	22	10,4 %
Vyučen/a	92	43,6 %
Středoškolské	79	37,5 %
Vysokoškolské	18	8,5 %
Společná domácnost		
Žije sám/sama	43	20,4 %
Měsíční příjem na domácnost (Kč)		
<10 000,-	5	2,4 %
10 000–19 999,-	61	28,9 %
20 000–29 999,-	74	35,1 %
30 000–39 999,-	32	15,1 %
40 000–49 999,-	12	5,7 %
50 000–59 999,-	8	3,8 %
60 000–69 999,-	3	1,4 %
>70 000,-	5	2,4 %
Bez odpovědi	11	5,2 %
Hodnocení výše měsíčního příjmu		
Dostatečný příjem	121	57,3 %
Nedostatečný příjem	89	42,2 %
Bez odpovědi	1	0,5 %

Kč: koruna česká, N: denominátor (100 %), OSVČ: osoba samostatně výdělečně činná

3.2.3 Přehled onemocnění uvedených v osobní anamnéze

Mezi nejčastější onemocnění sledovaných pacientů patřily poruchy kardiovaskulárního a cerebrovaskulárního systému. Arteriální hypertenze byla v anamnéze uvedena u 195 (92,4 %) pacientů. Ischemickou chorobou srdeční, kam byl zařazen i stav po akutním infarktu myokardu, trpělo 19 (48,3 %) pacientů, chronickým srdečním selháváním 9 (4,3 %) pacientů a 1 (0,5 %) pacient měl ve zdravotnické dokumentaci uvedenou diagnózu srdeční arytmie. Stav po cévní mozkové příhodě byl zaznamenán u 6 (2,8 %) pacientů. Ischemická choroba dolních končetin byla uvedena u 5 (2,4 %) a tromboembolická nemoc u 10 (4,7 %) pacientů.

Chronická anemie, která je jedním z faktorů přispívajících ke vzniku kardiovaskulárních chorob, byla zaznamenána u 33 (15,6 %) pacientů.

Téměř polovina transplantovaných pacientů měla diagnostikovanou poruchu v lipidovém spektru. Nějaká forma dyslipidemie byla přítomna u 102 (48,3 %) pacientů.

S vysokou frekvencí se dále vyskytovala endokrinologická a metabolická onemocnění. Diabetes mellitus 2. typu byl přítomen u 81 (38,4 %) pacientů a jeden pacient byl léčen na diabetes mellitus 1. typu. Poruchy funkce štítné žlázy byly zaznamenány u 25 (11,8 %) pacientů. Většinou se jednalo o hypothyreózu.

Depresivní a úzkostné stavy byly uvedeny u 9 (4,3 %) pacientů. Epilepsii mělo v anamnéze 5 (2,4 %) pacientů. Neurodegenerativní onemocnění nebyla ve zdravotnické dokumentaci uvedena nebo nebyla u sledované populace přítomna.

Poměrně časté byly také poruchy pohybového aparátu. Artróza (koxartróza, gonartróza) byla přítomna u 20 (9,5 %) a chronický vertebrogenní algický syndrom páteře u 20 (9,5 %) pacientů. Osteopenie byla uvedena u 19 (9,0 %) a osteoporóza u 8 (3,8 %) pacientů. Ve zdravotnické dokumentaci byly také četné záznamy o frakturách. Sníženou pohyblivostí trpělo 6 (2,8 %) pacientů, z toho určitou formou plegie trpěli 2 z nich.

Sledovaná onemocnění dýchacího traktu zahrnovala astma bronchiale a chronickou obstrukční plicní nemoc. Astma bronchiale se vyskytovalo u 6 (2,8 %) pacientů. Chronická obstrukční plicní nemoc u 8 (3,8 %) pacientů.

Z onemocnění trávicího traktu byla sledována vředová choroba žaludku a duodena, která byla zaznamenána u 8 (3,8 %). Refluxní ezofagitida u 6 (2,8 %) pacientů. Celkem 15 (7,1 %) pacientů trpělo divertikulózou sigmatu nebo jiné části gastroinstestinálního traktu. Určitá forma gastropatie byla dále uvedena u dalších 8 (3,8 %) pacientů.

Anamnéza nádorového nemocnění byla uvedena u 42 (19,9 %) pacientů.

S dlouhodobým užíváním IS je spojeno riziko častějšího výskytu některých onemocnění. Přehled a zastoupení těchto onemocnění je uveden v Tab. 8. Na jejich vzniku se však podílí mnohem více faktorů než jen samotná imunosupresivní léčba. Ze zdravotnické dokumentace však nebylo možné určit, zda pacient s daným onemocněním léčil už před samotnou TxL.

Celoživotní imunosuprese je také spojována s vyšším výskytem infekčních onemocnění. V anamnézách pacientů byly často uvedeny akutní nebo recidivující infekce respiračního a urogenitálního traktu.

Tab. 8 Vybraná onemocnění vyskytující se v anamnéze transplantovaných pacientů (N = 211)

Onemocnění	Absolutní četnost	Relativní četnost
Kardiovaskulární choroby		
Arteriální hypertenze	195	92,4 %
Cévní mozková příhoda	6	2,8 %
Ischemická choroba dolních končetin	5	2,4 %
Ischemická choroba srdeční	19	48,3 %
Metabolické poruchy		
Diabetes mellitus 2. typu	81	38,4 %
Dyslipidemie	102	48,3 %
Obezita centrálního typu	11	5,2 %
Kostní onemocnění		
Osteopenie	19	9,0 %
Osteoporóza	8	3,8 %
Nádorové onemocnění	42	19,9 %

N: denominátor (100 %)

3.2.4 Transplantace ledviny

Průměrná doba po TxL byla přibližně 7 let, z toho pro 23 pacientů se jednalo o druhou TxL. Celkem 18 pacientů bylo transplantováno v období kratším než půl roku. Další 3 pacienti podstoupili TxL mezi 6 až 12 měsíci a zbylých 190 pacientů bylo transplantováno již více jak před rokem. Kompletní údaje jsou uvedeny v Tab. 9.

Tab. 9 Doba po poslední transplantaci ledviny (N = 211)

Doba	Počet let
Průměr	7,4
SD	5,75
Medián	5
Minimum	0,2
Maximum	28

N: denominátor (100 %), SD: směrodatná odchylka

Nejčastější příčinou selhání ledvin byla chronická glomerulonefritida, která se vyskytovala u více než jedné třetiny pacientů. Nejčastější dědičné onemocnění ledvin, polycystóza ledvin,[99] se v námi sledované populaci vyskytovala u 38 (18,0 %) pacientů. Z toho více než u poloviny těchto pacientů byla prokázána pozitivní rodinná anamnéza alespoň u jednoho člena v přímé příbuzenské linii. Údaje o rodinné anamnéze byly čerpány výhradně ze zdravotnické dokumentace a u 22 (10,4 %) pacientů nebyla nalezena potřebná data. Kompletní údaje shrnuje Tab. 10.

Tab. 10 Charakteristiky týkající se transplantace ledvin (N = 211)

Charakteristika	Absolutní četnost	Relativní četnost
Pořadí transplantace ledviny		
První	188	89,1 %
Druhá	23	10,9 %
Typ transplantované ledviny dle dárce		
Kadaverózní	200	94,8 %
Od žijícího dárce	11	5,2 %
Příčina selhání ledvin		
Akutní glomerulonefritida	2	0,9 %
Diabetická nefropatie	13	6,2 %
Chronická glomerulonefritida	82	38,9 %
Z toho IgA nefropatie	30	14,2 %
Chronická intersticiální nefritida	18	8,5 %
Polycystóza ledvin	38	18,0 %
Jiné onemocnění	28	13,3 %
Rodinná anamnéza stran onemocnění ledvin		
Pozitivní	47	22,3 %
Negativní	142	67,3 %
Neuvedeno	22	10,4 %

IgA: imunoglobulin A, N: denominátor (100 %)

3.2.5 Renální funkce

Funkci štěpu jsme stanovili pomocí odhadu glomerulární filtrace (GFR). Ve FNHK je pro výpočet GFR používána metoda CKD-EPI *(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration),* která je také metodou volby dle KDIGO doporučení.[4] Hodnoty GFR a sérových hladin kreatininu shrnuje Tab. 11. Největší část pacientů se pohybovala v rozpětí GFR od 45 do 60 ml/min/1,73 m^2, což odpovídalo středně snížené funkci ledvin.[100]

Tab. 11 Odhad glomerulární filtrace metodou CKD-EPI a hladiny sérového kreatininu (N = 211)

Charakteristika	Absolutní četnost
Sérový kreatinin (µmol/l)	
Průměr	147,6
SD	63,38
Medián	132
Minimum	67
Maximum	488
Glomerulární filtrace (ml/min/1,73 m^2)	
Průměr	48,0
SD	17,47
Medián	48,0
Minimum	10,0
Maximum	96,6

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, N: denominátor (100 %), SD: směrodatná odchylka

3.2.6 Základní přehled farmakoterapie

V průměru užívali pacienti 11 LČ. Pokud pacient užíval stejné LČ ve dvou a více různých silách, počítal se každý LP zvlášť. Do výpočtu byly zahrnuty všechny LP, které uvedl lékař do zdravotnické dokumentace ke dni sběru dat, tzn. včetně OTC a DS. Dohromady měli pacienti ve zdravotnické dokumentaci uvedeno 60 OTC nebo DS, což odpovídá 0,3 OTC a DS na 1 pacienta. V této kategorii lékaři nejčastěji předepisovali vitamíny skupiny B, hořčík a antacida. Konkrétní údaje o počtu LČ shrnuje Tab. 12. Mimo to si téměř polovina, konkrétně 95 (45 %) pacientů, sama kupovala pravidelně nějaké LP v lékárně. Nejčastěji se jednalo o vitamíny, stopové prvky a analgetika. Obvykle pacienti zapíjeli LČ čistou vodou. Často však zvolili více možností najednou. Mezi další frekventované nápoje patřily různé druhy čajů. Jeden pacient dokonce přiznal pravidelné zapíjení večerních dávek LČ pivem. Konkrétní údaje jsou uvedeny v Tab. 13.

Tab. 12 Počet předepsaných léčiv (N = 211)

Charakteristika	Hodnota
Průměr	11,3
SD	2,96
Medián	11
Minimum	4
Maximum	20

N: denominátor (100 %), SD: směrodatná odchylka

Tab. 13 Základní charakteristiky užívané farmakoterapie (N = 211)

Charakteristika	Absolutní četnost	Relativní četnost*
Denní příprava léčiv		
Sám	192	90,1 %
Rodinný příslušník	20	9,4 %
Pečovatel	1	0,5 %
Obvyklé zapíjení léčiv		
Voda	165	78,2 %
Šťáva	45	21,3 %
Ovocný čaj	69	32,7 %
Černý/zelený čaj	69	32,7 %
Ovocný džus	7	3,3 %
Káva	6	2,8 %
Alkohol	1	0,5 %

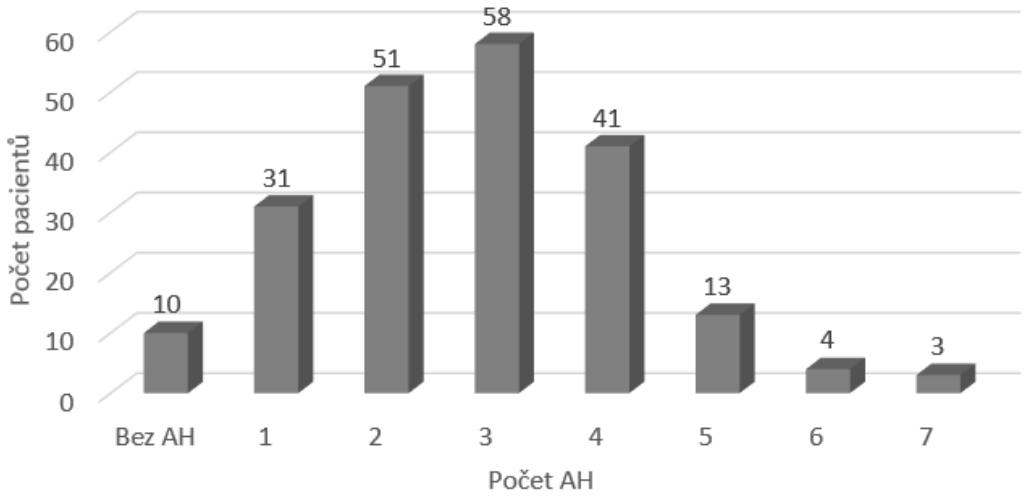
N: denominátor (100 %)

* Součet relativních četností převyšuje 100 %, neboť respondenti měli možnost označit více odpovědí.

3.2.7 Léková anamnéza pacientů

LČ byla seskupena podle Anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) klasifikace LČ. Až na výjimky užíval každý pacient alespoň jedno LČ z anatomické skupiny C sdružující LČ na kardiovaskulární systém. Konkrétně 7 pacientů užívalo kardiaka, 177 antihypertenziva (kam jsou řazeny i fixní kombinace LČ z dalších skupin), 53 diuretika, 13 vazoprotektiva a venofarmaka, 162 beta-blokátory, 118 blokátory kalciových kanálů a 62 LČ ovlivňující renin-angiotenzinový systém.

V Grafu 1 je znázorněno rozdělení pacientů podle počtu užívaných antihypertenziv. Do antihypertenziv byla počítána LČ z ATC skupiny C02, C03, C07–C09. Z grafu vyplývá, že nejvíce pacientů užívalo trojkombinaci LČ na snížení krevního tlaku. Ve 20 případech bylo dokonce předepsáno 5 a více antihypertenziv najednou.



Graf 1 Kombinace antihypertenziv (N = 211)

AH: antihypertenzivum, N: denominátor (100 %)

Téměř u všech pacientů byla zajištěna gastroprotekce, a to v 184 případech inhibitory protonové pumpy a v 18 antagonisty H2-receptorů. Nejčastěji pacienti užívali omeprazol o síle 20 mg v jedné denní dávce.

Většina pacientů byla v rámci terapie nebo sekundární prevence dále léčena antikoagulancii nebo antiagregancii. Celkem 138 pacientů užívalo antiagregačně působící kyselinu acetylsalicylovou v nízké dávce, 11 pacientů užívalo hepariny, 4 rivaroxaban a 12 pacientů bylo warfarinizovaných.

Dohromady užívali pacienti 126 LČ upravujících hladinu lipidů. Z toho se v 115 případech jednalo o statiny, v 5 o fibráty a ve zbylých 6 o LČ jiného typu. LČ potlačující tvorbu kyseliny močové užívalo 77 pacientů. Dále bylo nalezeno 27 LČ na terapii benigní hyperplazie prostaty a 11 LČ k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence.

Na léčbu diabetes mellitus užívali pacienti dohromady 92 LČ, z toho bylo 76 LČ ze skupiny inzulinů a jeho analogů a 16 perorálních antidiabetik. Celkem 25 pacientů užívalo LČ k terapii onemocnění štítné žlázy.

Další skupinou byla LČ působící na centrální nervový systém. Antidepresiva užívalo 15 pacientů. Nejčastěji se jednalo o skupinu selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. V lékové anamnéze mělo 13 pacientů uvedena LČ ze skupiny psycholeptik, konkrétněji anxiolytik, sedativ a hypnotik. Antiepileptika užívalo 7 pacientů, z toho jeden pacient ve dvojkombinaci.

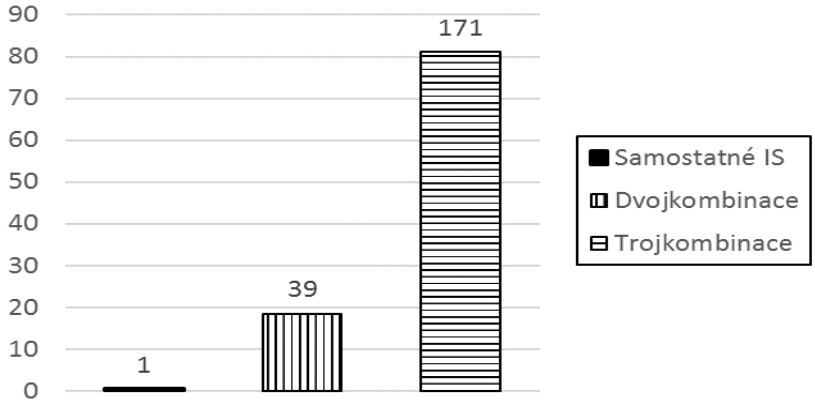
LČ k terapii osteoporózy byla indikována u 4 pacientů. Jednalo se o 2 LČ ze skupiny bisfosfonátů, 1 denosumab a 1 stroncium-ranelát. Navíc bylo 67 pacientů substituovaných vitamínem D, další 4 užívali DS s obsahem vápníku a 2 kombinaci obou těchto látek. Na bolest byl pacientům nejvíce předepisovaný metamizol. Nesteroidní antiflogistika jsme nalezli v anamnézách 3 pacientů. Dále 4 pacienti užívali opioidní analgetika.

V souhrnu bylo ve zdravotnické dokumentaci zaznamenáno 71 antiinfekčních LČ pro systémovou aplikaci. Všichni pacienti transplantovaní v období kratším než půl roku měli předepsanou profylaktickou léčbu sulfamethoxazolem v kombinaci s trimetoprimem a valganciklovir. Dále užívalo 11 pacientů nitrofurantoin, 9 cefalosporiny 2. generace, 9 trimetoprim samostatně nebo v kombinaci se sulfamethoxazolem, 1 linkosamidy, 1 metronidazol a 1 chinolony. Perorální antimykotika užíval 1 a perorální antivirotika 3 pacienti.

3.2.8 Imunosupresivní režimy a užívání imunosupresiv

3.2.8.1 Imunosupresivní režim

Nejčastěji pacienti užívali trojkombinaci IS. Rozložení imunosupresivních režimů podle počtu LČ znázorňuje Graf 2.



Graf 2 Počet IS v kombinaci (N = 211)

IS: imunosupresivum, N: denominátor (100 %)

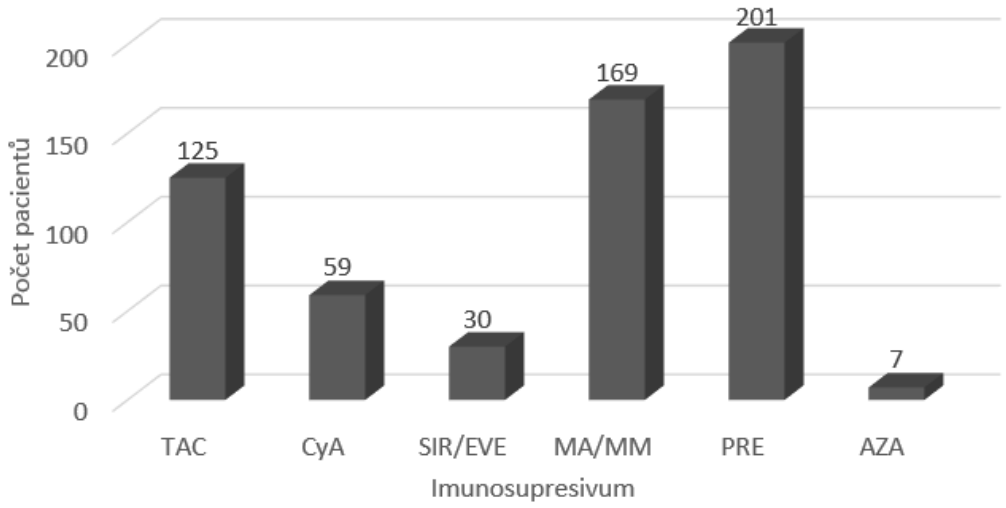
Nejfrekventovanější kombinace IS byla TAC + MM/MA + P, která byla nalezena u 107 pacientů. Celkově užívalo 125 pacientů TAC jako své hlavní IS, dále 59 pacientů CyA a zbylých 30 pacientů SIR nebo EVE. Tab. 14 uvádí jejich rozdělení podle různých imunosupresivních režimů.

Tab. 14 Rozdělení pacientů dle jejich imunosupresivních režimů (N = 211)

Hlavní imunosupresivum	Imunosupresivní režim	Absolutní četnost	Relativní četnost
SIR/EVE	SIR/EVE + MM/MA + PRE	11	5,2 %
	SIR + PRE	15	7,1 %
	SIR + AZA + PRE	1	0,5 %
CyA	CyA + MM/MA + PRE	44	20,9 %
	CyA + MM/MA	2	0,9 %
	CyA + PRE	9	4,3 %
	CyA + AZA + PRE	2	0,9 %
	CyA + EVE + PRE	1	0,5 %
	CyA	1	0,5 %
TAC	TAC + MM/MA + PRE	107	50,7 %
	TAC + MM/MA	5	2,4 %
	TAC + PRE	7	3,3 %
	TAC + AZA + PRE	3	1,4 %
	TAC + AZA	1	0,5 %
	TAC + SIR + PRE	2	0,9 %

AZA: azathioprin, CyA: cyklosporin, EVE: everolimus, MA: mykofenolová kyselina, MM: mykofenolát mofetil, N: denominátor (100 %), PRE: prednison, SIR: sirolimus, TAC: takrolimus

Následující Graf 3 znázorňuje zastoupení jednotlivých IS u sledovaného vzorku pacientů. Téměř všichni pacienti (201 z celkového počtu 211) užívali PRE.



Graf 3 Zastoupení jednotlivých imunosupresiv (N = 211)

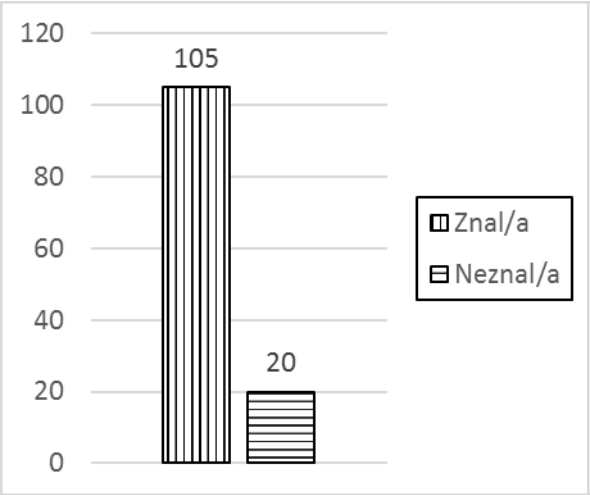
AZA: azathioprin, CyA: cyklosporin, EVE: everolimus, MA: kyselina mykofenolová, MM: mykofenolát mofetil, N: denominátor (100 %), PRE: prednison, SIR: sirolimus, TAC: takrolimus

3.2.8.2 Jednotlivá imunosupresiva

- **<u>Takrolimus</u>**

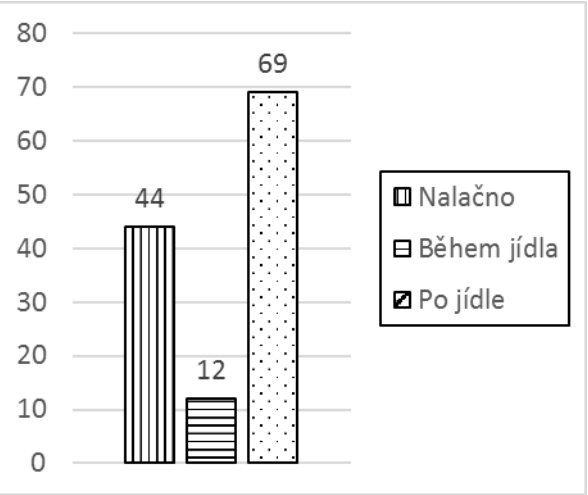
Nejčastějším základním IS byl TAC. Pacienti byli dotázáni, zda vědí, co jsou IS a jestli dokážou vyjmenovat, která z nich užívají. Graf 4 znázorňuje rozdělení pacientů podle znalosti/neznalosti TAC jako svého IS. Téměř všichni pacienti (96,0 %) užívali TAC s prodlouženým uvolňováním v dávkování jedenkrát denně, a to v LP Advagraf a Envarsus. Pouze 5 (4,0 %) pacientů užívalo LP Prograf s dávkováním po dvanácti hodinách.

Celkem 81 (64,8 %) pacientů užívalo pravidelně TAC v jiném vztahu k jídlu, než je doporučeno v SPC. Porovnání jednotlivých skupin dle vztahu k jídlu znázorňuje Graf 5.



Graf 4 Znalost užívání takrolimu (N = 125)

N: denominátor (100 %)



Graf 5 Užívání takrolimu ve vztahu k jídlu (N = 125) N: denominátor (100 %)

Většina pacientů byla spokojena s velikostí, tvarem a chutí LČ. Odpovědi na tuto otázku shrnuje Tab. 15. Jako důvod pro nespokojenost s LF pacienti uváděli velkou velikost tablety a tobolky.

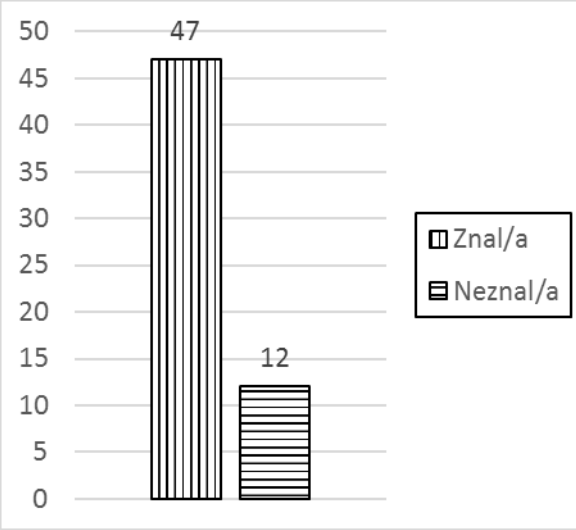
Tab. 15 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety takrolimu (N = 125)

Spokojenost s lékovou formou	Absolutní četnost	Relativní četnost
Ano	114	91,2 %
Ne	11	8,8 %

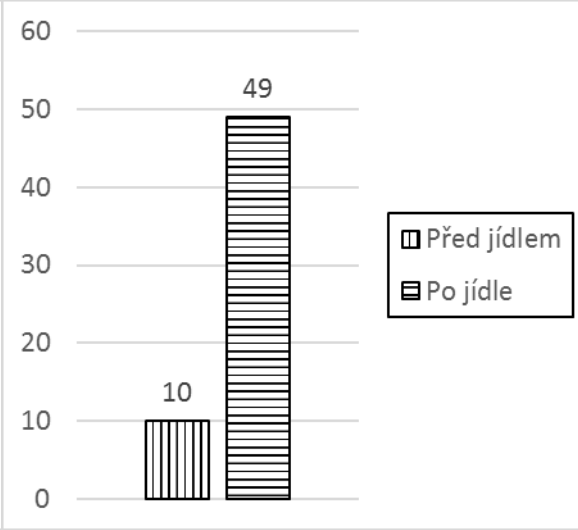
N: denominátor (100 %)

- **Cyklosporin**

Druhým nejčastějším základním IS byl CyA. Jak je znázorněno v Grafu 6, většina pacientů uvedla CyA jako své IS. Nejčastěji také užívali CyA po jídle. Výsledky jsou shrnuty v Grafu 7.



Graf 6 Znalost užívání cyklosporinu (N = 59) N: denominátor (100 %)



Graf 7 Užívání cyklosporinu ve vztahu k jídlu (N = 59) N: denominátor (100 %)

CyA je na českém trhu dostupný ve dvou lékových formách. Celkem 57 (96,6 %) pacientů užívalo tobolku a 2 (3,4 %) pacienti měli předepsaný CyA ve formě roztoku. Oba tito pacienti uchovávali roztok mimo lednici a neoplachovali pipetu po každé dávce. Jeden pacient uvedl alergii na tobolky jako důvod pro přechod z pevné lékové formy na tekutou. Hodnocení lékové formy je uvedeno v Tab. 16.

Tab. 16 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety cyklosporinu (N = 59)

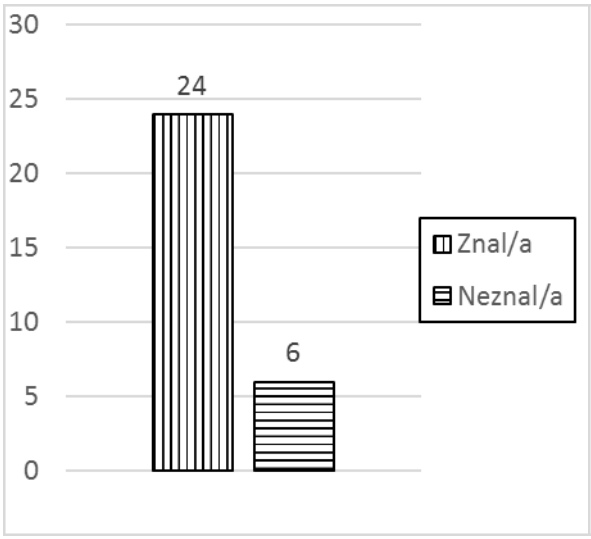
Spokojenost s lékovou formou	Absolutní četnost	Relativní četnost
Tobolka (N = 57)		
Ano	50	87,7 %
Ne	7	12,3 %
Roztok (N = 2)		
Ano	2	100 %
Ne	0	0 %

N: denominátor (100 %)

- **Sirolimus a everolimus**

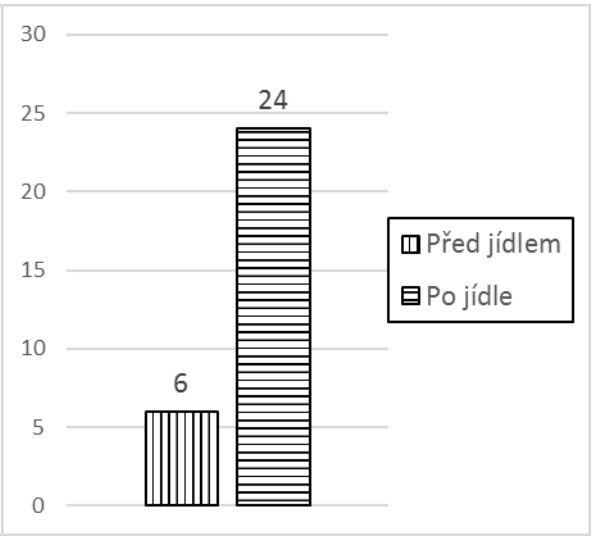
Z inhibitorů mTOR užívala většina pacientů SIR. Pouze 2 (6,7 %) pacienti uměli předepsaný EVE. Jedna pětina pacientů neuvedla SIR/EVE jako své IS. Konkrétní rozdělení pacientů dle znalosti/neznalosti SIR/EVE jako svého IS znázorňuje Graf 8.

Většina pacientů užívala pravidelně SIR i EVE po jídle. Výsledky jsou shrnuty v Grafu 9.



Graf 8 Znalost užívání sirolimu a everolimu (N = 30)

N: denominátor (100 %)



Graf 9 Užívání sirolimu a everolimu ve vztahu k jídlu (N = 30)

N: denominátor (100 %)

SIR je na českém trhu dostupný ve formě obalené tablety a olejové suspenze. EVE pouze ve formě obalených tablet. Všichni pacienti v naší studii užívali tablety a byli s lékovou formou spokojeni. Výsledky jsou uvedeny v Tab. 17.

Tab. 17 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety sirolimu a everolimu (N = 30)

Spokojenost s lékovou formou	Absolutní četnost	Relativní četnost
Ano	30	100 %
Ne	0	0 %

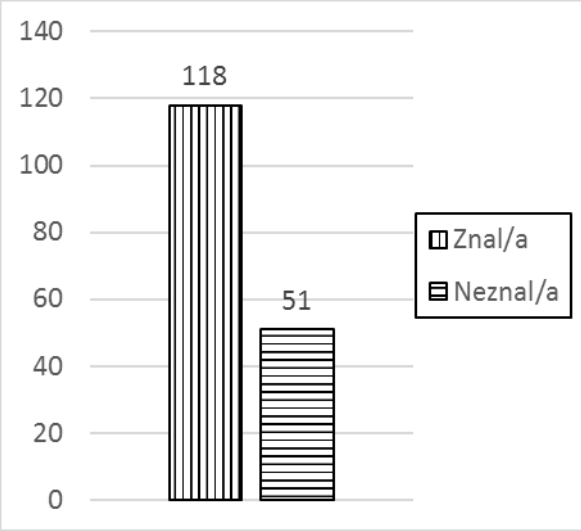
N: denominátor (100 %)

- **Mykofenolát mofetil a mykofenolová kyselina**

MM popř. MA byl často užíván do kombinace k jednomu ze základních IS. Graf 10 ukazuje, že téměř jedna třetina pacientů nebyla schopná vyjmenovat MM a MA jako své IS.

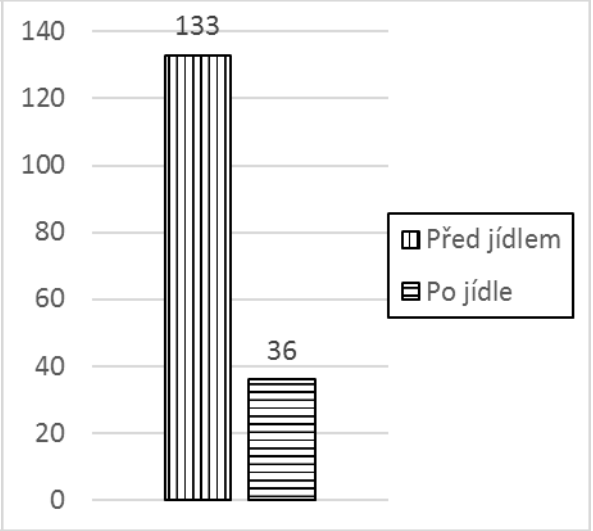
Většina pacientů užívala pravidelně MM a MA po jídle. Výsledky jsou uvedeny v Grafu 11.

Pouze 10 pacientů bylo nespokojených s lékovou formou MM a MA. Důvodem byla velká velikost tablety. Výsledky jsou v Tab. 18.



Graf 10 Znalost užívání mykofenolové kyseliny a jejího derivátu (N = 169)

N: denominátor (100 %)



Graf 11 Užívání mykofenolové kyseliny a jejího derivátu ve vztahu k jídlu (N = 169)

N: denominátor (100 %)

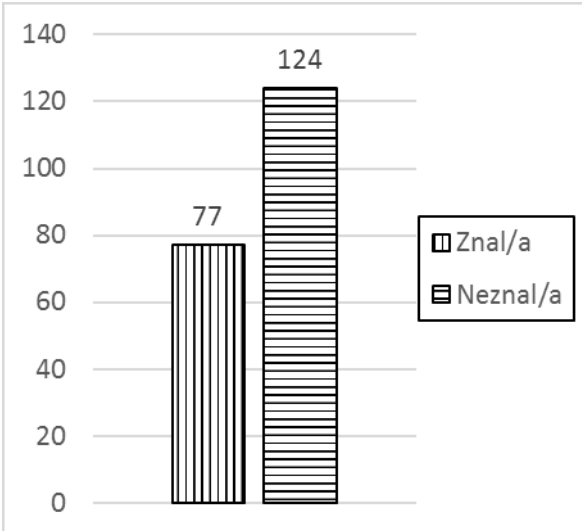
Tab. 18 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety mykofenolové kyseliny a jejího derivátu (N = 169)

Spokojenost s lékovou formou	Absolutní četnost	Relativní četnost
Ano	159	94,1 %
Ne	10	5,9 %

N: denominátor (100 %)

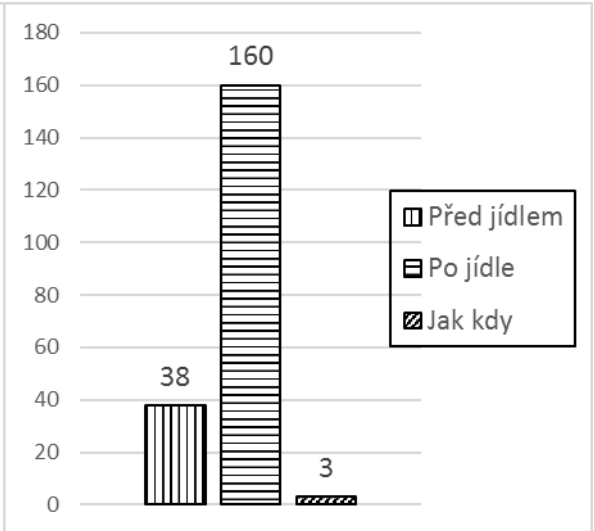
- **Prednison**

Téměř všichni pacienti užívali PRE do kombinace k jinému IS. Přibližně 2/3 pacientů si přitom neuvědomovala, že PRE patří mezi IS. Obecně měli povědomí o užívání tohoto LČ, nebyli ale schopni určit důvod užívání. Graf 12 vyjadřuje, kolik pacientů jmenovalo PRE jako své IS.



Graf 12 Znalost užívání prednisonu jako IS (N = 201)

N: denominátor (100 %)



Graf 13 Užívání prednisonu ve vztahu k jídlu (N = 201)

N: denominátor (100 %)

Většina pacientů užívala PRE po jídle. Pouze 3 pacienti uvedli, že užívali PRE nepravidelně před i po jídle a nemohli určit pouze jednu kategorii. V Grafu 13, který ukazuje užívání PRE ve vztahu k jídlu, jsou odpovědi těchto 3 pacientů uvedeny samostatně.

Hodnocení lékové formy je uvedeno v Tab. 19. Pacientům, kteří uvedli důvod pro nespokojenost s lékovou formou, nevyhovovala hořká chuť tablety.

Tab. 19 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety prednisonu (N = 201)

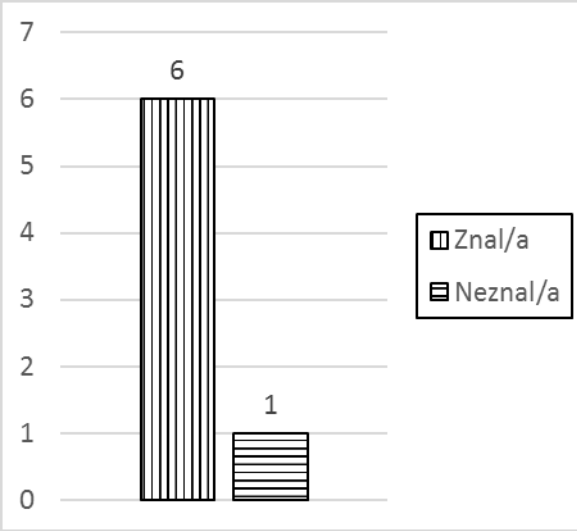
Spokojenost s lékovou formou	Absolutní četnost	Relativní četnost
Ano	187	93,0 %
Ne	14	7,0 %

N: denominátor (100 %)

- **Azathioprin**

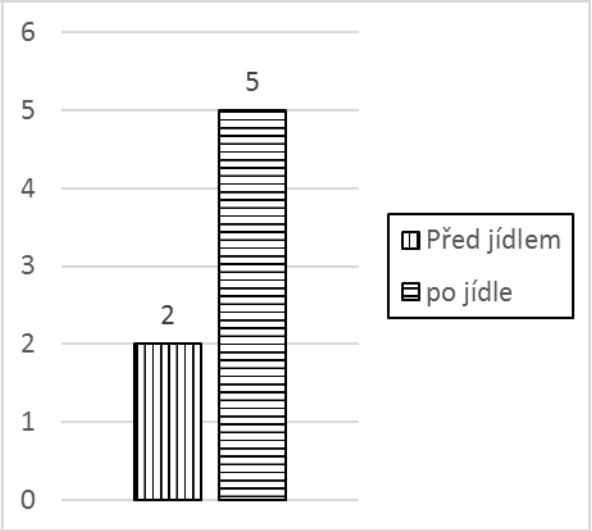
AZA užívalo pouze 7 pacientů. Většina z nich byla schopná zařadit AZA mezi IS. Výsledky jsou uvedeny v Grafu 14.

Většina pacientů užívá pravidelně azathioprin po snídani. Výsledky uvádí Graf 15.



Graf 14 Znalost užívání azathioprinu jako IS (N = 7)

N: denominátor (100 %)



Graf 15 Užívání azathioprinu ve vztahu k jídlu (N = 7)

N: denominátor (100 %)

Tab. 20 ukazuje spokojenost pacientů s tabletou AZA.

Tab. 20 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety azathioprinu (N = 7)

Spokojenost s lékovou formou	Absolutní četnost	Relativní četnost
Ano	6	85,7 %
Ne	1	14,3 %

N: denominátor (100 %)

3.2.9 Adherence k imunosupresivům

Pro nepřímé měření adherence byl použit dotazník MARS-CZ. Pro přímé měření adherence byly použity hodnoty TDM ze zdravotnické dokumentace.

3.2.9.1 Užívání imunosupresiv

- **Pomůcky k usnadnění užívání léčiv**

Vzhledem k vysokému počtu užívaných LČ bylo zjišťováno, jakým způsobem si je pacienti připravují a jaké pomůcky k tomu používají. Přednostně byl dotazník zaměřen na IS. Jedna pětina pacientů uvedla, že používají dávkovač (nebo jemu podobné zařízení) na týdenní přípravu IS. Téměř polovina pacientů uvedla, že měla sepsaný seznam LP, který pravidelně aktualizovala po každé návštěvě poradny. Teoreticky měli výčet LP včetně dávkování k dispozici všichni pacienti, neboť je součástí každé zprávy o ambulantním vyšetření. Výsledky jsou uvedeny v Tab. 21.

Tab. 21 Pomůcky k usnadnění užívání léčiv (N = 211)

	Absolutní četnost	Relativní četnost*
Dávkovač	63	29,9 %
Kartička/papír/tabulka	119	56,4 %
Nic	112	53,1 %

N: denominátor (100 %)

* Součet relativních četností převyšuje 100 %, neboť respondenti měli možnost označit více odpovědí.

- **Vyhodnocení české verze dotazníku Medication Adherence Report Scale**

Průměrné skóre adherence podle MARS-CZ bylo 24,7 ± 0,74. Ostatní hodnoty jsou uvedené v Tab. 22. Pouze 6 (2,8 %) pacientů vykazovalo nízkou adherenci k léčbě.

Tab. 22 Skóre adherence podle MARS-CZ (N = 211)

Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum
24,7	±0,74	25	16	25

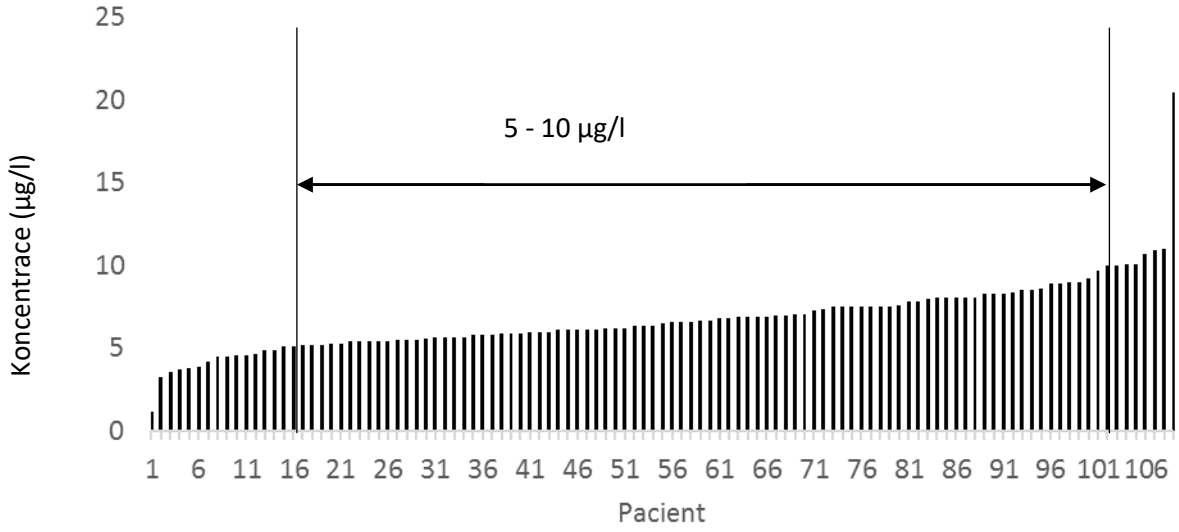
MARS-CZ: česká verze Medication Adherence Report Scale, N: denominátor (100 %), SD: směrodatná odchylka

- **Hladiny imunosupresiv v plazmě**

Krev na stanovení hladiny IS v plazmě je odebírána v čase nejnižších očekávaných koncentracích, tzn. těsně před následující dávkou.

Ve FNHK je rozmezí hladiny TAC v plazmě stanoveno na 10–15 μg/l pro pacienty do 1 měsíce po TxL. Pro ostatní pacienty je rozmezí stanoveno na 5–10 μg/l, avšak vyšší hladiny TAC v plazmě jsou přípustné u pacientů transplantovaných za poslední čtvrt rok. Ze 125 pacientů užívajících TAC bylo 16 transplantovaných v období kratším než 3 měsíce. U těchto pacientů byly nalezeny hodnoty v rozmezí 5–15 μg/l, což odpovídá průsečíku obou stanovených rozmezí. Žádný z těchto pacientů neměl hladinu TAC v plazmě nižší než 5 μg/l. Zároveň všichni pacienti 1 měsíc po TxL měli koncentrace ve vyšším terapeutickém rozmezí.

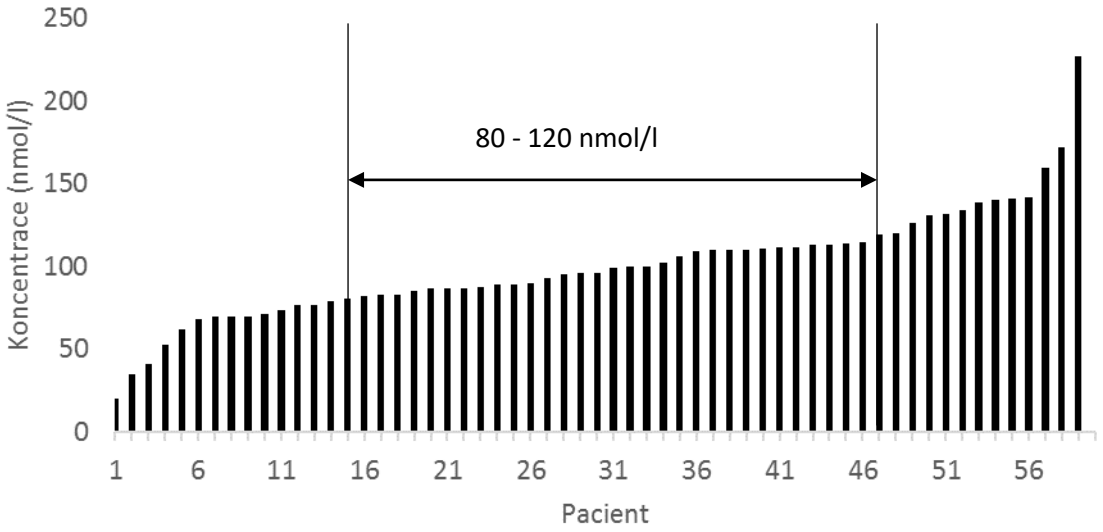
Hladiny ostatních pacientů, kteří byli transplantováni v období delším než 3 měsíce, jsou uvedeny v Grafu 16. Svislé vodorovné čáry určují optimální rozmezí stanovené pro TDM ve FNHK. Celkem se mimo terapeutické rozmezí nacházelo 20 pacientů. Nižší koncentrace TAC v plazmě byla nalezena u 14 z nich. Nejméně bylo naměřeno 1,2 µg/l. Tento pacient měl ve své zdravotnické dokumentaci uvedeno podezření na non-A k léčbě. Zdokumentována byla řada intervencí zahrnující neúspěšné pokusy o telefonický kontakt a opakované edukace o nutnosti užívání IS. V následující době měl být pacient převeden jiný LP se stejnou účinnou látkou. Další pacient s naměřenou hladinou pouze 3,3 µg/l měl ve své dokumentaci výrazné kolísání hladiny TAC v plazmě za poslední dobu. Intervence ze strany lékaře zahrnovala zvýšení dávky TAC a včasnou kontrolu za 14 dní. Jeden pacient měl sníženou dávku TAC z důvodu kombinované terapie se SIR a jeden pacient byl toho času léčen vysokými dávkami PRE a ve zdravotnické dokumentaci měl uveden sestupný trend v dávce TAC. Další pacient uvedl, že den před plánovanou kontrolou zapomněl užít své IS. Z ostatních 9 pacientů měli pouze 2 pacienti hladinu pod 4,5 µg/l. Významně vyšší koncentraci TAC v plazmě jsme zaznamenali pouze u jednoho pacienta. Tento pacient měl ve



zdravotnické dokumentaci uvedeno, že užil před odběrem ranní dávku IS.

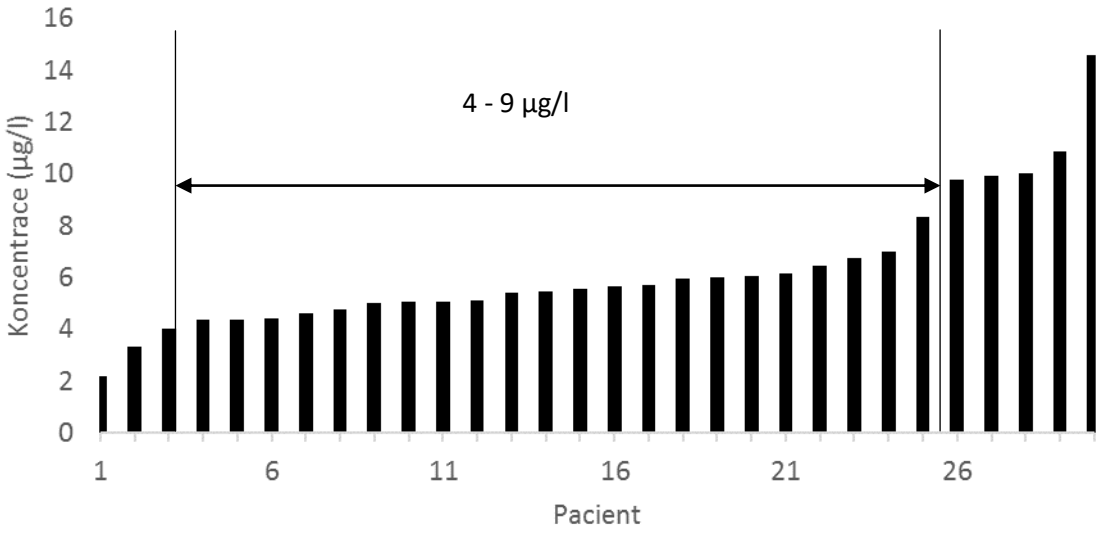
Graf 16 Hladiny takrolimu v plazmě u pacientů alespoň 3 měsíce po transplantaci (N = 109)
N: denominátor (100 %)

Rozmezí hladiny CyA v plazmě je 80–120 nmol/l u pacientů alespoň 3 měsíce po TxL. Rozdělení pacientů dle vzestupných hladin CyA v plazmě je uvedeno v Grafu 17. U 14 pacientů byla zaznamenána nižší hladina CyA v plazmě, z toho nejnižší získaná hodnota byla pouze 20 nmol/l CyA v plazmě. U tohoto pacienta byla dávka CyA záměrně snížena z důvodu protrahované pneumonie. Pacient s druhou nejnižší naměřenou hodnotou CyA v plazmě měl ve zdravotnické dokumentaci uveden sestupný trend v hladině při neměnné dávce LČ. Naopak u 11 pacientů byla naměřena hladina nad hranicí 120 nmol/l. Nejvyšší hladina CyA v plazmě byla 227 nmol/l. Tento pacient byl transplantován na konci roku 2014 a nenacházel se v indukční ani v antirejekční fázi imunosupresivní terapie. Ve zdravotnické dokumentaci bylo uvedeno podezření na LI.



Graf 17 Hladiny cyklosporinu v plazmě (N = 59)
N: denominátor (100 %)

Pro hladinu SIR i EVE v plazmě v udržovací fázi terapie je ve FNHK stanoveno rozmezí 4–9 µg/l. Rozložení pacientů dle jejich hladin SIR nebo EVE v plazmě je uvedeno v Grafu 18. Ze dvou pacientů, kteří měli uvedenou nižší koncentraci SIR v plazmě, se jeden pacient nacházel v riziku závažných bakteriálních infekcí z důvodu splenektomie a jeden pacient byl léčen kombinovanou léčbu s TAC. Naopak vyšší hladina SIR byla nalezena u 5 pacientů. Z nich se ale 4 nacházeli těsně nad limitním rozmezím. Oba pacienti užívající EVE měli koncentraci IS v normě.



Graf 18 Hladina sirolimu a everolimu v plazmě (N = 30)
N: denominátor (100 %)

3.2.9.2 Stravovací návyky

Sledovali jsme četnost konzumace potravin, které jsou známými inhibitory CYP3A4. Pacienti často znali riziko interakce mezi jejich LČ a grapefruitem. Výsledky ukazuje Tab. 22. Z 6 (2,9 %) pacientů, kteří odpověděli pomocí možností „Vždy“ a „Často“, uvedli 4 konzumaci pomela a 2 konzumaci

grapefruitu přibližně jedenkrát týdně. V Tab. 23 jsou dále uvedeny odpovědi na konzumaci slaných potravin a omezování solení.

Tab. 23 Vybrané stravovací návyky (N = 211)

Konzumace	Absolutní četnost	Relativní četnost
Grapefruit, granátové jablko, pomelo a džusy z těchto druhů ovoce		
Vždy	1	0,5 %
Často	5	2,4 %
Někdy	30	14,3 %
Zřídka	31	14,8 %
Nikdy	143	68,1 %
Slané potraviny a solení bez omezení		
Ano	143	67,8 %
Ne	68	32,2 %

N: denominátor (100 %)

3.2.9.3 Životní styl

- **Pravidelný self-monitoring krevního tlaku**

Téměř všichni pacienti po TxL měli diagnostikovanou arteriální hypertenzi. Přes 80 % z nich si pravidelně měřilo doma krevní tlak tonometrem. Konkrétní odpovědi jsou uvedeny v Tab. 24.

Tab. 24 Upřesnění odpovědi na měření krevního tlaku (N = 211)

Měření krevního tlaku	Absolutní četnost	Relativní četnost*
Ano	114	54,0 %
Pouze při potížích	44	20,9 %
Pouze týden před plánovanou kontrolou	2	0,9 %
Měří mi ho praktický lékař	12	5,7 %
Ne	39	18,5 %

N: denominátor (100 %)

* Součet relativních četností převyšuje 100 %, neboť respondenti měli možnost označit více odpovědí.

- **Pravidelné měření hmotnosti u pacientů užívajících prednison**

Dlouhodobé užívání KS může vést ke zvýšené chuti k jídlu a k zvyšování tělesné hmotnosti. Téměř 4/5 pacientů, konkrétně 160 (79,6 %), uvedlo, že se doma pravidelně vážili a měli přehled o své tělesné hmotnosti.

- **Výskyt stresové situace u pacientů užívajících prednison**

Významná stresová situace může vychýlit hladinu KS v plazmě. Za poslední 3 měsíce, tedy za dobu od poslední kontroly v transplantační poradně, zažilo podle výpovědi 55 (27,4 %) pacientů významnou stresovou situaci.

- **Ochrana před slunečním zářením**

V naší studii uvedlo 153 (72,5 %) pacientů, že se po TxL vědomě chránilo před slunečním zářením. Následně bylo zjišťováno, zda pacient používal nějaký ze 4 nejběžnějších způsobů ochrany. Na tuto otázku byli dotázáni i ti pacienti, kteří uvedli, že se před sluncem nechrání. Každý mohl zvolit 0 až 4 možností. Výsledky jsou uvedeny v Tab. 25.

Tab. 25 Upřesnění způsobu fotoprotekce (N = 211)

Způsob ochrany	Absolutní četnost	Relativní četnost*
Přípravky s ochranným faktorem	55	26,1 %
Pokrývka hlavy a/nebo dlouhý rukáv	72	34,1 %
Nechodí ven přes poledne	112	53,1 %
Nenavštěvuje solárium	211	100,0 %

N: denominátor (100 %)

* Součet relativních četností převyšuje 100 %, neboť respondenti měli možnost označit více odpovědí.

- **Povědomí o vybraných preventivních prohlídkách**

Pacienti transplantační poradny ve FNHK absolvovali kromě pravidelných kontrol u nefrologa také každoročně rentgen plic, elektrokardiogram, ultrazvuk břicha a graftu a ženy gynekologickou prohlídku. U pacientů nad 50 let byl navíc prováděn test na okultní krvácení ve stolici (hemokult). Při pozitivním výsledku hemokultu mohli být pacienti odesláni na kolonoskopii. Ženy nad 50 let také jednou za rok absolvovali prohlídku na mamologii a muži starší padesáti let prohlídku na urologii (včetně vyšetření prostaty). Při podezření na dané onemocnění byli pacienti dále odesláni na denzitometrii nebo na kožní vyšetření. V naší studii byli pacienti dotázáni, zda podstoupili vyšetření na hustotu kostního minerálu (denzitometrie), vyšetření na rakovinu tlustého střeva (kolonoskopie) a rakovinu prsu (mamografie). Celkem 74 (26,6 %) pacientů odpovědělo, že žádné z těchto vyšetření ještě neabsolvovalo. Jejich odpovědi nebyly ověřovány ve zdravotnické dokumentaci. Výsledky jsou uvedeny v Tab. 26.

Tab. 26 Vybrané preventivní prohlídky (N = 211)

Preventivní prohlídky*	Absolutní četnost	Relativní četnost**
Denzitometrie	49	23,2 %
Kolonoskopie	81	38,4 %
Mamografie	68	32,2 %
Jiné	6	2,8 %
Žádné	74	35,1 %

N: denominátor (100 %)

* Vyjma preventivních prohlídek u praktického a zubního lékaře.

** Součet relativních četností převyšuje 100 %, neboť respondenti měli možnost označit více odpovědí.

- **Pravidelné očkování proti chřipce a pneumokokovým infekcím**

Většina pacientů neabsolvovala po TxL očkování proti chřipce ani proti pneumokokovi. Výsledky jsou uvedeny v Tab. 27.

Tab. 27 Pravidelné očkování proti chřipce a pneumokokovým nákazám (N = 211)

Druh očkování	Absolutní četnost	Relativní četnost
Očkování proti chřipce	41	19,4 %
Očkování proti pneumokokovi	4	1,9 %
Žádné	166	78,7 %

N: denominátor (100 %)

- **Kouření**

Podle výpovědi pacientů se v 187 (88,6 %) případech jednalo o nekuřáky. Z nich jich celkem 59 (28,0 %) v minulosti kouřilo.

3.2.10 Subjektivní nežádoucí účinky imunosupresiv

Pacienti byli v rámci rozhovoru požádáni o vyjmenování NÚL, o kterých si mysleli, že se u nich vyskytly z důvodu užívání IS. Z 201 pacientů užívajících PRE jich byla polovina (49,3 %) přesvědčených, že se u nich za dobu užívání kortikosteroidu nějaký NÚL objevil. Při aktivním dotazování pacientů na konkrétní subjektivní NÚL uvedený v SPC PRE nebo na signály značící možné riziko výskytu těchto NÚL, bylo zjištěno, že 68 (33,8 %) pacientů v danou chvíli trpělo na otoky dolních končetin, 56 (27,9 %) pacientů zaznamenalo zvýšenou chuť k jídlu a 11 (5,5 %) změny nálad. Celkem 56 (27,9 %) pacientů si všimlo zhoršení hojení ran, 43 (21,4 %) mělo kožní problémy a 11 (5,5 %) si stěžovalo na zvýšené ochlupení. Dalších 56 (27,9 %) pacientů trpělo bolestmi zad a 27 (13,4 %) bolestí svalů. Problémy s trávicím traktem uvedlo 35 (17,4 %) pacientů. Častější infekce zaznamenalo 10 (5,0 %) pacientů.

MM, resp. MA užívalo 169 pacientů. Kromě NÚL uvedených již u PRE (infekce a změny nálady) pacienti uvedli ve 24 (14,2 %) případech bolesti kloubů a 8 (4,7 %) případech bolesti hlavy. Další 2 (1,2 %) pacienti pociťovali souvislost mezi užíváním MM/MA a řídkou stolicí. Z 184 pacientů užívajících inhibitory kalcineurinu uvedlo 37 (20,1 %) třes rukou jako nejvýraznější NÚL v časné době po nasazení LČ. TAC užívalo 34 z nich. Dále byla jmenována bolest hlavy, problémy s trávicím traktem a častější infekce. Celkem 3 (1,6 %) pacienti užívajících PRE i CyA zaznamenalo zvýšené ochlupení a 15 (8,2 %) pacientů užívajících PRE i TAC trpělo nespavostí. Z 6 pacientů užívajících AZA 1 (16,7 %) uvedl častější výskyt infekcí a 1 (16,7 %) zvýšenou tvorbu modřin. Inhibitory mTOR byly spojeny s nejnižším výskytem subjektivních NÚL. Bolest hlavy byla uvedena u 2 (6,7 %) a recidivující infekce močových cest u 3 (10,0 %) pacientů. Ostatní NÚL se překrývaly s těmi uvedenými u PRE.

3.2.11 Sebehodnocení zdravotního stavu

V rámci rozhovoru měl každý respondent možnost posoudit svůj zdravotní stav a ohodnotit ho pomocí pětipoložkové Likertovy škály. Výsledky shrnuje Tab. 28. Celkem 51 pacientů ohodnotilo svůj současný zdravotní stav jako výborný nebo velmi dobrý. Naproti tomu pouze 6 pacientů považovalo své zdraví za špatné. U těchto pacientů nebyla zjištěna snížená GFR v porovnání s ostatními pacienty (průměrná GFR 53,9 ml/min/1,73 m^2). Polovina z těchto pacientů se však v dané době nacházela v akutní fázi jiného vážného, např. nádorového onemocnění.

Tab. 28 Sebehodnocení zdravotní stavu (N = 211)

Zdravotní stav	Absolutní četnost	Relativní četnost
Výborný	16	7,6 %
Velmi dobrý	35	16,7 %
Dobrý	112	53,3 %
Ucházející	41	19,5 %
Špatný	6	2,9 %

N: denominátor (100 %)

3.3 Analýza lékových problémů u vybraného pacienta

Kazuistika:

Pacient: **žena, 73 let (1944)**

Rodinná anamnéza: matka zemřela na nádorové onemocnění, otec po akutním infarktu myokardu.

Pracovní a sociální anamnéza: starobní důchodkyně, dříve masérka; žije s manželem.

Alergická anamnéza: otoky dolních končetin po felodipinu, alergická reakce na metronidazol v anamnéze, leukopenie při terapii AZA.

Osobní anamnéza:
Transplantace kadaverózní ledviny 9/2000.
- Chronické selhání ledvin na podkladě polycystózy ledvin.
- Pro morbus Bowen převedena na základní IS SIR (2008).
- Stav po akutní pyelonefritidě štěpu (2013).

Sekundární arteriální hypertenze.
Fibrilace síní, ejekční frakce levé komory 65 %.
Sick sinus syndrom.
Steroidní diabetes mellitus.
Polycystóza pankreatu.
Erytematózní gastritida a bulbitida.
Kombinovaný dyspeptický syndrom.
Vertebrogenní algický syndrom páteře.
Osteopenie až osteoporóza dolních končetin.
Nedoslýchavost.

Léková anamnéza:

Rapamune 1 mg (sirolimus)	1-0-0, 2-0-0	obden
Prednison 5 Léčiva (prednison)	1-0-0	
Anopyrin 100 mg (kyselina acetylsalicylová)	1/2-0-0	
Torvacard 10 (atorvastatin)	0-0-1	
Helicid 20 Zentiva (omeprazol)	1-0-1	
Protelos 2 g (stroncium-ranelát)	1-0-0	

Alpha D3 0,25 µg (alfakalcidol)	1-0-0
Trajenta 5 mg (linagliptin)	1-0-0
Oltar 2 mg (glimepirid)	1-0-0
Cynt 0,4 (moxonidin)	1/2-1/2-1
Lokren 20 mg (betaxolol)	0-0-1/2
Prestarium Neo Combi (perindopril a indapamid)	1-0-0 síla neuvedena
Betamed 20 mg (betaxolol)	1-0-0
Doxazosin Mylan 4 mg (doxazosin)	1/2-0-1 zvýšeno z 0-0-1
Furon 40 mg (furosemid)	1/2-0-0
Eliquis 2,5 mg (apixaban)	1-0-1

Laboratorní hodnoty a fyzikální vyšetření:

Krevní tlak	156/72	mm Hg
Tepová frekvence	64	počet/min
Leukocyty	5,6	10*9/l
Erytrocyty	4,17	10*12/l
Hemoglobin	115	g/l
Hematokrit	0,35	
Trombocyty	126	10*9/l
Glykémie (lačná)	6,4	mmol/l
Sodík	143	mmol/l
Draslík	3,9	mmol/l
Vápník	2,31	mmol/l
Fosfor	0,99	mmol/l
Močovina (v séru)	11,5	mmol/l
Kreatinin (v séru)	133	µmol/l
Kyselina močová (v séru)	492	µmol/l
GFR dle CKD-EPI	0,575	$ml*s^{-1}$ $(1,73\ m^2)^{-1}$
Celkový cholesterol	4,37	mmol/l
HDL-cholesterol	1,4	mmol/l
LDL-cholesterol	2,37	mmol/l
Triacylglyceroly	1,9	mmol/l
RAPA (sirolimus)	5,11	µg/l

Analýza DRP:

1. Užívání dvou LP se stejnou účinnou látkou betaxolol.
2. Užívání stroncium-ranelátu u pacientů s kardiovaskulárními chorobami.
3. Kontraindikace moxonidinu u pacientů s diagnózou sick sinus syndromu.
4. Překročené maximální dávkování moxonidinu a podávání ve třech denních dávkách.
5. Časté půlení tablet u geriatrického pacienta s polyfarmakoterapií.
6. Kyselina acetylsalicylová v subterapeutické dávce při nejasné indikaci.
7. Dlouhodobá hyperurikemie bez FT.
8. Dávkování omeprazolu u seniorů.
9. Úprava dávky perindoprilu při snížené funkci ledvin + nejasná síla přípravku.

DRP: **Duplicita v terapii**

Signál rizika: Pacientka užívala zároveň Lokren a Betamed. Oba LP obsahují stejnou účinnou látku betaxolol.

Analýza a změření rizika: Betaxolol je kardioselektivní betalobkátor ß-receptorů s prodlouženou účinností, bez vnitřní sympatomimetické aktivity a s malým membrány stabilizujícím účinkem. Jeho obvyklé dávkování je 20 mg jedenkrát denně v ranních hodinách. V některých případech lze zvýšit dávku na 40 mg denně. U pacientů s renálním selháváním s GFR vyšší než 0,333 $ml*s^{-1}$ (1,73 $m^2)^{-1}$ není potřeba úprava dávky.[101] Pacienta užívala 40 mg denně. Vzhledem k různým názvům LP a stejné síle účinné látky lze předpokládat, že se nejedná o záměrné navýšení dávky lékařem. Duplicita zvyšuje riziko NÚL. Pacienta je zároveň léčena na diabetes mellitus 2. typu. Užívání betablokátorů u diabetiků je spojeno s rizikem maskování akutní hypoglykemie.

Eliminace rizika: Vhodné vysadit jeden LP. Vzhledem k faktu, že i přes vysoký počet antihypertenziv (moxonidin, betaxolol, perindopril, doxazosin, indapamid) není krevní tlak plně kompenzován (156/72 mm Hg), bylo by na místě přehodnotit současnou FT, vyloučit nelze ani nedostatečnou adherencí ze strany pacientky.

DRP: **Kontraindikace LČ**

Signál rizika: Užívání stroncium-ranelátu u pacientů s kardiovaskulárními chorobami.

Analýza a změření rizika: Stroncium-ranelát je osteoanabolikum určené k terapii nemoci kostí. V roce 2014 byly publikovány výsledky studie Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik (PRAC) Evropské lékové agentury, kvůli kterým bylo přehodnoceno používání této léčivé látky. Stroncium-ranelát má být předepsán k léčbě osteoporózy pouze u pacientů, kteří nemohou být léčeni jinými LČ pro tuto indikaci.[102] Kontraindikací stroncium-ranelátu je nekontrolovaný vysoký krevní tlak, ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda a srdeční infarkt.[101] U pacientky byla diagnostikována fibrilace síní a sick sinus syndrom. Vzhledem k vyššímu věku a nízkým renálním funkcím se také nachází ve vyšším riziku kardiovaskulárních onemocnění. V dostupné zdravotnické dokumentaci nebyly nalezeny jasné kontraindikace antiresorpční terapie (např. bisfosfonátů). Pacientka však trpí dyspeptickým syndromem, tento stav mohou bisfosfonáty zhoršovat, dále užívá další LČ s gastrotoxickým potenciálem (PRE a kyselinu acetylsalicylová).

Eliminace rizika: Dostatečná suplementace vitamínem D v terapeutických dávkách (v terapii se nachází pouze 0,25 µg alfakalcidolu), obzvláště, jedná-li se o imunosuprimovanou pacientku, která by se měla před sluncem více chránit. Doporučený příjem vápníku by měl být 1200–1500 mg denně. S ohledem na aktuální stav a komorbidity je třeba ve spolupráci s osteologem zhodnotit terapii osteoporózy a případně provést její úpravy.

DRP: **Kontraindikace LČ**

Signál rizika: Moxonidin je kontraindikován u pacientů s diagnózou sick sinus syndromu.

Analýza a změření rizika: Moxonidin je agonistou imidazolinových receptorů v mozkovém kmeni. Stimulací těchto receptorů dochází k snížení aktivity sympatiku. Je řazen mezi antihypertenziva s centrálním účinkem. Ovlivňuje vedení vzruchu v síňokomorovém i atrioventrikulárním uzlu. Je proto nevhodný pro nemocné s atrioventrikulárními bloky a sick sinus syndromem.[101] Moxonidin je navíc užíván v maximální jednotlivé dávce. U pacientky je zvýšené riziko bradykardie.

Eliminace rizika: Stejně jako v případě duplicity betablokátorů v terapii je na místě přehodnocení antihypertenzní léčby.

DRP: **Vysoká dávka LČ a nevhodné dávkovací schéma**

Signál rizika: Překročené maximální dávkování moxonidinu a podávání ve třech denních dávkách.

Analýza a změření rizika: Biologický účinek je 2,5 hodiny u moxonidinu a 5 hodin u jeho metabolitů. Ty jsou účinné přibližně z 10 %. Jednotlivá maximální dávka je 0,4 mg moxonidinu, celková maximální denní dávka rozdělená do dvou dílčích dávek je 0,6 mg účinné látky.[101] U pacientky byl moxonidin dávkován v síle 0,2 mg ráno, 0,2 mg v poledne a 0,4 mg večer. Celková denní dávka byla 0,8 mg, což překračovalo maximální denní dávku uvedenou v SPC. Při snížení funkci ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) je navíc biologický poločas 1,5–2krát vyšší. Hodnota clearance kreatininu pacientky byla 34,5 ml/min. Za nevhodný byl také považován časový interval mezi jednotlivými dávkami.

Eliminace rizika: Vzhledem k předchozímu DRP doporučujeme vyřadit moxonidin z terapie a jeho antihypertenzní účinek nahradit vhodnou alternativou.

DRP: **Problém s podáním či užitím LČ**

Signál rizika: Časté půlení tablet u geriatrických pacientů s polyfarmakoterapii.

Analýza a změření rizika: Půlení tablet představuje vhodné řešení individuální dávky LČ, pokud není k dispozici v potřebné lékové síle. Zároveň je tento postup často uplatňován při zahajování terapie a titraci dávky nebo při užití dvou a více různých dávek stejného LP během dne. Pacientka musela půlit 5 LP najednou. V případě kyseliny acetylsalicylové, betaxololu v LP Lokren a furosemidu nebyly k 11. 4. 2017 k dispozici na trhu alternativy v potřebné lékové síle. Všechny tyto tablety je navíc možné půlit. Moxonidin byl na trhu k dispozici i v síle 0,2 mg, avšak pacientka LČ užívá v různých denních dávkách. Tablety jsou kulaté a bez půlící rýhy. Doxazosin se v LP od firmy Mylan vyskytuje ve formě tablety s prodlouženým uvolňováním. Pacienti by tuto tabletu neměli půlit.[101] Pacientka je navíc ve vysokém věku a půlení tablet pro ni může být problematickým.

Eliminace rizika: V rámci revize antihypertenzní terapie by měly být zvoleny takové síly LP, aby byl počet půlených tablet snížen na minimum. Jedná se zejména o doxazosin, který je k dispozici také v poloviční dávce 2 mg. Dále se jedná o moxonidin. Pacientce by měla být v lékárně doporučena půlička tablet a dávkovač na léky. Ten však nelze použít pro všechna LČ pacientky.

DRP: **Nízká dávka a nejasná indikace LČ**

Signál rizika: Kyselina acetylsalicylová v subterapeutické dávce při nejasné indikaci.

Analýza a změření rizika: Dlouhodobá léčba nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové je indikována např. u pacientů s nestabilní anginou pectoris, dále při sekundární prevenci reinfarktu, tranzitorní ischemické ataky a po cévních chirurgických nebo intervenčních výkonech.[101] V současné době není doporučováno užívání kyseliny acetylsalicylové u pacientů v primární prevenci KVCH.[103] Obvyklá dávka je 75–150 mg denně. Vyšší dávky nezvyšují antiagregační účinnost, pouze analgetickou účinnost a riziko NÚL. Pacientka užívala 50 mg denně. Zároveň je pacientka z důvodu chronické fibrilace síní léčena perorálními antikoagulancii (apixaban). Tato kombinace zvyšuje riziko krvácení. Pokud neexistuje další indikace pro užívání kyseliny acetylsalicylové, neměla by být tato kombinace používána.[104]

Eliminace rizika: Vzhledem k absenci jasné indikace lze považovat užívání kyseliny acetylsalicylové u této pacientky za zbytné.

DRP: **Chybějící LČ**

Signál rizika: Hyperurikemie bez FT.

Analýza a změření rizika: V současné době se doporučuje nenasazovat léčbu na snížení hladiny kyseliny močové v krvi, pokud je urikémie opakovaně pod hodnotami 540 µmol/l a pokud se jedná o onemocnění asymptomatické.[105] K dispozici jsme měli pouze jednu hodnotu urikémie, která byla 492 µmol/l. Nicméně vzhledem k významně snížené funkci ledvin je u pacientky zvýšeno riziko nefrolithiázy. Normalizace hladiny kyseliny močové v krvi může vykazovat nefroprotektivní účinky.[106]

Eliminace rizika: Nasazení LČ ze skupiny inhibitorů xantinoxidázy v nízké dávce a pokračovaní ve sledování změn urikémie v čase.

DRP: **Vysoká dávka LČ**

Signál rizika: Dávkování omeprazolu u seniorů

Analýza a změření rizika: Omeprazol je inhibitor protonové pumpy, který je u pacientky indikován z důvodu dyspeptického syndromu. Zároveň je užíván v rámci gastroprotekce, pokud jsou přítomny další rizikové faktory (u pacientky zejména terapie kyselinu acetylsalicylovou a PRE). Obvyklá dávka je 20 mg jednou denně nejlépe v ranní dávce nalačno, kdy dochází k největší aktivaci parietálních buněk.[101] Pacientka užívala 20 mg ráno a 20 mg večer, tedy dohromady 40 mg denně. U starších osob navíc dochází ke zvýšení clearance omeprazolu a prodloužení jeho eliminačního poločasu. Účinnou dávkou omeprazolu u seniorů je tedy už 10 mg denně.[107] Vyšší dávka inhibitorů protonové pumpy, zvlášť, pokud je podávána seniorům a dlouhodobě, zvyšuje riziko NÚL, kterými jsou zejména deficit vitaminu B12, deficit železa, hypomagnezemie, fraktury kostí a střevní infekce.[108]

Eliminace rizika: Je třeba posoudit míru dyspeptických potíží pacientky a zvážit snížení dávky omeprazolu.

DRP: **Nejasná síla LP + potenciálně vysoká dávka LČ**

Signál rizika: Úprava dávky perindoprilu při snížené funkci ledvin, zároveň neuvedení síly LP ve zdravotnické dokumentaci.

Analýza a změření rizika: LP Prestarium Neo Combi byl k 5. 5. 2017 na českém trhu k dispozici ve dvou silách, a to buď v síle 5 mg perindoprilu a 1,25 mg indapamidu, a nebo v síle 10 mg perindoprilu a 2,5 mg indapamidu. U pacientů se sníženou funkcí ledvin by měla být dávka perindoprilu snížena. Při clearance kreatininu v rozmezí 30 až 60 ml/min je doporučována dávka 2 mg denně.[101] Hodnota 34,5 ml/min u pacienty odpovídá tomuto rozmezí. Dávka perindoprilu je proto vysoká u obou dostupných LP. Při renální insuficienci je také snížena diuretická účinnost indapamidu.

Eliminace rizika: Doplnit sílu LP do zdravotnické dokumentace a v rámci již dříve doporučované revize antihypertenzní terapie u pacientky zvolit vhodné dávky LČ vzhledem k aktuálnímu stavu funkce ledvin.

4 Diskuze

V ČR je každým rokem transplantováno přibližně 450 pacientů. Toto číslo se každoročně zvyšuje. Spolu s tím také narůstá počet pacientů zařazených do listiny čekatelů na TxL, na tzv. *waiting list*.[90] S četností prováděných zákroků se zdokonaluje technika chirurgického zákroku a jsou vyvíjeny nové LP s pozměněnou strukturou léčivé látky nebo s výhodnější lékovou formou. Například v roce 2003 byl na evropský trh uveden LP s léčivou látkou EVE, který je strukturně odvozen od SIR.[49] V roce 2007 byl registrován LP obsahující TAC s prodlouženým uvolňováním, který umožnil dávkování v jedné denní dávce.[47] I přes pokrok se však doposud nepodařilo provést TxL, která by nevyžadovala následnou celoživotní imunosupresivní léčbu. A právě proto by podpora adherence k IS měla být součástí základní ZP.

V transplantační poradně ve FNHK bylo k 1. 3. 2017 evidováno 412 pacientů po TxL. Většina z nich byla transplantována právě v této nemocnici. Edukace stran IS byla zajišťována propouštěcím lékařem/lékařkou a následně zdravotní sestrou v transplantační poradně. Ke studii byla oslovena více než polovina všech pacientů navštěvujících poradnu ve FNHK. Strukturovaný rozhovor byl proveden s 211 pacienty. Z IS užívali nejčastěji TAC, MM/MA a PRE v trojkombinaci, což odpovídalo nejnovějším mezinárodním standardům.

Subjektivní hodnocení adherence k IS bylo v naší studii zprostředkováno mezinárodním dotazníkem MARS-CZ. Jedná se o jednoduchý a finančně nenáročný dotazník, který se ukazuje být vhodným nástrojem k identifikaci potenciální non-A k léčbě. Průměrné skóre adherence podle MARS-CZ bylo v naší studii 24,7 ± 0,74. Obdobné skóre (24,4 ± 1,2) bylo získáno *Ládovou et al.*[95] ve studii zabývající se adherencí k dlouhodobé léčbě statiny. Pro vyhodnocení dotazníku jsme se rozhodli použít skórování podle *Ládové et al*., která se ve své práci zabývala ověřením psychometrických vlastností české verze dotazníku. Sám autor dotazníku přesné skórování neurčil. *Ládová* určila hranici 23 bodů z celkových 25, která oddělovala vysokou a nízkou adherenci. Tento počet bodů odpovídal 92% adherenci k léčbě. Někteří autoři navrhují hranici posunutou na 20 bodů, což by odpovídalo 80% adherenci k léčbě.[20] Specifikem imunosupresivní terapie po TxL je však mnohonásobné zvýšení rizika rejekce transplantovaného orgánu již při mírně sníženém užívání IS.[75,76] Samotná ztráta funkce štěpu je pak dějem nevratným a představuje život ohrožující stav. U pacientů po TxL je proto vyžadována striktní adherence k terapii.[4] I přes přísnější kritéria hodnocení byla v naší studii zaznamenána vysoká adherence u 97,2 % pacientů po TxL. Naproti tomu *Matoulková et al.*,[109] zabývající se adherencí k léčbě u diabetických pacientů, získala skóre vyšší než 23 bodů u 68,3 % pacientů. Do této studie však bylo zahrnuto pouze 41 pacientů.

Výsledky jsme porovnali se studiemi, ve kterých byla adherence k IS měřena obdobnou dotazníkovou metodou. Bohužel v žádné z těchto studií nebyl použit dotazník MARS. Stejně jako v naší studii vykazovali pacienti vysokou adherenci k léčbě. Oproti jiným chronickým onemocněním jsou pacienti po TxL vděčni svému ošetřujícímu týmu za novou ledvinu. Také si pamatují na období, kdy byli závislí na dialyzačních metodách a vědí, kam může vést ztráta funkce štěpu.

Ve švédské studii byl použit dotazník *Basel Assessment of Adherence with Immunosuppressive medication Scales* (BAASIS), který byl přímo vyvinut k měření adherence k IS. Non-A byla identifikována u 17 % transplantovaných pacientů.[110] Ve švýcarské studii byla pomocí dotazníku

BAASIS identifikována non-A u 23,7 % transplantovaných pacientů. Nejrizikovějším faktorem vedoucím k non-A byla prostá zapomětlivost.[111]

V nizozemské studii byl také použit dotazník BAASIS. Non-A byla zjištěna u 17 % pacientů 6 týdnů po TxL a 27 % u pacientů 6 měsíců po TxL. Závěrem této studie bylo, že s dobou po TxL klesalo přesvědčení pacienta o nutnosti pravidelného užívání IS. Toto přesvědčení bylo zároveň nižší u mladších pacientů.[112]

Výsledky naší studie jsou pravděpodobně nadhodnocené oproti reálné situaci. Limitem naší studie bylo vyloučení pacientů v antirejekční fázi terapie, u kterých dále nebyl zkoumám důvod selhání funkce štěpu. Do studie dále nebyli zahrnuti pacienti, kteří vyjádřili nesouhlas se svou účastí v ní. Obecně je nevýhodou dotazníkových šetření jednoduchost záměrného zkreslení výsledků směrem k pozitivním hodnotám. Dotazník je o to rizikovější, pokud má pacient možnost sám posoudit své postoje a chování. Každý pacient vnímá své chování jinak. Roli může hrát také obava ze selhání, zklamání svého lékaře či výčitek ze strany tazatele. I přesto je dotazníkové šetření důležitý nástroj, díky kterému je možné získat konkrétní názor každého pacienta. Samotné šetření je pak jednoduše aplikovatelné a výsledky jsou snadno porovnatelné napříč různými onemocněními i zeměmi. Riziko nadhodnocení je však vždy nutné zohlednit.

Přímé měření adherence bylo zajištěno pomocí sledování hladin IS v plazmě. Jak je znázorněno v Grafech 16, 17 a 18, většina pacientů se nacházela ve stanoveném rozmezí TDM pro FNHK. Odlišné hladiny LČ v plazmě mohou být dány individuálním léčebným režimem, laboratorní chybou, nesprávně nastavenou dávkou LČ (vzhledem ke stavu pacienta, fázi onemocnění, potenciálním LI a genetické výbavě) nebo nesprávným užíváním. Non-A je častěji spojena s nízkými koncentracemi LČ v krvi, byť vzhledem k biologickým poločasům sledovaných IS odráží jejich užití pouze v několika předchozích dnech. Nižší hladina TAC v plazmě byla naměřena u 14 pacientů, z toho se 2 pacienti nacházeli v individuálním léčebném režimu. Hladina CyA pod stanoveným limitem byla nalezena také u 14 pacientů, z toho byl opět 1 pacient lékařem záměrně léčen nižšími dávkami LČ. U SIR byli nalezeni 2 pacienti s nižší koncentrací LČ v plazmě. U obou šlo o záměr lékaře. EVE užívali pouze 2 pacienti a oba se nacházeli ve stanoveném rozmezí. Protože je TDM standardně měřeno u všech tří základních IS, získali jsme prostým sečtením 25 pacientů s potenciálním rizikem non-A. To odpovídá 11,8 % z celkového počtu 211 transplantovaných pacientů. K dispozici jsme však měli pouze jednu hladinu TDM a nelze tedy vyloučit výjimečně odlišnou hodnotu danou laboratorní chybou nebo mimořádnou situací v životě pacienta. Velká část pacientů se také pohybovala v blízkosti stanovených rozmezí.

Při porovnání obou metod dohromady nebyla nalezena žádná shoda dotazníků s hodnotami TDM. Všech 6 pacientů s nízkou adherencí k léčbě dle MARS-CZ mělo koncentrace LČ v normě. Jeden pacient se dokonce pohyboval mírně nad stanoveným rozmezím.

V rámci naší studie jsme dále analyzovali řadu faktorů, které by potenciálně mohly ovlivnit míru adherence k léčbě. Socio-demografické charakteristiky byly srovnatelné se švédskou, švýcarskou i nizozemskou studií. Průměrný věk transplantovaných pacientů byl 56 let. Zastoupení mužů bylo lehce nadpoloviční. V pracovním poměru se pak nacházela pouze jedna třetina z transplantovaných. Nezaměstnanost jako rizikový faktor non-A byla zaznamenána u 2 pacientů. Průměrný měsíční příjem na domácnost byl ovlivněn počtem jejích členů. Celkem 20 % transplantovaných uvedlo, že žilo v domácnosti samo. Lehce vyšší počet byl zjištěn u nizozemské

a švédské studie, naopak nižší ve švýcarské studii. Naše studie neověřovala, zda nedošlo ke zkreslení výsledků úmyslným uvedením nepravdivých informací ze strany pacienta. Přitom podhodnocení by mohla nasvědčovat například skutečnost, že měsíční příjem do 19 999,- uvedlo celých 30 % pacientů. Subjektivně pak 42 % pacientů ohodnotilo svůj měsíční příjem jako nedostatečný. V kontextu nejvyššího dosaženého vzdělání, které hraje v rámci průměrného měsíčního příjmu poměrně významnou roli, uvedlo stupeň „Základní“ pouze 10 % pacientů.

Z faktorů spojených se zdravotním stavem byla sledována doba po TxL, typ dárce ledviny a výskyt NÚL. U všech těchto faktorů byla analyzována a potvrzena asociace s non-A přímo u pacientů po TxL.[113] Průměrná doba po TxL byla 7,4 let. Všichni pacienti transplantovaní v období kratším než půl roku vykazovali vysokou adherenci k IS podle dotazníku MARS-CZ i hodnot TDM. Dále může hrát roli samotný transplantovaný orgán. Naprostá většina ledvin k TxL je v ČR získávána od kadaverózního dárce. V naší studii mělo pouze 11 (5 %) pacientů TxL s ledvinou od žijícího dárce. Ve Spojených státech amerických a západní Evropě se však toto číslo pohybuje okolo 30 %.[110,111,112,114] Dle některých studií právě pacienti, kteří získali ledvinu od žijícího dárce, měli vyšší riziko non-A. V naší studii jsme opravdu u 3 pacientů z 11 zaznamenali nižší hladinu IS dle TDM, u dalších třech jiné než maximální skóre MARS-CZ a u jednoho pacienta jak nízkou hladinu TAC v plazmě, tak skóre MARS-CZ 24 bodů. Domníváme se, že důvodem pro nižší adherenci k léčbě u těchto pacientů může být neznalost života závislého na dialyzačních metodách, neboť tito pacienti byli často transplantováni krátce po selhání funkce ledvin. Dle švýcarské studie mohou být také pacienti více přesvědčeni o kompatibilitě graftu s jejich imunitním systémem a můžou být méně přesvědčeni o nutnosti užívání IS.[111] Existují však také studie, které naznačují, že TxL od žijícího dárce může naopak vést pacienta k pocitu větší odpovědnosti a zavázanosti za získaný orgán. Obavy z NÚL byly nejčastěji zaznamenány ve spojitosti s užíváním PRE. Mohlo by se jednat o tzv. syndrom příbalového letáku. Často se vyskytující byl tremor rukou u pacientů užívajících TAC v prvním roce po TxL.

Svůj zdravotní stav zhodnotila většina pacientů jako „Dobrý“. Pouze 6 pacientů ho považovalo za „Špatný“, přičemž však 3 z nich byli v dané chvíli léčeni na jiné akutní onemocnění. Za zmínku stojí, že všech těchto 6 nespokojených pacientů užívalo CyA jako hlavní IS a 2 z nich měli naměřené koncentrace v plazmě těsně pod stanoveným rozmezím. Nebylo však zjišťováno, zda se nejednalo o individuálně udržované snížené hladiny IS nebo dokonce o LI s jinou aktuální FT.

Specificita imunosupresivní léčby po TxL, jak už bylo zmíněno výše, spočívá v užívání více IS najednou. Kombinace IS je rizikovým faktorem non-A z pohledu komplikovanosti a komplexnosti dávkovacího režimu. V časné době po TxL je také terapie často upravována nebo měněna. U nejčastější kombinace IS, TAC + MM/MA + PRE, zahrnovala denní imunosupresivní léčba užívání 3 LP ráno a 1–2 LP večer. Nezřídka také pacienti užívali více sil jednoho LČ najednou. Pacientů jsme se proto zeptali, zda dokážou svá IS vyjmenovat. Výsledky ukázaly, že většina pacientů byla schopna vyjmenovat své základní IS (TAC, CyA, SIR), jedna třetina však nedokázala zařadit MM/MA. Celé dvě třetiny pak nevyjmenovaly PRE. Je však nutné podotknout, že si pacienti byli vědomi užívání PRE, nezařadili ho však mezi IS a nedokázali určit jeho indikaci. Dále jsme zjišťovali konkrétní návyky užívání IS ve vztahu k jídlu. TAC by měl být z důvodu vyšší absorpce užíván nalačno, tzn. alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 až 3 hodiny po jídle. PRE je naopak doporučováno užívat po jídle. Všechna IS je nutné dávkovat každý den ve stejnou dobu a ideálně ve stejném vztahu k jídlu. Neznalost správného užívání IS byla jedním z nejvýznamnějších DRP

identifikovaných v rámci naší studie. Ve skutečnosti užívalo TAC nalačno pouze 35 % a PRE po jídle 80 % pacientů. Ze 14 pacientů s nižšími hladinami TAC v plazmě jich 8 užívalo TAC pravidelně po jídle. Na základě těchto výsledků se domníváme, že zdravotničtí pracovníci v rámci edukace po TxL mohli klást důraz pouze na samotné užití/spolknutí IS. Pacienti užívající TAC ve správném vztahu k jídlu uvedli, že se tyto informace dozvěděli v přilehlé nemocniční lékárně nebo v příbalovém letáku.

Až na výjimky užívali všichni pacienti kromě IS také LČ na kardiovaskulární systém. Nejčastěji se jednalo o léčbu arteriální hypertenze. Více než dvě antihypertenziva denně mělo indikováno téměř 60 % pacientů. I když adherence k antihypertenzivům a dosahování cílů léčby nebyly předmětem této studie, sledovali jsme alespoň pravidelný self-monitoring krevního tlaku. Více jak 80 % pacientů uvedlo, že si pravidelně měřilo krevní tlak. Většina pacientů také užívala LČ na gastroprotekci. Majoritně byl zastoupený inhibitor protonové pumpy omeprazol v jedné denní dávce. Časté bylo také užívání LČ na snížení hladiny lipidů v krvi. Nejčastěji se jednalo o atorvastatin ve večerní dávce. Kyselinu acetylsalicylovou v polední dávce mělo předepsáno 138 pacientů. Dalších 25 pacientů užívalo LČ na štítnou žlázu. Během studie bylo zjištěno, že průměrný počet LČ připadajících na jednoho pacienta byl 11. V rámci každého rozhovoru měl pacient možnost požádat o vysvětlení jakékoliv nejasnosti týkající se jeho FT. Intervence byla provedena písemně vyznačením do lékařské zprávy nebo ústní formou. Z našich zjištění vyplývá, že zdaleka ne všichni transplantovaní pacienti byli orientováni ve své FT.

Vzhledem k vysokému počtu LČ jsme se také zajímali o to, jak si je pacienti sami denně připravují. Jednou z možností je používání dávkovačů, kam si pacient může připravit svá LČ dopředu i na několik dní. Další možností jsou tzv. *reminders*, které ve správný čas připomenou užití LČ. Ty však v ČR zatím nejsou příliš známým a využívaným pomocníkem. Přes nespornou výhodu dávkovačů a reminderů je na místě zmínit, že dle SPC mají být IS vyjmuta z blistrů až teprve těsně před samotným užitím. Navzdory tomu si je jedna pětina pacientů pravidelně připravuje na týden dopředu do dávkovačů. Domníváme se, že ačkoliv dávkovače nejsou pacientům užívajícím IS doporučovány, jedná se o důležitou pomůcku usnadňující užívání LČ. Ve švýcarské studii analyzujících rizikové faktory vedoucí k non-A u pacientů po TxL bylo právě nepoužívání dávkovačů signifikantně spojeno s nízkou adherencí.[113]

Dalším aspektem naší studie byla analýza postojů pacientů k self-managementu. Ten úzce souvisí s adherencí k léčbě, jak vychází přímo z její definice dle WHO.[22] V rámci stravovacích návyků jsme se zabývali konzumací potravin, které jsou známými inhibitory cytochromu P-450 nebo p-glykoproteinu. Vysoké povědomí měli pacienti o potenciálním riziku LI s grapefruitem. Jen ve 4 případech byla uvedena konzumace pomela a pouze ve dvou případech konzumace grapefruitu přibližně jedenkrát týdně. Sledovali jsme také, kolik pacientů omezovalo slané potraviny a solení, případně dosolování jídel. Snížený příjem soli je doporučován při otocích dolních končetin, které u transplantovaných pacientů mohou souviset se selháváním funkce štěpu, popř. se zvýšenou retencí sodíku způsobenou užíváním kortikosteroidů. Dalšími příčinami těchto otoků pak může být léčba blokátory vápníkových kanálů, ale také žilní onemocnění dolních končetin, srdeční selhávání, lymfedém nebo nedostatek bílkovin v těle. Otoky nohou zaznamenalo 68 pacientů. Konzumaci soli bez omezení uvedl přesně stejný počet pacientů. I přes shodu v číslech však nelze dát tato čísla do příčinné souvislosti. Pacienti dlouhodobě trpící otoky dolních končetin byli svým nefrologem informováni o vhodnosti změny ve stravování, zatímco pacienti bez symptomů nemusí být

omezováni vůbec. V rámci rozhovoru však bylo každému pacientovi, který uvedl, že trpí otoky nohou a zároveň konzumuje sůl bez omezení, doporučeno snížit přísun soli a zároveň vysvětleno, jak spolu tyto dva aspekty mohou souviset.

Imunosuprimovaní pacienti také patří do rizikové skupiny osob, které jsou více ohroženy nádorovými onemocněními, zejména karcinomy kůže. Měli by proto ve zvýšené míře dbát na ochranu před slunečním zářením. Významným DRP nalezeným v naší studii byla právě neadekvátní fotoprotekce pacientů po TxL. Téměř ¾ pacientů uvedlo, že se nějakým způsobem chránilo před slunečním zářením. Nejčastěji jmenovali omezení pobytu na slunci v poledních hodinách nebo nošení vhodného oděvu (pokrývka hlavy, dlouhý rukáv). Pouze 55 (tj. 26 %) transplantovaných pacientů si však pravidelně aplikovalo přípravky s ochranným faktorem. Podobné výsledky byly nalezeny ve studii *Cetkovské et al.*,[74] ve které se před sluncem chránilo 57 % z celkového počtu 190 pacientů po TxL. Ochranné přípravky používalo pouze 66 (61 %) z nich. Jsme přesvědčeni, že pravidelná reedukace pacienta může posílit jeho motivaci k péči o své zdraví. Nezastupitelnou roli zde může sehrát kromě zdravotníků transplantační poradny také farmaceut v rámci dispenzace IS v lékárně. Orientuje se a má přehled o přípravcích s vysokým UV faktorem na trhu. Pacientovi tak může pomoci s výběrem vhodné alternativy, která mu bude nejpříjemnější a bude mu nejvíce vyhovovat. Již v rámci naší studie proběhla vyškoleným farmaceutem malá intervence, během které byla každému pacientovi vysvětlena potřeba zvýšené ochrany před slunečním zářením a byl podpořen k pravidelné aplikaci ochranných přípravků. Faktem však zůstává, že mnoho pacientů, kteří dodržovali zásady fotoprotekce, byli již léčeni na onkologických pracovištích.

Prevalence kouření cigaret u pacientů po TxL je srovnatelná s běžnou populací.[2] Přitom naprostá většina pacientů byla již řadu let před TxL v péči nefrologů a jiných zdravotnických profesionálů, kteří mohli svými intervencemi snížit počet kouřících pacientů. V naší studii přiznalo kouření cigaret pouze 24 pacientů. Dalších 59 kouřit po TxL přestalo. I v tomto případě je na místě pravidelná reedukace.

Přínosem této studie bylo zapojení dalšího zdravotníka do péče o pacienty po TxL. Jsme přesvědčeni, že farmaceut může pacientovi poskytnout informace z odlišné perspektivy a v užší souvislosti s jeho FT. Výhodou studie byl také dostatečný časový prostor, který dovolil věnovat se každému pacientovi samostatně. Individuálním přístupem jsme se snažili podpořit míru pacientovi spolupráce. Oproti klasickému dotazníku také strukturovaný rozhovor umožňuje položit pacientovi doplňující otázky a případně reagovat na jeho odpovědi nebo dotazy. Mohou tak být objeveny potenciální DRP nebo již manifestované DRP, které ještě nebyly jiným zdravotníkem objeveny, jak mimo jiné demonstruje vybraná kazuistika. Zároveň může být zjištěna jejich příčina. V případě, že by byl zachycen závažný DRP, měl by farmaceut možnost se obrátit na nefrologa a ihned začít celou situaci řešit. V rámci oblastí týkajících se self-managementu by pak farmaceut sám pacienta edukoval a motivoval.

Limitujícím faktorem znemožňujícím zobecnění nalezených dat je samotný typ studie. K dispozici byly údaje pouze z jedné zprávy z ambulantního vyšetření. Do studie byli zahrnuti pouze pacienti, kteří souhlasili se vstupem do studie a zároveň se nenacházeli v antirejekční fázi terapie. Z celkového počtu pacientů v transplantační poradně se studie zúčastnila mírná nadpoloviční většina. Nevýhodou je absence zpětné vazby ze strany samotných pacientů a nemožnost následných intervencí či porovnání dat za jiné časové období.

4.1 Výhled do budoucna

Věříme, že získané výsledky mohou posloužit nejen zdravotníkům, kteří se o pacienty po TxL starají, ale také samotným pacientům. Nefrologové a zdravotní sestry v transplantační poradně ve FNHK budou informováni o všech anonymizovaných výsledcích této studie. Získají tím podrobnější informace o chování svých pacientů a určitou formu zpětné vazby. Bylo také zahájeno sepisování brožurky pro pacienty po TxL. V ní budou shrnuty základní aspekty života po TxL, přehled IS a specifika jejich užívání, nejčastější komorbidity a jejich léčba a doporučení týkající se samoléčby a výběru vhodné léčebné alternativy. Výběr témat v brožurce bude odrážet znalosti nabyté touto studií. Více prostoru bude například věnováno podpoře adherence k léčbě, vč. stravovacích návyků a životního stylu. Příručka bude sloužit především nově transplantovaným pacientům. Svůj přínos by však mohla přinést všem pacientům po TxL.

Nyní probíhá analýza DRP u všech pacientů zahrnutých do studie (dokončení revize FT). Dále bude realizováno komplexní vyhodnocení dotazníku BMQ-CZ, včetně zjištění závislostí mezi všemi získanými daty. V neposlední řadě otevírají výsledky naší studie prostor k rozvoji větší spolupráce farmaceutů v péči o transplantované pacienty. Zapojení farmaceuta do týmu může pomoci maximalizovat účinek IS a zároveň minimalizovat rizika spojená s jejich užíváním.

5 Závěr

Předkládaná diplomová práce se zabývala adherencí k léčbě u pacientů po TxL. Studie byla provedena s 211 pacienty navštěvujících transplantační poradnu ve FNHK. Adherence k IS byla měřena kombinací subjektivní a objektivní metody. Pomocí mezinárodního validovaného dotazníku MARS-CZ byla zjištěna vysoká adherence u 97,2 % pacientů po TxL. Koncentrace LČ v plazmě pod stanoveným rozmezím byla nalezena u 11,8 % pacientů. Podle získaných výsledků vykazovali pacienti po TxL dostačující adherenci k IS. Nicméně byly zjištěny četné odchylky ve způsobu užívání LČ. Například TAC nalačno užívalo pouze 35 % pacientů a PRE po jídle 80 % pacientů. Nedostatky byly dále nalezeny v oblasti self-managementu. Jednalo se zejména o nedostatečnou ochranu před slunečním zářením. Cíle studie, které byly vytyčeny v úvodu práce, byly splněny.

Jak zlepšit adherenci k léčbě a podpořit pacienta k větší péči o svůj zdravotní stav, je předmětem mnoha studií. Vždy je přitom nutné nahlížet na adherenci v komplexním měřítku, nikoliv se omezovat pouze na samotné užití LČ. Účinným řešením se ukazuje kombinace intervencí na několika úrovních. Součástí této studie byla řada intervencí zahrnujících edukaci, včetně odůvodnění předkládaných doporučení a motivování pacientů k jejich dodržování. Studie dále předkládá návrhy dalších řešení, které by mohly vést ke zvýšení aktivního přístupu pacientů k péči o svůj zdravotní stav. Její výsledky budou rovněž prezentovány zdravotnickému personálu transplantační poradny, což nepochybně povede k dalšímu zkvalitnění edukace pacientů v budoucnosti. Pacientům je sepisována brožurka shrnující důležité poznatky k FT, stravovacím návykům, životním stylu a samoléčení po TxL. Benefitem výsledků studie by mohlo být větší zapojení farmaceuta při dispenzaci IS v lékárně, i klinického farmaceuta při nastavování vhodného léčebného režimu.

6 Prezentace výsledků

1. XXIV. studentská vědecká konference. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy (FaF UK). 27. 4. 2016. – cena České farmaceutické společnosti České lékařské společnosti JEP, z. s.

2. XVIII. sympozium klinické farmacie René Macha. 25.–26. 11. 2016 – posterová sekce.[115]

3. XXV. studentská vědecká konference. FaF UK. 19. 4. 2017. – 1. místo v sekci sociálních a technologických věd.

4. Nadnárodní kolo Studentské vědecké konference. Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutické univerzity Brno. 11. 5. 2017.

5. 54th ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) Congress v Madridu. 4. 6. 2017 – posterová sekce.

7 Seznam tabulek

Tab. 1 Kombinace imunosupresivních režimů 17

Tab. 2 Vybrané významné farmakokinetické interakce imunosupresiv na cytochromu P-450, převzato a upraveno z Mikušová 21

Tab. 3 Vybrané významné farmakokinetické interakce imunosupresiv, převzato a upraveno z Mikušová 21

Tab. 4 Vybrané farmakodynamické interakce imunosupresiv, převzato a upraveno z Mikušová 22

Tab. 5 Přehled systematických přehledových článků zabývajících se adherencí k imunosupresivům u pacientů po transplantaci ledvin 30

Tab. 6 Základní charakteristiky transplantovaných pacientů (N = 211) 35

Tab. 7 Socio-demografické charakteristiky transplantovaných pacientů (N = 211) 35

Tab. 8 Vybraná onemocnění vyskytující se v anamnéze transplantovaných pacientů (N = 211) 37

Tab. 9 Doba po poslední transplantaci ledviny (N = 211) 38

Tab. 10 Charakteristiky týkající se transplantace ledvin (N = 211) 38

Tab. 11 Odhad glomerulární filtrace metodou CKD-EPI a hladiny sérového kreatininu (N = 211) 39

Tab. 12 Počet předepsaných léčiv (N = 211) 39

Tab. 13 Základní charakteristiky užívané farmakoterapie (N = 211) 40

Tab. 14 Rozdělení pacientů dle jejich imunosupresivních režimů (N = 211) 42

Tab. 15 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety takrolimu (N = 125) 44

Tab. 16 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety cyklosporinu (N = 59) 44

Tab. 17 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety sirolimu a everolimu (N = 30) 45

Tab. 18 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety mykofenolové kyseliny a jejího derivátu (N = 169) 46

Tab. 19 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety prednisonu (N = 201) 47

Tab. 20 Hodnocení velikosti, tvaru a chuti tablety azathioprinu (N = 7) 47

Tab. 21 Pomůcky k usnadnění užívání léčiv (N = 211) 48

Tab. 22 Skóre adherence podle MARS-CZ (N = 211) 48

Tab. 23 Vybrané stravovací návyky (N = 211) 51

Tab. 24 Upřesnění odpovědi na měření krevního tlaku (N = 211) 51

Tab. 25 Upřesnění způsobu fotoprotekce (N = 211) 52

Tab. 26 Vybrané preventivní prohlídky (N = 211) 52

Tab. 27 Pravidelné očkování proti chřipce a pneumokokovým nákazám (N = 211) 53

Tab. 28 Sebehodnocení zdravotní stavu (N = 211) 54

8 Seznam grafů

Graf 1 Kombinace antihypertenziv (N = 211) 40
Graf 2 Počet IS v kombinaci (N = 211) 42
Graf 3 Zastoupení jednotlivých imunosupresiv (N = 591) 43
Graf 4 Znalost užívání takrolimu (N = 125) 43
Graf 5 Užívání takrolimu ve vztahu k jídlu (N = 125) 43
Graf 6 Znalost užívání cyklosporinu (N = 59) 44
Graf 7 Užívání cyklosporinu ve vztahu k jídlu (N = 59) 44
Graf 8 Znalost užívání sirolimu a everolimu (N = 30) 45
Graf 9 Užívání sirolimu a everolimu ve vztahu k jídlu (N = 30) 45
Graf 10 Znalost užívání mykofenolové kyseliny a jejího derivátu (N = 169) 46
Graf 11 Užívání mykofenolové kyseliny a jejího derivátu (N = 169) 46
Graf 12 Znalost užívání prednisonu jako IS (N = 201) 46
Graf 13 Užívání prednisonu ve vztahu k jídlu (N = 201) 46
Graf 14 Znalost užívání azathioprinu jako IS (N = 7) 47
Graf 15 Užívání azathioprinu ve vztahu k jídlu (N = 7) 47
Graf 16 Hladiny takrolimu v plazmě u pacientů alespoň 3 měsíce po transplantaci (N = 109) 49
Graf 17 Hladiny cyklosporinu v plazmě (N = 59) 50
Graf 18 Hladina sirolimu a everolimu v plazmě (N = 30) 50

9 Použitá literatura

[1] Viklický O. Kaleidoskop vzpomínek na 50 let programu transplantací ledvin v Krči. 1. vyd. Praha: Triton, 2016, 156 s. ISBN 978-80-7553-023-3.

[2] Viklický O, Janoušek L, Baláž P. Transplantace ledviny v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Grada, 2008, 384 s. ISBN 978-80-247-2455-3.

[3] Viklický O, Tesař V, Dusilová-Sulková S et al. Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, 192 s. ISBN 978-80-247-3227-5.

[4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157.

[5] 10 Facts on Patient Safety. In: WHO [Internet]. [citováno 2017/04/06]. Dostupné na URL: http://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/en/

[6] Populační prognóza ČR do r.2050 – N. In: Český statistický úřad [Internet]. [citováno 2016/09/23]. Dostupné na URL: https://www.czso.cz/documents/10180/20538390/4025rr01.pdf/934b051a-de70-49eb-ad84-2dc815985e73?version=1.0

[7] Boček J, Šulek M. Léky v datech: Na čem jsme závislí, kolik utrácíme? In: Český rozhlas [Internet]. [citováno 2016/09/23]. Dostupné na URL: http://www.rozhlas.cz/zpravy/data/_zprava/1465581

[8] Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human – Building a safer health system. Report of the Institute of Medicine. Nat. Academy Press. 1999

[9] Vlček J, Fialová D et al. Klinická farmacie, Grada Publishing, a.s., 2010

[10] Richmond S. L. Medication Error Prevention in the School Setting, NASN School Nurse, 2011; 305–308.

[11] Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices [internet]. Expert Group on Safe Medication Practices. 2006 [citováno 2016/09/13]. Dostupný na URL: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Report_2006.pdf

[12] PCNE classification for Drug Related Problems: V7.0. In: PCNE [internet] PCNE. 2016 [citováno 2016/09/14]. Dostupné na URL: http://www.pcne.org/upload/files/145_PCNE_classification_V7-0.pdf

[13] Manias E, Williams A, Liew D. Interventions to reduce medication errors in adult intensive care: a systematic review. British Journal of Clinical Pharmacology. 2012; 74: 411–423.

[14] PCNE classifiction for Drug Related Problems: V5.01. In: : PCNE [internet] PCNE. 2006 [citováno 2017/01/18]. Dostupné na URL: http://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf

[15] Gregorová J, Langmaierová K. Metodika I: Práce na oddělení klinické farmacie; optimalizace farmakoterapie pacienta. AMCA, Praha 2013; 978-80-905449-1-8

[16] Štrbová P. Lékové chyby v ošetřovatelství. Klin Farmakol Farm 2013; 27(1): 37–40.

[17] Van den Bemt PM et al. Drug-related problems in hospitalised patients. Drug Saf 2000 Apr; 22(4): 321–33

[18] Blix HS et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. Eur J Clin Pharmacol. 2004 Nov; 60(9): 651-8.

[19] Gutwitz JH, Field TS, Avorn J. Incidence and preventability of averse drug event in nursing homes. Am J Med 2000 Aug 1;109(2): 87-94.

[20] Ládová K. Význam hodnocení adherence k léčbě pomocí výpovědi pacienta v posouzení účinnosti farmakoterapie. Disertační práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.

[21] Ahmed R, Aslani P. What is patient adherence? A terminology overview. Int J Clin Pharm. 2014; 36(1): 4-7.

[22] Sabaté, E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. [Internet]. Geneva: WHO Library

Cataloguing-in-Publication Data; 2003 [citováno 2016/08/29]. Dostupné na URL: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf)

[23] Sackett DL, Haynes RB. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore (MD): The Johns Hopkins Univ. Press; 1976. 293 p.)

[24] Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. Am J Health Syst Pharm 2003; 60: 657–65.

[25] Lehane E, Mccarthy G. Medication non-adherence–exploring the conceptual mire. Int J Nurs Pract. 2009; 15(1): 25–31.

[26] Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Brit J Clin Pharm. 2012; 73(5): 691–705.

[27] Dezii CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. Manag Care. 2001; 10(2): 42-5.

[28] Caisley H, Müller U. Adherence to medication in adults with attention deficit hyperactivity disorder and pro re nata dosing of psychostimulants: a systematic review. Eur Psychiatry. 2012; 27(5): 343-9

[29] Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares?" Mayo Clinic Proceedings, 2011; 86(4): 304-314.

[30] Trostle JA. Medical compliance as an ideology. Social Science & Medicine, 1988, 27: 1299 - 1308.

[31] Albaz RS. Factors affecting patient compliance in Saudi Arabia. Journal of Social Sciences, 1997, 25: 5-8.

[32] Vrablík M. Adherence a možnosti jejího ovlivnění. Med. Praxi, 2013; 10(11-12): 369-371.

[33] Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors," Annals of Pharmacotherapy, 2004; 38(2): 303–312.

[34] Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. Clin Ther. 1999 Jun; 21(6): 1074-90.

[35] Elixhauser A, Eisen SA, Romeis JC, Homan SM. The effects of monitoring and feedback on compliance. Med Care. 1990; 28: 883-893.

[36] Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation, Transplantation, 2009; 88(5): 736–746.

[37] Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. Biomed Res Int. 2015; 2015: 217047.

[38] Tonelli M et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. Am J Transplant. 2011 Oct;11(10):2093-109.

[39] Suchý D, Komzáková I, Grundmann M. Základní charakteristiky vybraných imunosupresiv. Klin Farmakol Farm 2004; 18: 90–95.

[40] Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. Nephrol Dial Transplant. 2012 Feb;27(2):825-32.

[41] Tesař V, Viklický O. Klinická nefrologie, 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2015, 560 s. ISBN 978-80-247-4367-7.

[42] Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMJ. 2005 Oct 8;331(7520):810.

[43] Ekberg H et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. N Engl J Med 2007; 357:2562-2575

[44] Åsberg A et al. Long-term outcomes after cyclosporine or mycophenolate withdrawal in kidney transplantation - results from an aborted trial. Clin Transplant. 2013 Mar-Apr;27(2):E151-6.

[45] Databáze léků. In: SÚKL [internet]. [citováno 2017/01/28]. Dostupné na URL: www.sukl.cz

[46] Viklický O. Imunosuprese po transplantaci ledviny. Klin Farmakol Farm 2010; 24(2): 98–102.

[47] Mikro-verze Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků. 2016.2 Souhrn údajů o přípravcích s obsahem cyklosporinu A (Equoral, Sandimmun Neoral, Ciclosporin Mylan) a tacrolimu (Advagraf, Envarsus, Prograf, Tacni, Gecrol). Czech.

[48] Vincenti F, Friman S, Schuermann E, Rostaing L, Nenesen T, Campistol JM, et al on behalf of the DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral® C2 Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. Am J Transplantation 2007; 7: 1506–1514.

[49] Mikro-verze Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků. 2016.2 Souhrn údajů o přípravcích s obsahem sirolimu (Rapamune) a everolimu (Certican). Czech.

[50] Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic effi cacy. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56(1): 23–46.

[51] Halvová P, Grundmann M. Farmakokinetika a klinické aplikace vybraných imunosupresiv II. Klin Farmakol Farm 2010; 24(1): 51–56.

[52] Kalinová L, Indráková J, Váchalová M, Bachleda P. Role imunosupresivní terapie ve vztahu k výskytu nádorových onemocnění po orgánové transplantaci. Klin Farmakol Farm 2010; 24(2): 85–88.

[53] Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. Transplantation. 1997 Jan 15;63(1):39-47.

[54] Shah S, Verma P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. Int J Nephrol. 2016; 2016: 4539342.

[55] Mikro-verze Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků. 2016.2 Souhrn údajů

o přípravcích s obsahem azathioprinu (Imuran), mykofenolové kyseliny (Myfortic) a mykofenolát mofetilu (Cellcept, Myfenax, Mygref, Mycophenolat motefil Sandoz). Czech.

[56] Mikro-verze Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků. 2016.2 Souhrn údajů o přípravcích s obsahem prednisonu (Prednison) a methylprednisolonu (Medrol). Czech.

[57] Mikušová K. Dispenzace imunosupresiv a edukace pacienta po transplantaci v lékárně. Prakt. lékáren. 2009; 6(2): 87–90.

[58] Micromedex® Healthcare Series. [Internet]. Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; Greenwood Village [citováno 2017/02/10]. Dostupné na URL: http://www.thomsonhc.com

[59] P450 Drug Interaction Table. In: Department of Medicine [internet]. [citováno 2017/02/10]. Dostupné na URL: http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table

[60] Terapeutické monitorování léků. In: IKEM [internet]. [citováno 2017/02/10]. Dostupné na URL: https://www2.ikem.cz/plm_lp/HVEZDALAKG.htm

[61] Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, West MS, Sillix DH, handrasekar PH, Haririan A. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin Transplant 2006;20:401–409.

[62] Svobodová I, Honsová E. Infekce po transplantaci ledviny. Cesk Patol 2015; 51(3): 120-122.

[63] Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors or sirolimus maintainence therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from CONVERT trial. Transplantation 2009; 87: 233–237.

[64] Teplan V. Metabolický syndrom po transplantaci ledviny – editorial. Vnitř Lék 2014; 60(3): 187–188.

[65] Nedbálková M, Svojanovský J, Trnavský K, Kuman M, Jarkovský J, Karpíšek M. Metabolický syndrom po transplantaci ledviny. Vnitř Lék 2014; 60(3): 196–204.

[66] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:259–305.

[67] Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. J Am Soc Nephrol 2007;18:223–234.

[68] Teplan V, Mengerová O. Dieta a nutriční opatření u chorob ledvin a močových cest. Mladá fronta Aeskulap, Praha 2010.

[69] Život pokračuje! In: Česká transplantační společnost pacientům [Internet] [citováno 2017/01/27]. Dostupné na URL: http://www.transplantace.eu/brozury/zivot%20pokracuje_A5.pdf

[70] Život po transplantaci ledviny. In: Česká transplantační společnost pacientům [Internet] [citováno 2017/01/27]. Dostupné na URL: http://www.transplantace.eu/ledviny/zivot.php

[71] Bužgová R, Šmotková Š. Porovnání kvality života pacientů na dialýze a po transplantaci ledviny. Čas. Lék. čes. 2013; 152: 233-239

[72] Jamieson NJ. Motivations, Challenges, and Attitudes to Self-management in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review of Qualitative Studies. Am J Kidney Dis. 2016 Mar;67(3):461-78.

[73] Ettler K. Fotoprotekce u imunosuprimovaných pacientů. Remedia 2014; 24: 483-485.

[74] Cetkovská P, Uhlíková H, Kumpová M, Reischig T. Kožní komplikace u pacientů po transplantaci ledvin. Orgánové transplantácie – multidisciplinárny časopis pre transplantačnú problematiku 2008; (4)1: 6.

[75] Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. Am J Transplant. 2009 Nov;9(11):2597-606.

[76] Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. Transplantation. 2004 Mar 15;77(5):769-76.

[77] Massey EK et al. Discrepancies between beliefs and behavior: a prospective study into immunosuppressive medication adherence after kidney transplantation. Transplantation. 2015 Feb;99(2):375-80.

[78] Cukor D, Newville H, Jindal R. Depression and immunosuppressive medication adherence in kidney transplant patients. Gen Hosp Psychiatry. 2008 Jul-Aug;30(4):386-7.

[79] Achille MA, Ouellette A, Fournier S, Vachon M,Hebert MJ. Impact of stress, distress and feelings of indebtedness on adherence to immunosuppressants following kidney trans-plantation. Clin Transplant. 2006;20(3):301-306.

[80] Gordon EJ, Prohaska TR, Sehgal AR. The fi nancial impact of immunosuppressant expenses on new kidney transplant re-cipients. Clin Transplant. 2008;22(6):738-748.

[81] Foster BJ, Pai ALH. Adherence in Adolescent and Young Adult Kidney Transplant Recipients. The Open Urology & Nephrology Journal, 2014, 7, (Suppl 2: M5) 133-143.

[82] Richter A, Anton SE, Koch P, Dennett SL: The impact of reducing dose frequency on health outcomes. Clin Ther 25:2307–2335, 2003; discussion 2306.

[83] Denhaerynck K, Schafer-Keller P, Young J, Steiger J, Bock A: Examining assumptions regarding valid electronic monitoring of medication therapy: Development of a validation framework and its application on a European sample of kidney transplant patients. BMC Med Res Methodol. 2008 Feb 19;8:5.

[84] Dusilová-Sulková S. KDIGO - cíle, současný stav a výhledy do nejbližší budoucnosti. Postgraduální nefrologie 2010 Dec;8(6): 86-87.

[85] Dew MA et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. Transplantation. 2007 Apr 15;83(7):858-73.

[86] De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, Russell C, De Geest S. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. Transpl Int. 2009 Aug;22(8):780-97.

[87] Tong A, Howell M, Wong G, Webster AC, Howard K, Craig JC. The perspectives of kidney transplant recipients on medicine taking: a systematic review of qualitative studies. Nephrol Dial Transplant. 2011 Jan;26(1):344-54.

[88] Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Sredzinski E, Butler SL. Intervention toolbox to promote immunosuppressant therapy adherence in adult renal transplant recipients. J Am Pharm Assoc (2003). 2012;52(6):816-22.

[89] Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. Nephrol Dial Transplant. 2015 May;30(5):752-61.

[90] Transplantační aktivita v ČR. In: Koordinační středisko transplantací [Internet]. [citováno 2017/01/14]. Dostupné na URL: http://www.kst.cz/wp-content/uploads/2016/02/Transplantacni-aktivita-v-CR-20167.pdf

[91] Saudek F. Takrolimus s prodlouženým uvolňováním. Remedia 2007; 17: 504–510.

[92] Hořejší J. Advagraf - další krok v imunosupresi. Medical Tribune 2008; 1: A11.

[93] Strejcová B, Mahrová A, Švagrová K, Štollová M, Teplan V. Změna kvality života pacientů během prvního roku po transplantaci ledviny vlivem pohybové a nutriční intervence. Kontakt 4 2014; 29: 293-301

[94] Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: Exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. Psychol Health. 2002;17(1):17-32.

[95] Ládová K, Matoulková P, Zadák Z, Macek K, Vyroubal P, Vlček J, Morisky DE. Self-reported adherence by MARS-CZ reflects LDL cholesterol goal achievement among statin users: validation study in the Czech Republic. J Eval Clin Pract. 2014 Oct;20(5):671-7.

[96] Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. Psychol Health. 1999;14(1):1-24.

[97] Matoulková P, Krulichová IS, Macek K, Vlček J, Bastecka D, Prixová M, Horne R. Chronically ill Czech patients' beliefs about medicines: the psychometric properties and factor structure of the BMQ-CZ. Ther Innov Regul Sci. 2013;47(3):341-8.

[98] Řešení interakcí metodou SAZE. In: Solutio. [Internet]. [citováno 2017/05/04]. Dostupné na URL: http://www.medon-solutio.cz/online2004/index.php?linkID=txt2&page=2

[99] Tesař V, Schuck O, a kol. Klinická nefrologie. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, 652 s. ISBN 80-247-0503-6.

[100] 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.

[101] Mikro-verze Automatizovaného informačního systému léčivých přípravků. 2016.2 Souhrn údajů o přípravcích s obsahem kyseliny acetylsalicylové, stroncium-ranelátu, moxonidinu, betaxololu, furosemidu, omeprazolu, perindoprilu, indapamidu a doxazosinu. Czech.

[102] Stroncium-ranelát registrace zůstává platná s dalším omezením používání. In: Státní úřad pro kontrolu léčiv. [Internet]. [citováno 2017/04/25]. Dostupné na URL: http://www.sukl.cz/stroncium-ranelat-protelos-registrace-zustava-platna-s

[103] Léčiva zblízka: kyselina acetylsalicylová. In: Institut klinické a experimentální medicíny [Internet]. [citováno 2017/04/25]. Dostupné na URL: https://www.ikem.cz/cs/leciva-zblizka-kyselina-acetylsalicylova/a-1876/

[104] Čihák R et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa 58 (2016) e636–e683. In: Czech Society of Cardiology [Internet]. [citováno 2017/04/25]. Dostupné na URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865016301047

[105] Pavelka K. Nové pohledy na léčbu hyperurikemie a dny. Interní Med. 2008; 10(6): 268–272.

[106] Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD. Am J Kidney Dis. 2013;61(1):134-146.

[107] Červený R et al. Geriatrie. Novelizace 2014. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-69-5

[108] Prokeš M, Suchopár J. Nežádoucí účinky a interakce dlouhodobě podávaných inhibitorů protonové pumpy. Med. praxi 2014; 11(2): 78–80.

[109] Matoulková P, Pavlatová J, Selke Krulichová I. Postoje a adherence diabetiků 2. typu k farmakologické léčbě – pilotní projekt. Klin Farmakol Farm 2012; 26(3): 113–116.

[110] Lennerling A, Forsberg A. Self-Reported Non-Adherence and Beliefs About Medication in a Swedish Kidney Transplant Population. Open Nurs J. 2012; 6: 41–46.

[111] Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, Denhaerynck K, De Geest S. Diagnostic Accuracy of Measurement Methods to Assess Non-Adherence to Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant. 2008 Mar;8(3):616-26. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02127.x.

[112] Massey EK, Tielen M, Laging M, Beck DK, Khemai R, van Gelder T, Weimar W. The role of goal cognitions, illness perceptions and treatment beliefs in self-reported adherence after kidney transplantation: a cohort study. J Psychosom Res. 2013 Sep;75(3):229-34. doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.07.006. Epub 2013 Aug 3.

[113] Denhaerynck K, Steiger J, Bock A, Schäfer-Keller P, Köfer S, Thannberger N, De Geest S. Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. Am J Transplant. 2007 Jan;7(1):108-16. Epub 2006 Nov 15.

[114] Organ Donation and Transplantation Statistics. In: National Kidney Foundation [Internet]. [citováno 2017/04/11]. Dostupné na URL: https://www.kidney.org/news/newsroom/factsheets/Organ-Donation-and-Transplantation-Stats

[115] Vaňková B, Malý J, Ládová K, Dusilová Sulková S, Navrátil P. Adherence k imunosupresivní terapii u pacientů po transplantaci ledvin. Sborník abstrakt "XVIII. Sympozium klinické farmacie René Macha", s. 75. ISBN 978-80-906644-0-1. XVIII. Sympozium klinické farmacie René Macha, Mikulov 2016.