

Munuaisten vajaatoiminta

– huomaamatta jäävä lääkehoidon ongelma?

→ Pirkko Paakkari*

LKT, asiantuntijalääkäri
Kustannus Oy Duodecim
pirkko.paakkari@duodecim.fi

→ Marja Forsell

FM, toimituspäällikkö
Kustannus Oy Duodecim

*Kirjeenvaihto

Munuaisten kroonisen vajaatoiminnan havaitsemiseksi GFR-arvo olisi hyvä määrittää yli 65-vuotiailta lääkitystä aloitettaessa. Jos vajaatoimintaa havaitaan, niin sitä tulisi myös seurata säännöllisesti. Näin ei valitettavasti vielä aina tehdä. Toivommekin, että farmasian ammattilaiset voisivat omalta osaltaan olla edistämässä tietoisuuden lisääntymistä tästä asiasta muissakin tilanteissa kuin lääkehoidon arviointien yhteydessä.

TIIVISTELMÄ

Munuaisten vajaatoiminta yleistyy väestössä ikääntymisen myötä, mutta se jää kuitenkin usein huomaamatta. Yhdysvalloissa ja Euroopassa tehdyissä tutkimuksissa selvisi, että vain murto-osa potilaista tiesi sairastavansa munuaisten vajaatoimintaa. Jos munuaisten vajaatoimintaa ei oteta huomioon lääkehoidossa, tuloksena on usein lääkkeen haittavaikutusten lisääntyminen sekä joskus myös lääkkeen tehon heikkeneminen.

Tavallisia lääkeryhmiä, joihin kuuluvien lääkkeiden annos pitäisi tarkistaa ainakin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavan kohdalla, ovat muun muassa verenpainelääkkeet (etenkin ACE:n estäjät), opioidit ja tulehduskipulääkkeet. Tulehduskipulääkkeitä ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Heille itsehoidon vaihtoehtoja ovat lähinnä paikallisesti käytettävät tulehduskipugeelit tai parasetamoli.

Vajaatoiminnan havaitsemiseksi munuaisten toiminta (glomerulusfiltraatio, GFR-arvo) olisi hyvä määrittää aina kun potilaan kreatiiniarvo on koholla sekä yli 65-vuotiaiden lääkityksen aloituksen yhteydessä. Munuaisten vajaatoiminnan hoidossa on tärkeää yrittää estää taudin eteneminen sekä vajaatoimintaan liittyvät komplikaatiot.

Terveysportin Lääkkeet ja munuaiset -sovelluksessa on GFR-laskuri, josta löytyy myös tietoa Suomessa myyntiluvallisten lääkkeiden annossuosituksista munuaisten vajaatoiminnassa sekä myös lukuisien erityislupavalmisteen annossuositukset kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

Avainsanat: munuaiset, munuaisten vajaatoiminta, verenpainelääkkeet opioidit, tulehduskipulääkkeet

JOHDANTO

Eri maiden tutkimuksissa koko väestöstä 10–15 prosentilla on munuaisten vajaatoiminta, ja sen esiintyvyys lisääntyy ikääntymiseen liittyvien sairauksien, erityisesti diabeteksen sekä verenkierron muutosten myötä. Noin 30–40 prosentilla yli 65-vuotiaista munuaisten toiminta on heikentynyt (Eckardt ym. 2013, Hill 2016).

Vajaatoiminta määritetään munuaisten hiussuonikerästen suodatusnopeuden (glomerulusfiltraatio, GFR) perusteella: GFR 90–60 ml/min on lievä, 60–30 ml/min keskivaikea ja 30–15 ml/min vaikea vajaatoiminta. Alle 15 ml/min arvoilla tarvitaan jo dialyysihoitoa (loppuvaiheen vajaatoiminta).

Vajaatoiminta jää usein huomaamatta. Oregonin osavaltiossa tehdyn selvityksen mukaan perusterveydenhuollossa tila oli jäänyt toteamatta puolella munuaisten vajaatoimintaa sairastavista (Rao ym. 2013). Maailmalla julkaistujen tutkimusten mukaan ihmiset eivät välttämättä tiedä munuaisten vajaatoiminnastaan edes sen jälkeen, kun tila on jossakin todettu. Lähes 3 000 munuaisten vajaatoimintapotilaan tutkimuksessa lievää vajaatoimintaa sairastavista vain 5 prosenttia ja vaikeaa vajaatoimintaa sairastavista 40 prosenttia oli selvillä vajaatoiminnastaan (Plantinga ym. 2008). Edes kliinisten löydösten (mm. albuminuria, hyperkalemia, hyperfosfatemia, anemia) olemassaolo ei näytä parantavan tilannetta olennaisesti. Vaikka potilailla oli 2–4 vajaatoimintaan liittyvää löydöstä, 90 prosenttia ei tiennyt siitä (Tuot ym. 2011). Sairaalaan joutuneista amerikkalaisista potilaista, joilla oli munuaisten vajaatoiminta, vain kolmannes osasi kertoa, että heillä on 'munuaisongelmia'. Vaikeaa vajaatoimintaa sairastavista 48 prosenttia tiesi tästä ongelmastaan (Saunders MR ym. 2015). Tilanne ei näytä paremmalta eurooppalaisissakaan tutkimuksissa. Saksalaisista vähintään keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista henkilöistä vajaa kolmannes (28 %) oli tietoinen vajaatoiminnastaan (Girndt ym. 2016).

Munuaisten vajaatoimintaan liittyviä tavallisia ongelmälääkkeitä

Verenpainelääkkeet

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät (ACE:n estäjät) ja angiotensiinireseptorin (AT-reseptorin) salpaajat ovat hyödyllisiä verenpainelääkkeitä diabetesta ja varhaista munuaistautia sairastavien verenpaineen hoidossa, mutta ne voivat etenkin suurina annoksina myös aiheuttaa munuaisten vajaatoiminnan pahenemista. Vaara on suurin potilailla, joilla

on myös sydämen vajaatoiminta tai jotka käyttävät samanaikaisesti diureetteja tai tulehduskipulääkkeitä (Dreischulte ym. 2015). Mitä vaikeampi munuaisten tai sydämen vajaatoiminta, sitä varovaisemmin hoito on aloitettava ja munuaisten toimintaa on seurattava tiheästi. Hypovolemia esimerkiksi oksentelun tai ripulin yhteydessä voi romahduttaa munuaisten toiminnan potilaalla, joka tavallisesti sietää hyvin ACE:n estäjää tai AT-reseptorin salpaajaa (Ahmed ym. 2016).

Hydroklooritiatsidi eliminoituu lähes täysin virtsaan, ja sen puoliintumisaika pitenee huomattavasti munuaisten vajaatoiminnassa, joten sen ylläpitoannoksia täytyy pienentää, ja munuaisten toimintaa ja elektrolyyttitasapainoa on seurattava tarkoin. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa tiatsidin teho heikkenee.

Opioidit

Useimmat opioidit, muun muassa morfiini, tramadoli, kodeiini, petidiini ja metadoni kumuloituvat munuaisten vajaatoiminnassa ja aiheuttavat muun muassa sekavuutta ja muita keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia käyttäjille, ellei annosta soviteta glomerulussuodoksen mukaan. Morfiinin ja kodeiinin epävarman kinetiikan ja kumuloituvien toksisten metaboliittien vuoksi niitä, samoin kuin pitkävaikutteista tramadolia, pitäisi käyttää erittäin varoen munuaispotilailla, ja niiden käyttöä olisi viisainta välttää kokonaan viimeistään keskivaikeassa vajaatoiminnassa (Mercandante & Arcuri 2004, Lee ym. 2016).

Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet eivät ole suositeltavia munuaispotilaille. Viimeistään vaikeaa vajaatoimintaa sairastaville pitäisi löytää turvallisempia kivun hoidon vaihtoehtoja, kuten paikallisesti käytettävät tulehduskipulääkkeet tai parasetamoli. Erityisen haitallista on tulehduskipulääkkeiden käyttäminen samanaikaisesti reniini-angiotensiinijärjestelmän estäjien kanssa.

Tulehduskipulääkkeet vähentävät glomerulusfiltraatiota, mutta nuorilla ja terveillä vaikutus on tavallisesti vähäinen ja ohimenevä. Ne voivat kuitenkin aiheuttaa myös vakavaa, jopa pysyvää munuaisvauriota, ja akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä tutkimuksesta riippuen kaksin-kolmikertainen verrattuna ei-käyttäjiin; munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla jopa viisinkertainen (Huerta ym. 2005, Zhang ym. 2017). Muita haittoja ovat natriumin ja kaliumin erittymisen väheneminen munuaisissa, mikä voi johtaa ve-

renpaineen kohoamiseen ja turvotuksiin. Koksibien munuaisvaikutukset ovat samanlaisia kuin epäselektiivisillä tulehduskipulääkkeillä (Swan ym. 2000).

Lievässä vajaatoiminnassa lyhytaikainen tulehduskipulääkkeen käyttö on yleensä haitatonta, ainakin jos käyttäjällä ei ole nesteважаusta tai sydämen vajaatoimintaa. Pitkäaikaisessa käytössä munuaisten toimintaa pitäisi seurata. Lääkällä jopa mini-ASA-annos voi heikentää munuaisten toimintaa. (Segal ym. 2006).

Muistetaanko munuaiset lääkehoidossa?

Ranskassa tehtiin kolmen kaupungin asukkaille laaja terveystutkimus, jossa mitattiin myös munuaisten toiminta ja selvitettiin lääkehistoria. Kaikkiaan yli 10 prosenttia väestöstä käytti lääkettä, jonka annostusta olisi pitänyt muuttaa munuaisten vajaatoiminnan takia. Aineistossa oli noin 8 000 yli 65-vuotiasta, joista noin 1 200:lla GFR oli alle 60 ml/min, eli heillä oli vähintään keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavista henkilöistä puolella oli munuaisten kannalta sopimaton lääke tai lääkkeen annos, vaikeaa vajaatoimintaa sairastavista lähes kaikilla (96 %; vasta-aiheinen lääke oli 48 %:lla) (Breton ym. 2011).

Yli 65-vuotiaista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista amerikkalaisista veteraaneista kolmanneksella oli vähintään yksi munuaisten vajaatoiminnan kannalta sopimaton lääke tai väärä annos. Ranitidiini, allopurinoli ja metformiini ja gemfibrosiili kuuluivat yleisimpiin näistä lääkkeistä (Chang ym. 2015).

Lääkkeiden sopivuuden tarkistaminen ei onnistu aina edes iäkkäiden hoitolaitoksissa. Saksalaisessa tutkimuksessa 21 hoitokodin 852 vanhuspotilaasta liki puolella (48,2 %) oli keskivaikea ja 15,5 prosentilla vaikea munuaisten vajaatoiminta; tieto munuaisten toiminnasta puuttui 20 prosentilta asukeista. Noin puolet hoitolaitoksissa käytetyistä lääkkeistä edellytti annoksen muutosta tai oli vasta-aiheisia munuaisten vajaatoiminnassa. Kaikista potilaista joka viides käytti vakituisesti lääkettä, joka oli vasta-aiheinen tai jonka annos oli väärä. Yleisimpiä epäsoivia lääkkeitä olivat metformiini, ramipriili ja kalium (Hoffmann ym. 2016).

Myös tuore australialaistutkimus osoitti, että munuaisten vajaatoiminta jää usein huomiotta ja lääketys sovitamatta. Retrospektiivisesti tutkittiin noin 30 000:n yli 65-vuotiaan potilaan tiedot, joista kävi ilmi, että dokumentoitua tietoa munuaisten toiminnasta löytyi vain 25 prosentilta potilaista (n = 7 625). Näis-

tä potilaista yli puolelle oli määrätty vähintään yhtä tutkituista 31:stä munuaisten kautta eliminoituvasta lääkkeestä, ja edelleen, heistä vajaalle kolmannekselle annoksella, joka ei ollut asianmukaisesti sovitettu munuaisten toiminnan mukaan. Tavallisimpia ongelmalääkkeitä olivat diabeteslääkkeet, bisfosfonaatit ja reniini-angiotensiinijärjestelmää estävät lääkkeet (Khanal ym. 2015).

Pohjois-Ruotsissa käytiin läpi 428:n yli 65-vuotiaan sairaalaan otetun potilaan sairaus- ja lääkehistoria, jossa kiinnitettiin huomiota erityisesti munuaisten kautta erittyviin lääkkeisiin. Munuaisten toiminta oli heikentynyt (alle 60 ml/min) 65,4 prosentilla otoksesta. Epäsopivia lääkityksiä oli vähemmän kuin saksalaisissa tutkimuksissa: noin 10 prosentilla potilaista munuaisten toiminnan edellyttämää muutosta ei ollut huomioitu (Sönnnerstam ym. 2016).

Seuraamuksia munuaisten unohtamisesta

Krooninen munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa useimpien lääkkeiden eliminaatioon. Mitä suurempi osuus lääkkeen eliminaatiosta tapahtuu munuaisten kautta, sitä enemmän munuaistoiminnan heikkeneminen pidentää lääkkeen puoliintumisaikaa ja lisää lääkkeen kumuloitumisen vaaraa.

Jos annosta ei soviteta munuaisten toiminnan mukaan, tuloksena on useimmiten lääkkeelle ominaisten haittavaikutusten lisääntyminen, mutta joskus myös lääkkeen tehon heikkeneminen; muun muassa hydroklooritiatsidin ja nitrofurantoiinin teho heikkenee vaikeassa munuaisten kroonisessa vajaatoiminnassa. Lääkkeen toksisten metaboliittien kumuloituminen voi tuottaa lääkkeen tavallisista haitoista poikkeavia ongelmia. Munuaisten vajaatoimintaan voi lisäksi liittyä lääkkeitä metaboloivien entsyymien, kuljetinproteiinien tai lääkkeiden proteiineihin sitoutumisen muutoksia. Nämä tekijät voivat muuttaa myös muiden kuin pääosin munuaisten kautta poistuvien lääkkeiden eliminaatiota. Loppuvaiheen vajaatoiminnassa dialyysi voi edellyttää uusia lääkeannosten muutoksia.

Norjalaisessa tutkimuksessa selvitettiin munuaisten kannalta riskin aiheuttavien lääkkeiden käytön yleisyyttä ja niihin liittyviä ongelmia viiteen sairaalaan otetuilla potilailla (n= 808). Potilaista 201:llä oli vähintään keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, ja heistä 62 prosentilla oli vasta-aiheisesta tai väärällä annoksella annetusta lääkkeestä johtuva haittavaikutus. Yleisimpiä riskilääkkeitä olivat ACE:n estäjät, opioidit, tulehduskipulääkkeet, antitromboottiset lääkkeet ja mikrobilääkkeet (Blix ym. 2006).

Amerikkalaisessa tutkimuksessa käytiin läpi kuu-teen sairaalaan otetun 110 000 potilaan munuaisten toiminta ja munuaisten kautta eliminoituvien tai munuaistoksisten lääkkeiden käyttö. Noin 18 000 potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta, ja heistä valittiin satunnaisesti 900 henkilöä, joiden mahdolliset lääkehaitat käytiin läpi. Heistä 498 oli altistunut lääkkeelle, joka olisi voinut aiheuttaa haittaa, ja 90:llä todettiin lääkkeestä aiheutunut haittavaikutus. Haittavaikutuksista 91 prosenttia olisi ollut estettävissä tarkistamalla munuaisten toiminnan edellyttämä annos. Huomattavaa on, että haittavaikutuksista 51 prosenttia oli vakavia, 44 prosenttia merkittäviä ja 4,5 prosenttia henkeä uhkaavia (Hug ym. 2009).

Vuonna 2016 julkaistussa tutkimuksessa todettiin 500 000 kanadalaisen aikuispotilaan aineistosta, että kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavan potilaan riski saada sairaalahoidon aikainen komplikaatio oli kaksinkertainen verrattuna munuaisten suhteen terveisiin potilaisiin. Vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla riski oli 80 prosenttia suurempi. Yhtenä syynä tähän pidettiin sitä, että munuaisten vajaatoimintaa ja sen edellyttämiä lääkityksen muutoksia ei ollut huomioitu riittävästi (Bohlouli 2016).

Vaikka tulehduskipulääkkeiden haitallisuus munuaisille tunnetaan hyvin, niitä kuitenkin käytetään yleisesti. Amerikkalaisen ja australialaisen tutkimuksen mukaan vähintään vaikeaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista henkilöistä yli 15 prosentille oli määrätty tulehduskipulääkkeitä, englantilaisessa tutkimuksessa yli 11 prosentille (Patel ym. 2012, Hull ym. 2014, Adams ym. 2011).

Saksassa tutkittiin noin 700:aa hoitokodeissa olevaa iäkästä henkilöä, joista 15 prosentilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR alle 30 ml/min). Kaikista tutkituista 20 prosenttia oli hoidettu vähintään yhdellä tulehduskipulääkkeellä. Myös vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla luku oli 21 prosenttia huolimatta siitä, että käyttö oli myös valmisteyhteenvetojen mukaan vasta-aiheista (Dörks ym. 2016).

Munuaisten vajaatoiminnan pahenemisen ehkäisy

Vajaatoiminnan havaitsemiseksi GFR olisi hyvä määrittää aina kun potilaan kreatiniiniarvo on koholla sekä yli 65-vuotiaiden lääkitystä aloitettaessa. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, on tärkeää yrittää estää taudin eteneminen ja välttää vajaatoimintaan liittyviä komplikaatioita. Tähän pyritään muun muassa verenpaineen ja diabeteksen hyvällä hoidolla,

kalsium–fosforitasapainon seuraamisella ja anemian korjaamisella.

Akuuttia munuaisten lisävauriota voivat aiheuttaa kuivuminen esimerkiksi oksentelun, ripulin tai fyysisen rasituksen yhteydessä, sekä munuaistoksiset lääkkeet. Iäkkäillä vajaatoiminnan pahenemisen riski on suurentunut paitsi ikään liittyvän munuaisten toiminnan heikkenemisen myös monien sairauksien, kuten diabeteksen ja sydämen vajaatoiminnan sekä monilääkityksen myötä.

Munuaisten kautta eliminoituvien lääkkeiden kohdalla on tarkistettava annoksen muutoksen tarve ja sovitettava se munuaisten toiminnan ja potilaan vasteen mukaan. Joskus voi olla tarpeen seurata lääkkeen pitoisuuksia seerumissa. Munuaissairailla pitää kiinnittää huomiota myös itsehoitolääkkeiden, erityisesti tulehduskipulääkkeiden, käyttöön.

Lääkietieto munuaisista Terveysportissa

Kaikkia asioita ei onneksi tarvitse muistaa itse. Terveysportissa olevassa Lääkkeet ja munuaiset -tietokannassa (renbase[®]) on GFR-laskuri, jonka avulla voi arvioida munuaisten toiminnan, jos tiedetään potilaan sukupuoli, kreatiniiniarvo ja ikä. Tietokannasta löytyvät kaikkien Suomessa kaupan olevien lääkkeiden annossuositukset munuaisten vajaatoiminnan eri asteissa, myös dialyysipotilaalle, jos kyseistä tietoa on kirjallisuudessa löydettävissä. Lisäksi tietokannasta löytyy satojen erityisluvalla käytettävien lääkeaineiden annostiedot kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Annossuositusten lisäksi tietokannassa on myös muuta munuaisten kannalta oleellista tietoa, esimerkiksi tieto lääkkeen munuaistoksisuudesta tai lääkkeen turvallisen käytön edellyttämästä seurannasta.

JOHTOPÄÄTÖKSET

Munuaisten kroonisen vajaatoiminnan havaitsemiseksi GFR-arvo olisi hyvä määrittää yli 65-vuotiailta lääkitystä aloitettaessa. Jos vajaatoimintaa havaitaan, niin sitä tulisi myös seurata säännöllisesti. Näin ei valitettavasti vielä aina tehdä. Toivomme, että farmasian ammattilaiset voisivat omalta osaltaan olla edistämässä tietoisuuden lisääntymistä tästä asiasta muissakin tilanteissa kuin lääkehoidon arviointien yhteydessä.

SUMMARY

Renal failure – an unnoticed problem in drug therapy?

→ Pirkko Paakkari*

MD, PhD, Medical Expert
Duodecim Medical Publications LTD
pirkko.paakkari@duodecim.fi

→ Marja Forsell

MA, Managing Editor
Duodecim Medical Publications LTD

*Correspondence

Renal failure becomes more common with age but remains unnoticed too often. Studies in USA and Europe revealed that only a fraction of people were aware of their renal failure. Negligence of renal failure when planning patient's medical treatment often leads to adverse drug reactions, and sometimes also to reduced efficacy of the drug.

Common drug classes that call for checking the dosage at least for patients with severe renal failure include antihypertensives (especially ACE inhibitors), opioids and anti-inflammatory analgesics. The patients with severe renal failure should not use anti-inflammatory analgesics. Topical analgesics and paracetamol are safer non-prescription alternatives for them.

In order to detect renal failure, glomerular filtration rate (GFR) should be determined whenever patient's creatine level is elevated, or new medication is prescribed for a patient over 65 years old. In patients with kidney failure it is essential to prevent progression of the disease and complications.

The Renbase[®] database includes a GFR calculator. From the database, GFR dependent dose recommendations can be found for the licensed drugs in Finland as well as dosage recommendations for many drugs with special permission for compassionate use.

Key words: kidneys, renal failure, antihypertensive drugs, opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs

KIRJALLISUUUS

Adams RJ, Appleton SL, Gill TK, Taylor AW, Wilson DH, Hill CL: Cause for concern in the use of non-steroidal anti-inflammatory medications in the community – a population-based study. *BMC Family Practise* 12: 70, 2011

Ahmed A, Jorna T, Bhandari S: Should we STOP Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/ Angiotensin Receptor Blockers in advanced kidney disease? *Nephron* 133: 147–58, 2016
Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A: Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function – an underestimated problem? *Nephrol Dial Transplant* 21: 3164–3171, 2006

Bohlouli B, Tonelli M, Jackson T, Hemmelgam B, Klarenbach S: Risk of hospital-acquired complications in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 11: 956–963, 2016

Breton G, Froissart M, Janus N ym.: Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function – the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 26: 2852–2859, 2011

Chang F, O'Hare AM, Miao Y, Steinman MA: Use of renally inappropriate medications in older veterans: A national study. *J Am Geriatr Soc* 63: 2290–2297, 2015

Dreischulte T, Morales DR, Bell S: Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int* 88: 396–403, 2015

Dörks M, Herget-Rosenthal S, Scmiemann, Hoffmann F: Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal failure in nursing home residents-results of the study "Inappropriate medication in patients with renal insufficiency in nursing homes". *Wien Klin Wochenschr* 128: 287–290, 2016

Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O ym.: Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 382: 158–169, 2013

Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A: The prevalence of renal failure – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1) *Dtsch Arztebl Int* 113: 85–91, 2016
Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS: Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 11(7), 2016

Hoffmann F, Boesch D, Dörks M ym.: Renal insufficiency and medication in nursing home residents—a cross-sectional study (IMREN) *Dtsch Arztebl Int* 113: 92–98, 2016

Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia rodriguez LA: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 45: 531–539, 2005

Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM ym.: Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. *Kidney Int* 76: 1192–1198, 2009

Hull S, Mathur R, Dreyer G ym.: Evaluating ethnic differences in the prescription of NSAIDs for chronic kidney disease: a cross-sectional survey of patients in general practice. *Br J Gen Pract* 64(624):e448-e455, 2014

Khanal A, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD: Potentially inappropriate prescribing of renally cleared drugs in elderly patients in community and aged care settings. *Drugs Aging* 32: 391–400, 2015

Lee KA, Ganta N, Horton JR, Chai E: Evidence for neurotoxicity due to morphine or hydromorphone use in renal impairment: A systematic review. *J Palliat Med* Nov 19: 1179–1187, 2016

Mercandante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain* 5: 2–19, 2004

Patel K, Diamantidis C, Zhan M: The influence of creatinine versus GFR on NSAID prescriptions in CKD. *Am J Nephrol* 36: 19–26, 2012

Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J ym.: Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med* 168: 2268–2275, 2008

Rao MK, Morris CD, O'Malley JP, Davis MM, Mori M, Anderson S: Documentation and management of CKD in rural primary care. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 739–748, 2013

Saunders MR, Kim SD, Patel N, Meltzer DO, Chin MH: Hospitalized Patients Frequently Unaware of Their Chronic Kidney Disease *J Hosp Med* 10: 619–622, 2015

Segal R, Lubart E, Leibovitz A, Iaina A, Caspi D: Renal effects of low dose aspirin in elderly patients. *Isr Med Assoc J* 8: 679–682, 2006

Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC ym.: Effect of cyclo-oxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. *Ann Intern Med* 133:1–9, 2000

Sönnerstam E, Sjölander M, Gustafsson M: Inappropriate prescription and renal function among older patients with cognitive impairment. *Drugs Aging* 33: 889–899, 2016

Tuot DS, Plantinga LC, Hsu CY ym.: Chronic kidney disease awareness among individuals with clinical markers of kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1838–1844, 2011

Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie D: Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *MC Nephrol* 18: 256, 2017