

Il paziente con insufficienza renale cronica. Terapie tipiche, modalità di somministrazione, farmacocinetica e farmacodinamica

Articoli Originali

Alessandra Marega

Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC) Ospedale "Santa Maria della Misericordia"
Udine, Dipartimento di Medicina Specialistica: Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale



Alessandra Marega

Corrispondenza a:

Alessandra Marega

Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC) Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Dipartimento di Medicina Specialistica: Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Piazz.le Santa Maria Misericordia, Padiglione 8, 4 piano. 33100 Udine.

Tel: 0432552692

Cell: 3492936968

E-mail: alessandra.marega@asufc.sanita.fvg.it

ABSTRACT

Negli anni sessanta alcuni studiosi notarono che pazienti con insufficienza renale avevano un rischio maggiore di sviluppare reazioni avverse da farmaci rispetto pazienti con funzione normale. Ricercatori dimostrarono che una funzione renale ridotta modificava non solo l'eliminazione, ma anche l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione non renale dei farmaci; questi aspetti nel loro insieme rappresentano la Farmacocinetica (PK) le cui regole fondamentali furono descritte da Calvin Kunin e Luzius Dettli. Ma per calcolare la giusta dose dei farmaci è necessario conoscere non solo la PK, ma anche la Farmacodinamica (PD) che rappresenta l'effetto terapeutico raggiunto dal farmaco, regolato dal coefficiente di Hill. Un ulteriore supporto alla farmacoterapia è fornito dalla Farmacogenomica che studia le variazioni genetiche responsabili del metabolismo, trasporto, e target dell'azione dei farmaci, utile per guidarci alla selezione del farmaco e alla sua dose ideale per un determinato paziente. Infine nell'articolo verrà accennato a nuove tecnologie nel campo dell'ingegneria per studiare la tossicità renale, la PK e la fisiologia del rene, come ad esempio il Kidney-on-a-chip che mima le funzioni renali in fisiologia e nella patologia, andando a sostituire approcci tradizionali di studio che si basano sull'animale e sull'uomo.

Cenni storici: Perché ci poniamo il problema della somministrazione dei farmaci nella IRC?

Nel 1966, Smith riportò la comparsa di avventi avversi dopo assunzione di farmaci in pazienti ospedalizzati e riscontrò che le persone con urea > 40 mg/dl avevano una probabilità aumentata di 2.5 volte rispetto i pazienti che avevano urea < 20 mg/dl [1]. Queste osservazioni stimolarono la ricerca a fare luce sulla aumentata frequenza di reazioni avverse da farmaci in IRC.

Oggi sappiamo che l'insufficienza renale modifica non solo la clearance renale dei farmaci, ma anche tutti quei processi che rappresentano le fasi della Farmacocinetica (PK) e che nel loro insieme sono conosciuti con l'acronimo ADME : Assorbimento dalla sede di somministrazione, Distribuzione nei vari tessuti, Eliminazione dal corpo attraverso il Metabolismo e l'Escrezione [2]. I primi studi sul ruolo della insufficienza renale cronica nell'ADME iniziarono negli anni '50 con Calvin Kuning che fece uno studio sistemico sull'allungamento dell'emivita dei farmaci nell'ambito della IRC [3].

Successivamente Luzius Dettli fu il primo a dimostrare una correlazione fra la frazione del farmaco eliminato (che è inversamente proporzionale all'emivita $T_{1/2}$) e la funzione renale: questa era una correlazione lineare che permetteva ai medici di allora di derivare la dose idonea di molti farmaci da somministrare ai pazienti con IRC [3]:

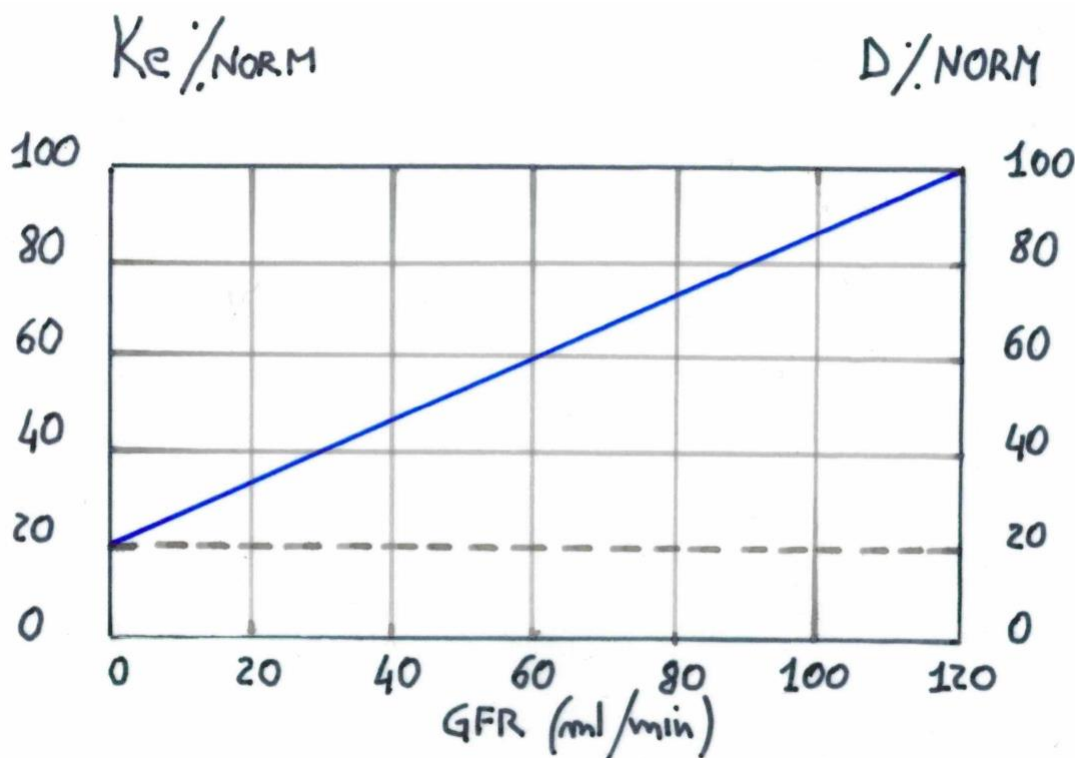


Fig. 1 Eliminazione del farmaco e funzione renale [3]. La costante del tasso di eliminazione ($K_e = 0.693/T_{1/2}$), dipende linearmente dal GFR. Il tasso della eliminazione non renale (K_e non ren) è calcolata $K_e - K_{e\text{ren}}$. La dose (D) è adattata alla funzione renale proporzionalmente alla K_e e quindi inversamente alla $T_{1/2}$. D% norm è la dose modificata come espressione della % della dose normale.

Come la creatinina sierica anche l'emivita ($T_{1/2}$) ha una dipendenza iperbolica rispetto alla funzione renale (GFR), ossia maggiore è la frazione di eliminazione del farmaco per via renale e maggiore è l'emivita del farmaco. Tuttavia c'è un range non critico di GFR (> o = a 60 ml/min) per il quale non è determinante per la PK del farmaco, quindi non è necessario modificare la dose del farmaco quando la funzione renale è uguale o superiore a 60 ml/min [3;4]: vedi fig sottostante.

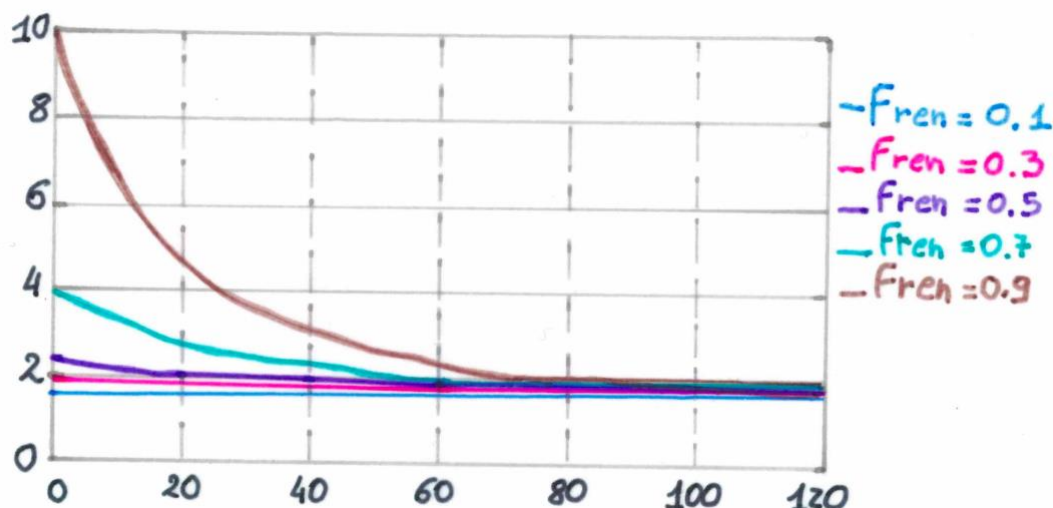


Fig. 2 Emivita (T_{1/2}) e funzione renale (f_{ren}) [3].

Una seconda deduzione di L. Dettli fu che l'adeguamento della dose di un farmaco nell'insufficienza renale cronica poteva essere eseguito sia riducendo la dose in modo inversamente proporzionale alla emivita del farmaco (regola Dettli 1), sia prolungando l'intervallo di somministrazione direttamente proporzionale all'emivita del farmaco (regola Dettli 2). Queste regole potevano portare però a dosaggi dei farmaci eccessivamente bassi, specie per i pazienti nelle terapie intensive con IRC che richiedevano un rapido raggiungimento del range terapeutico. Una terza regola di C Kuning utilizza dosi più elevate dai farmaci rispetto le regole di Dettli; in particolare prevede la somministrazione della prima dose del farmaco uguale a quella somministrata a pazienti con funzione renale normale e la dose di mantenimento è poi modificata a seconda della sua emivita: se è più breve dell'intervallo di somministrazione la dose non va modificata [3; 4]. In generale resta comunque la regola che nei pazienti con IRC è indicato iniziare con la dose normale del farmaco; la dose di mantenimento poi è modificata a seconda del grado di insufficienza renale ed emivita del farmaco, ossia se l'emivita è più breve degli intervalli di somministrazione di solito non sono necessari aggiustamenti della dose [3]. L'effetto della somministrazione sulla concentrazione del farmaco in pazienti con IRC secondo l'applicazione delle tre regole di Kuning (nero), di Dettli 1 (blu) e Dettli 2 (rosso) sono evidenziate nel grafico seguente :

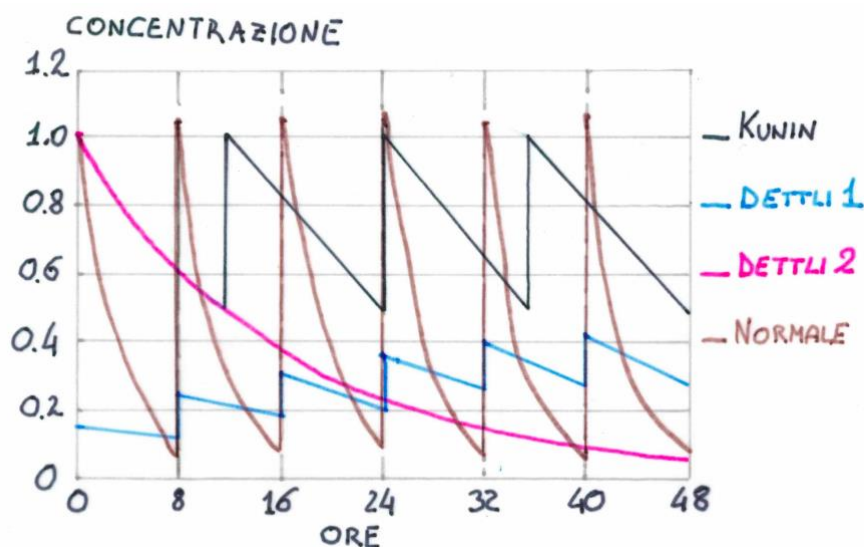


Fig. 3 Aggiustamento della dose e IRC [3]. T_{1/2} GFR ml/min

Perché nella IRC la PK si modifica al punto da rendere necessario un adeguamento della dose del farmaco?

Perché l'ADME, che rappresenta i processi della PK, si modifica in relazione con all'insorgenza e all'evoluzione della IRC.

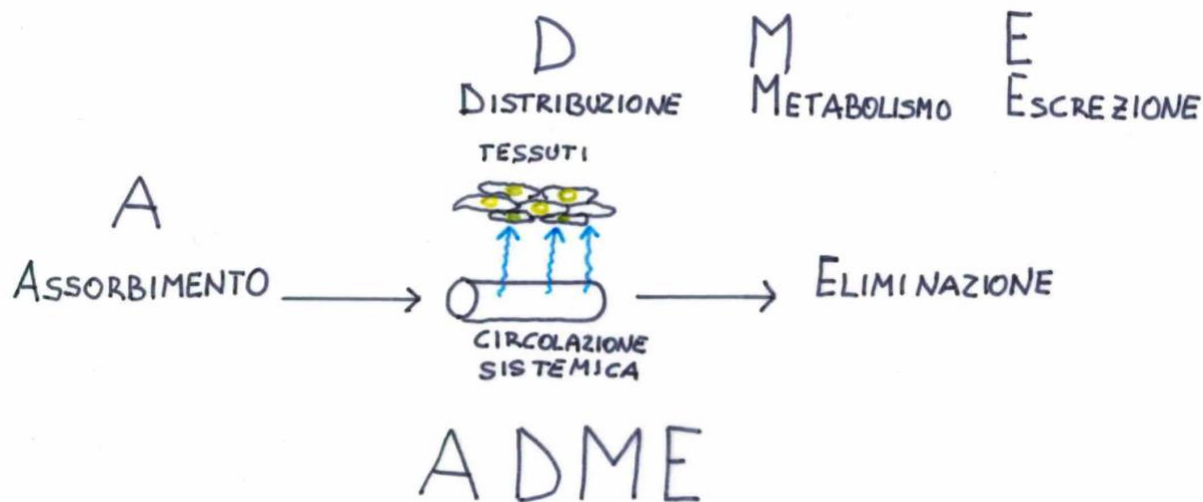


Fig. 4 Panoramica dei processi di PK [5].

Alcuni esempi nei quali l'IRC può modificare l'ADME:

L'Assorbimento può aumentare o ridursi a causa di un transito intestinale aumentato, oppure per il pH gastrico aumentato o la presenza di edema di parete intestinale.

La Distribuzione (fase in cui il farmaco lascia reversibilmente il torrente circolatorio ed entra nell'interstizio e poi nelle cellule dei tessuti) si modifica in caso di ritenzione di liquidi cui consegue un volume di distribuzione (Vd) aumentato e come pure avviene in caso di riduzione di massa magra; la riduzione della capacità di legame dei farmaci ai tessuti determina un Vd ridotto; mentre il Vd può aumentare quando il legame dei farmaci alle proteine plasmatiche (principalmente albumina e alfa acido glicoproteina AAG) si riduce come nel caso di malnutrizione e proteinuria, rendendo il farmaco libero di attraversare le membrane e distribuirsi fuori dallo spazio vascolare (ci sono però anche evidenze nelle quali è riportato che l'AAG nella IRC può aumentare essendo una proteina della fase acuta infiammatoria) [5]. Pochi farmaci vengono escreti immutati dai reni. Il Metabolismo (epatico, intestinale e renale) è la principale via di eliminazione dei farmaci e avviene attraverso due fasi: una fase dipendente dalla attività degli enzimi citocromo CYP (ossidazione/riduzione) e una fase in cui il metabolismo dei farmaci è dipendente dall'enzima UGT-glucuronosiltransferasi (coniugazione). Nella IRC le tossine uremiche possono inibire gli enzimi, possono ridurre l'attività e l'espressione genica [5, 6, 7, 8]. A seguire esempi di citocromo P450 e UDP-glucuronosiltransferasi espressi a livello renale nell'uomo e i corrispondenti substrati e inibitori [6]:

ENZIMA	SUBSTRATO	INIBITORE
CYP3A5	Amlodipina, Atorvastatina, Ciclosporina, Fentanil Diltiazem Ritonavir, Carbamazepina, Tacrolimus, ...	Diltiazem Ritonavir <i>etc</i>
UGT2B7	Idosterone, Acido Arachidonico, Codeina, FANS, Morfina, ...	Fluconazolo <i>etc</i>

L'Escrezione dei farmaci avviene per via biliare e renale. L'escrezione renale si modifica in caso di IRC in quanto il grado di eliminazione dipende dalla filtrazione glomerulare, dalla secrezione tubolare attiva e dal riassorbimento tubolare. Nella IRC le tossine uremiche possono inibire i trasportatori e possono competere con i farmaci per la secrezione attiva [5].

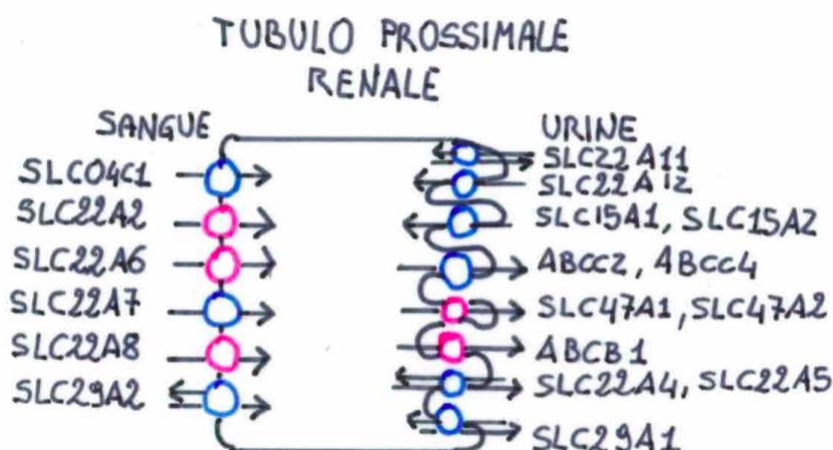


Fig. 5 Trasportatori renali di importanza clinica [6].

Esempi di substrati e inibitori dei trasportatori del tubulo renale:

TRASPORTATORE	SUBSTRATO	INIBITORE
ABCB1	Dabigatran, Digossina, ...	Amiodarone, Carvedilolo, ...
SLC22A2	Metformina, ...	Cimetidina, trimethoprim, ...

La Farmacocinetica (PK) determina la modifica della dose dei farmaci da somministrare in presenza di IRC: alcuni esempi.

In presenza di IRC l'Assorbimento si modifica per l'aumento del pH gastrico cui consegue la riduzione dell'assorbimento di FUROSEMIDE e FERRO e la riduzione della loro biodisponibilità circa del 20% e 50% rispettivamente e perciò può essere richiesto un aumento della loro dose [5]. In presenza di IRC l'Escrezione urinaria si modifica e di conseguenza un farmaco come il LITIO che ha una escrezione urinaria per filtrazione e a cui segue il riassorbimento tubulare, è richiesta una riduzione della dose per evitare l'effetto neurotossico da accumulo (NB: la furosemide aumenta l'escrezione del Litio riducendone l'assorbimento tubulare, ma in caso di insufficienza renale acuta può associarsi una neurotossicità secondaria a disidratazione) [8].

In presenza di IRC la Distribuzione ed Escrezione può modificarsi come nel seguente esempio: la DIGOSSINA è escreta per filtrazione renale e secrezione renale (a questo livello possono agire degli inibitori della secrezione come amiodarone e carvedilolo) e il Vd può essere ridotto come conseguenza della riduzione del 50% dei siti di legame tissutali della digossina rappresentati dalle pompe Na e K ATPasi [5]: ne consegue un possibile aumento della concentrazione del farmaco che, presentando uno stretto indice terapeutico e in presenza di IRC, è a rischio di tossicità [5, 8]. In presenza di IRC anche il Metabolismo e l'Escrezione possono modificarsi.

I farmaci NAO: APIXABAN è metabolizzato da un citocromo epatico ed escreto nelle feci mentre è escreto dal rene per il 25% e quindi non necessita di grosse modifiche della dose in IRC; il RIVAROXABAN è escreto nel 66% nelle urine e in parte nelle feci e pertanto la sua dose deve essere modificata nella IRC. Fra i BETA-BLOCCANTI si segnalano il metoprololo, propranololo con metabolismo epatico per i quali non è necessario modificare la dose in IRC, l'atenololo, presenta escrezione urinaria ed è indicato ridurre la dose, mentre il bisoprololo che presenta una escrezione urinaria del 30% è indicata una riduzione di dose in IRC avanzata. Il Sotalolo presenta una escrezione renale, non legata a proteine, ed è necessario ridurre la dose in IRC per un rischio pro-aritmico. L'amiodarone, come agente antiaritmico, è metabolizzato a livello epatico, il legame proteico è 99% e non sono necessarie modifiche in IRC [6 – 9].

La maggior parte degli ACE INIBITORI è Escreta per via renale (perindopril, lisinopril) e richiede

adeguamento del dosaggio; ciò non è necessario per il fosinopril che è Escreto per via epatobiliare come il ramipril il quale però ha anche una escrezione renale [9].

L'eparina non frazionata (calcica o sodica) presenta una eliminazione per via Metabolica a livello epatico e endoteliale e non richiede modifiche sostanziali della dose, mentre l'eparina a basso peso molecolare (enoxaparina) e il fondaparinux sono Escreti per via renale e richiedono adeguamento del dosaggio in IRC [8, 10].

Tra gli ipoglicemizzanti orali la glipizide, pioglitazone, linagliptin hanno un Metabolismo epatico, mentre metformina e insulina umana hanno un'Escrezione renale con conseguente necessità di riduzione del dosaggio in IRC [11, 12].

Da questi esempi si deduce come la PK rappresenti l'effetto del nostro organismo sul farmaco e la sua conoscenza permette di definire la dose corretta di almeno la metà dei farmaci nei pazienti con malattia renale.

L'adeguamento della dose dei farmaci nella insufficienza renale non è solo una questione di Farmacocinetica (PK), ma anche di Farmacodinamica (PD).

La Farmacodinamica descrive la relazione tra la concentrazione di un farmaco e il suo effetto sul nostro organismo. Raggiunta la concentrazione desiderata e non tossica del farmaco con corretta modalità di somministrazione a seconda di una PK concentrazione o dose dipendente, quale sarà l'effetto del farmaco?

L'effetto è descritto dall'equazione sigmoidea di Hill (a forma di "S") che correla l'effetto con la concentrazione del farmaco [3]. L'effetto infatti non è lineare con la concentrazione, ma è descritto dal modello sigmoideo dell'effetto massimo (E_{max}). Il coefficiente di Hill descrive il grado di sigmoidicità della curva ovvero quanto sia più o meno difficile raggiungere l'effetto massimo del farmaco: se H è pari a 1 (oppure valore basso) il farmaco non arriva (o arriva dopo) a E_{max} ; mentre se H ha un valore di 4 (alto) il farmaco arriva prima alla E_{max} [3, 7]. Quindi l'effetto terapeutico di un farmaco dipende dal suo coefficiente di Hill.

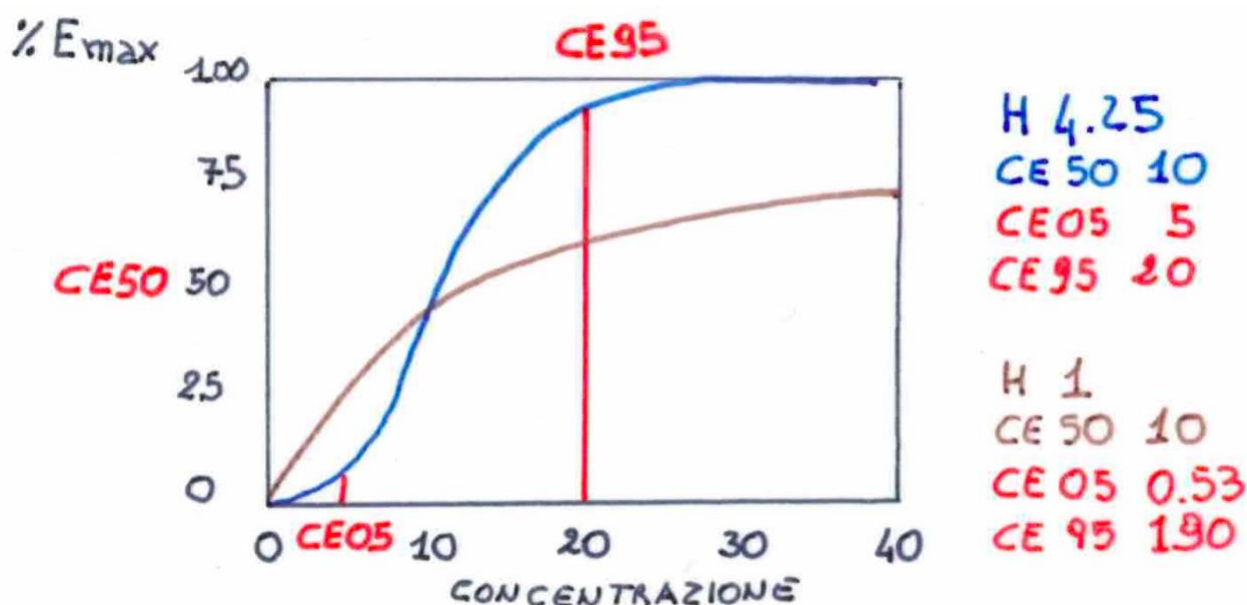


Fig. 6 Curva sigmoidea di concentrazione/ effetto [3]

I parametri di Farmacodinamica definiti per la funzione renale normale potrebbero modificarsi nella insufficienza renale (Fig 7). Quando il coefficiente di Hill si riduce (A) la dose deve essere aumentata. Quando E_{max} è ridotto (B) deve essere aumentata la dose del farmaco o un altro deve essere

associato. Quando E_{max} aumenta (C) vi sono gli effetti combinati additivi di due farmaci. Quando la concentrazione che determina CE_{50} aumenta (D) è necessario una dose maggiore. Al contrario quando CE_{50} si riduce (E) la dose deve essere ridotta.

È esperienza comune fra i nefrologi che la dose della furosemide non deve essere ridotta, ma piuttosto aumentata per ottenere effetto diuretico nell'insufficienza renale, come conseguenza di un CE_{50} più elevato e una ridotta potenza e sensibilità

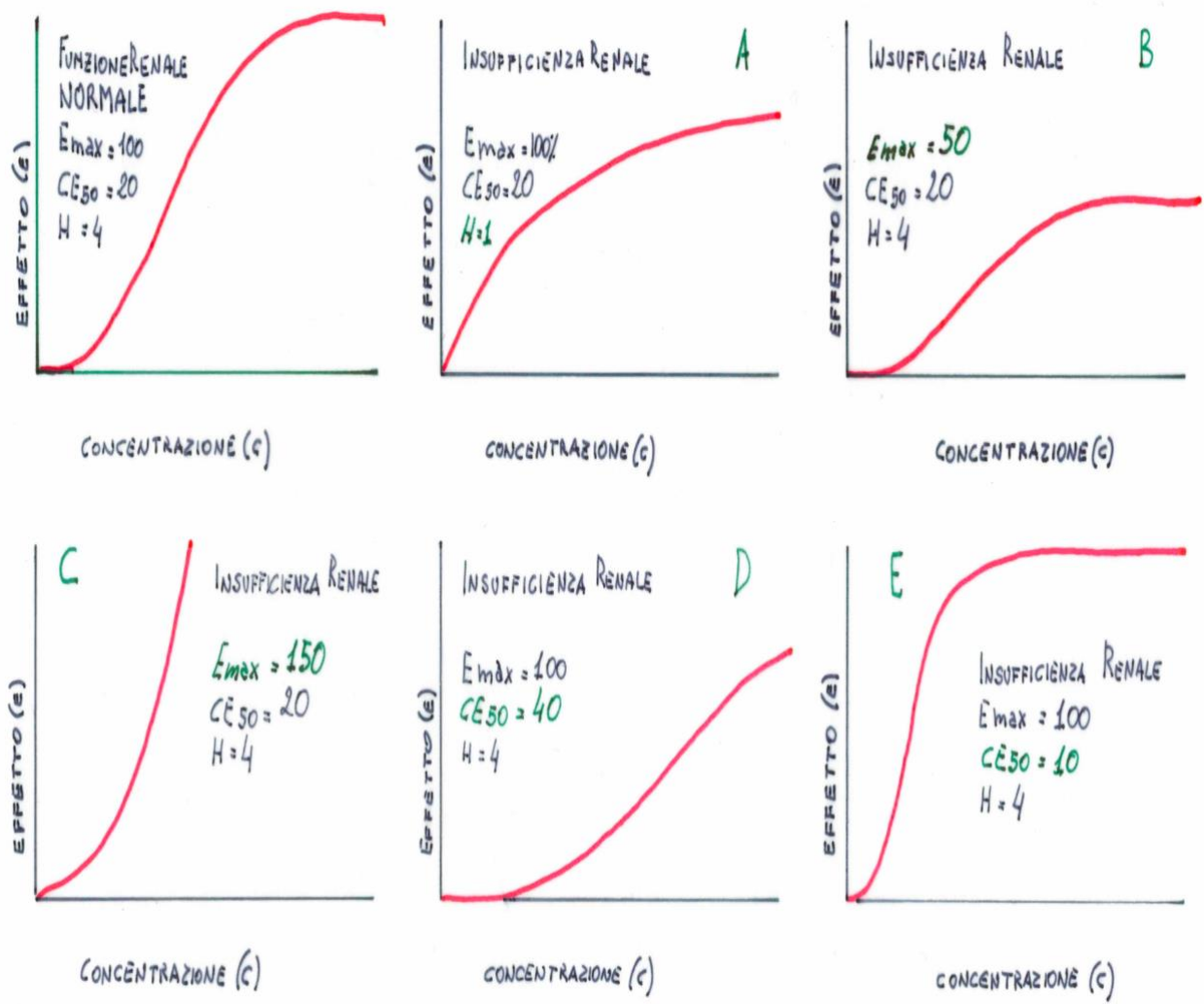


Fig. 7 Nell'immagine sono espressi in grafico alcuni esempi di curve sigmoidee che caratterizzano l'effetto dei farmaci durante l'IRC: si deduce che dalla forma della curva dipende la dose del farmaco che spesso va ridotta, ma non sempre, al fine di raggiungere l'effetto massimo [7].

A Farmacodinamiche (PD) diverse conseguono diverse modalità di somministrazione del farmaco, ed ecco alcuni esempi: vi è un intervallo di somministrazione diverso dei farmaci APIXABAN per 2 /die e Rivaroxaban per 1 /die (Fig. sotto).

La furosemide presenta una CE_{50} (concentrazione che evoca il 50% della risposta massima) aumentata e durante la IRC si deve aumentare la dose anche di 10 volte in quanto il farmaco diviene meno potente e servono concentrazioni intra-tubolari molto più alte per avere un effetto diuretico [13, 14].

L'ototossicità è concentrazione dipendente, ed è meno probabile con la somministrazione ev. continua piuttosto che a boli [13].

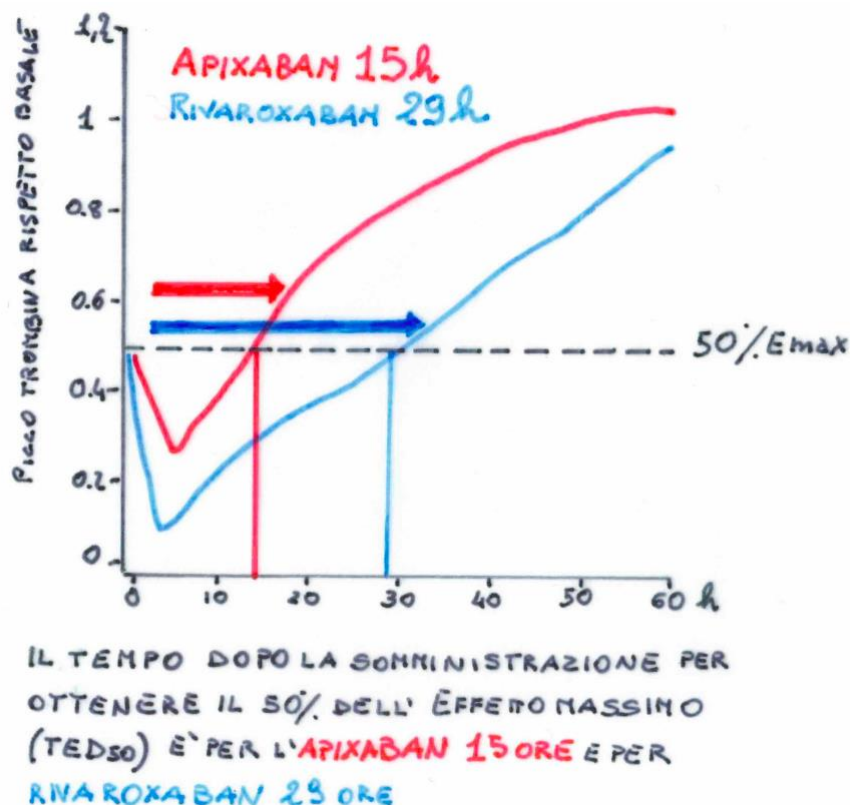


Fig. 8 PD diversa cui consegue una somministrazione diversa: APIXABAN x 2 /die RIVAROXABAN x 1 /die [13]

In conclusione la Farmacodinamica descrive le relazioni tra la concentrazione di un farmaco e il loro effetto, che può essere quello desiderato, ma anche tossico oppure non esserci proprio.

Un ulteriore fattore che modifica l'effetto del farmaco sul nostro organismo è la Farmacogenomica.

La Farmacogenomica identifica le variazioni genetiche presenti nei geni responsabili del Metabolismo, Trasporto e nel Recettore del farmaco: queste variazioni possono aumentare il rischio della tossicità o inefficacia del farmaco.

Somministrando lo stesso farmaco alla stessa dose a tutti i pazienti c'è il rischio di avere in un certo numero di pazienti una tossicità o inefficacia del farmaco: la conoscenza della Farmacogenomica può aiutare nella scelta del farmaco e la dose più appropriata per il singolo paziente.

Qui sotto sono riportati esempi di alleli con le corrispettive variazioni genetiche e fenotipo significative in Farmacogenomica e la conseguente pratica clinica da applicare [15, 16].

Esempi di geni ed alleli con corrispettive variazioni causali e fenotipi [15].

GENI e ALLELI	VARIAZIONI	FENOTIPI
CYP2C9		
rs1799853 (T)	rs1799853 (T)	ridotta funzione
*3	rs1057910 (C)	ridotta funzione
VKORC1		
-1639G>A	rs9923231	aumentata sensibilità a warfarin

Esempi di associazione farmaco-gene ed effetti clinici [15]

FARMACO	GENE	EFFETTO CLINICO
Warfarin	CYP2C9	Uso basse dosi se è uno scarso metabolizzatore
Warfarin	CYP4F2	Uso basse dosi se vi è ridotta attività
Warfarin	VKORC1	Uso basse dosi se vi è un aumento di sensibilità (- 1639>A)
Clopidogrel	CYP2C19	Utilizzare altro antiaggregante se basso metabolizzatore, da monitorare per rischio sanguinolento se ultrarapido metabolizzatore
Simvastatina	SLCO1B1	Uso basse dosi o cambiare farmaco se basso trasportatore
Azatioprina	TPMT	Se ridotta funzione TPMT alto rischio di tossicità

Riflessione

Abbiamo visto come la riduzione della funzione renale determina modifiche nella PK e PD dei farmaci. Ne consegue che farmaci di uso comune possono avere un profilo di rischio aumentato in pazienti con insufficienza renale cronica. È noto che i trial clinici spesso escludono i pazienti con IRC: da ciò deriva la necessità estrapolare i dati disponibili dalla popolazione generale ai pazienti con danno renale.

Nuove tecnologie nell'approccio alla fisiopatologia.

Per ottenere dei dati sugli effetti di farmaci in pazienti con IRC, oltre agli studi in vitro (riprodotti in provetta) e in vivo (riprodotti in essere vivente), oggi ci sono gli studi in silico i quali con simulazioni matematiche elaborano i dati vitro/vivo al fine di ottenere previsioni degli effetti dei farmaci nell'IRC: i dati così ottenuti devono essere poi verificati mediante comparazioni in vivo [17]. Una nuova tecnologia ingegneristica ha integrato cellule tubulari renali con dispositivi microfluidici creando un cosiddetto "Kidney-on-a-chip"; una delle applicazioni di questo innovativo approccio è anche lo studio della nefrotossicità da farmaci [18].

Effetti avversi e tossicità da farmaci in IRC: pratica clinica.

Con le premesse sul significato della PK e della PD, non sorprende che le reazioni avverse e la tossicità da farmaci siano maggiori nei pazienti con insufficienza renale rispetto a pazienti con normale funzione renale. In uno studio condotto in un ospedale in Cina sono stati valutati i farmaci somministrati a pazienti con diversi gradi di insufficienza renale ed è emersa una prescrizione errata nel 15% dei casi, e maggiore era il grado di insufficienza renale, maggiore era la possibilità di prescrizione inappropriata; i farmaci più coinvolti si sono dimostrati essere i nutraceutici e soluzioni elettrolitiche (es KCl, Calcio Gluconato), gli antibiotici/antivirali (piperacillina tazobactam, levofloxacina, ceftazidime, entecavir, lamivudina) [19].

Uno studio canadese ha messo in evidenza un altro aspetto delicato nell'ambito della tossicità da farmaci in pazienti con IRC. Questo studio ha mostrato come un appropriato training sull'uso dei farmaci in pazienti con IRC rivolto alle farmacie di "comunità" ha migliorato l'incidenza di problemi relativi all'assunzione dei farmaci e l'aderenza alla terapia nei pazienti con IRC [20], "notoriamente molto cospicua" in termini numerici.

Infine è noto che per la gestione quotidiana del paziente con IRC ci vengono in aiuto numerose tabelle pubblicate in riviste scientifiche che riportano le dosi dei farmaci adeguate al grado di IRC [21].

Es:

FARMACO	DOSAGGIO USUALE	DOSAGGIO sec GFR ml/min		
		> 50	10 – 50	<10
Bisoprololo	10 mg al giorno	100%	75%.	50%

Conclusione

È difficile standardizzare l'utilizzo dei farmaci nella IRC. Il nefrologo deve essere analitico nella scelta del farmaco e per tale motivo deve essere un buon conoscitore della PK e PD, e capace di districarsi nella ragnatela dei coefficienti ad essi correlati. Sopra ogni deduzione teorica, frutto di attente analisi dei principi delle cinetiche dei farmaci, vale sempre e comunque la nostra conoscenza clinica del paziente che abbiamo innanzi che è unico e al quale dobbiamo adeguare la sua terapia come un vestito sartoriale.

BIBLIOGRAFIA

1. Reindenberg M.M. 'Early Research on Renal Function and Drug Action'; *J Clin Pharmacol*, 2012; 52: 7S-9S.
2. Rodieux F. 'Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children'; *Clin Pharmacokinet*, 2015; 52: 1183-1204.
3. Hartmann B. 'Drug therapy in patients with chronic renal failure'; *Deutsches Arzteblatt International* 2010; 107 (37): 647-56.
4. Aymanns C. 'Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney'; *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 314-327.
5. Schijvens A.M. 'Pharmacokinetics in children with chronic kidney disease'; *Pediatric Nephrology* 2020 Jul; 35 (7): 1153-1172. doi: 10.1007/s00467-019-04304-9. Epub 2019 Aug 2.
6. O. Miners 'The Role of the Kidney in Drug Elimination: Transport, Metabolism, and the Impact of Kidney Disease on Drug Clearance'; *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2017; 102 (3): 436-449.
7. Liu 'Metabolic Enzyme System and Transport Pathways in Chronic Kidney Diseases'; *Current Drug Metabolism* 2018; 19: 568-576.
8. N. Lea -Henry 'Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease Fundamental Principles'; *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1085-1095.
9. D. Sinha 'Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD'; *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14 (5): 757-764.
10. Harder 'Renal Profiles of Anticoagulants'; *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 964-975.
11. Amouts 'Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties'; *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1284-1300.
12. J. Scheen 'Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease'; *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*; 2013: 9 (5): 529-550.
13. Keller 'Clinical Pharmacodynamics Principles of Drug Response and Alterations in Kidney Disease'; *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1413-1420.
14. H. Ellison 'Clinical Pharmacology in Diuretic Use'; *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 1248-1257.
15. M. Adams 'Clinical Pharmacogenomics Applications in Nephrology'; *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1561-1571.
16. Padulles 'Developments in renal pharmacogenomics and applications in chronic kidney disease'; *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*; 2014: (7): 251-266.
17. Maass 'Translational Assessment of Drug-Induced Proximal Tubule Injury Using a Kidney Microphysiological System'; *Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2019; 8: 316-325.
18. Kim 'Organ-on-a-chip and the kidney'; *Kidney Res Clin Pract* 2015; 34: 165-169.
19. Yang 'Inappropriateness of medication prescriptions about chronic kidney disease patients without dialysis therapy in a Chinese tertiary teaching hospital'; *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2016; 12: 1517-1524.
20. Lalonde 'Community Pharmacist Training-and-Communication Network and Drug-Related Problems in Patients With CKD: A Multicenter, Cluster-Randomized, Controlled Trial'; *Am J Kidney Dis* 2017; 70 (3): 386-396.
21. Y. Munar 'Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease'; *Am Family Physician*; 2007: 75 (10): 1487-1496.