UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE

Hepatorenální syndrom a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří (II.)

Hepatorenal syndrome and changes in the therapeutic value of drugs in the aged (II.)

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Adéla Zdobinská

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Konzultantka práce: PharmDr. Eliška Dvořáčková, Ph.D.

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

V Hradci Králové 2025 Adéla Zdobinská

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod vedením školitelky doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D. a konzultantky PharmDr. Elišky Dvořáčkové, Ph.D. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při vypracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne 15. května 2025

Adéla Zdobinská

Poděkování

Ráda bych touto formou poděkovala vedoucí mé diplomové práce doc. PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D., za veškerou pomoc a věnovaný čas při vypracovávání této práce. Dále bych ráda poděkovala konzultantce mé diplomové práce PharmDr. Elišce Dvořáčkové, Ph.D., která mi vždy poskytla potřebné a cenné rady při vypracovávání diplomové práce. Poděkovaní patří také paní statističce RNDr. Jindře Reissigové, Ph.D., za veškerou pomoc a věnovaný čas při zpracování statistických analýz, které byly použity v této diplomové práci. V neposlední řadě patří velké díky i celé mé rodině a příteli Lukášovi za plnou podporu po celou dobu mého studia na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

ABSTRAKT

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

Název diplomové práce: Hepatorenální syndrom a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří (II.)

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Konzultantka: PharmDr. Eliška Dvořáčková, Ph.D.

Autor: Adéla Zdobinská

Úvod: HRS (hepatorenální syndrom, angl. „Hepatorenal Syndrome“) představuje závažnou komplikaci pokročilé jaterní cirhózy a jiných forem jaterní insuficience. Významným faktorem ovlivňujícím klinický průběh HRS je stárnutí populace a s tím související změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv. Cílem této diplomové práce bylo zhodnotit současné poznatky o patofyziologii, diagnostice a terapii HRS se zvláštním důrazem na změny terapeutické hodnoty léčiv u starších pacientů. Práce kombinuje část teoretických poznatků založených na systematickém přehledu literatury a praktickou část analyzující data z mezinárodní studie projektu START/MED/093, zaměřené na hodnocení vybraných aspektů racionality geriatrické farmakoterapie v zařízeních dlouhodobé ošetřovatelské péče (LDNs) ve 4 zemích střední a východní Evropy.

Metodika: K vypracování teoretické části diplomové práce byly využity výstupy systematické literární rešerše recentních studií, které se zabývají HRS a farmakoterapií u seniorů. Praktická část diplomové práce analyzovala data z projektu START/MED/093, zahrnující 876 pacientů z LDNs (léčeben pro dlouhodobě nemocné) ve čtyřech zemích střední a východní Evropy (v Česku, na Slovensku, v Chorvatsku a v Bulharsku). Data byla získávána prospektivním dotazníkovým vyšetřením seniorů ve věku 65 let a více vždy ze 3 regionálně odlišných zařízeních dlouhodobé ošetřovatelské péče v každé zemi (dle plánu mělo být vyšetřeno cca 3x75 pacientů). K vyšetření byl využíván dotazník interRAI-LTCF (Mezinárodní nástroj pro hodnocení klienta v zařízení dlouhodobé ošetřovatelské péče, z angl. „International Resident Assessment Instrument for Long-Term Care

Facilities“), který umožňuje komplexní zhodnocení zdravotně-sociálního stavu pacienta-seniora. Hodnoceny byly sociodemografické charakteristiky, onemocnění, geriatrické symptomy a syndromy, podrobné údaje o užívané medikaci, indikované intervence a spotřeba zdravotních služeb. Pro tuto diplomovou práci byla vypracována podrobná analýza užití léčiv zhoršujících hemodynamiku ledvin u pacientů s CKD (chronické selhání/onemocnění ledvin, z angl. „Chronic Kidney Disease“) a kombinovaným hepato-renálním selháváním (HRS).

Výsledky: Z 876 sledovaných seniorů bylo 225 pacientů z Česka, 225 ze Slovenska, 226 pacientů z Chorvatska a 200 pacientů z Bulharska. Větší zastoupení v tomto šetření měly ženy (71,2 %). Nejvíce pacientů mělo více jak 6 diagnóz (45,8 %) a největší procento seniorů užívalo 5–9 léčiv (43,3 % pacientů). Studie potvrdila, že pacienti s CKD ve vyšším věku vykazují zvýšenou zátěž léčivy, která negativně ovlivňují hemodynamiku ledvin (86,2 % pacientů s CKD užívalo alespoň 1 léčivo). Mezi předepisovanými léčivy s negativním dopadem na hemodynamiku ledvin byly identifikovány zejména diuretika, NSAIDs (nesteroidní antiflogistika, z angl. „Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs“), ACEi (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, z angl. „Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors“) a sartany. Nedostatky jsou zejména v individualizaci lékových režimů při užití multikombinací léčiv s negativním vlivem na hemodynamiku ledvin.

Závěr: U starších pacientů s HRS je nezbytné individualizovat farmakoterapii s ohledem na změny farmakokinetiky, komorbidity a funkci jater i ledvin. Specifickou pozornost je třeba v tomto směru věnovat léčivům negativně ovlivňujícím hemodynamiku ledvin, aby nedocházelo k progresi hepatorenálního a kardiorenálního syndromu vyvolané farmakoterapií. Zapojení klinických farmaceutů v multidisciplinárním týmu může významně přispět ke snížení rizik spojených s lékovými intervencemi a zlepšení klinických výsledků farmakoterapie u komplexních geriatrických nemocných.

Klíčová slova: senioři, léková preskripce, geriatrická farmakoterapie, hepatorenální syndrom, nefrotoxicita, polyfarmacie, hemodynamika, změny terapeutické hodnoty léků

Etické schválení: Studie byla schválená Etickou komisi Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy (číslo UKFaF/297850/2022). Účastníci, kteří byli zapojeni do studie, byli se všemi záměry, cíli a způsoby provedení studie obeznámeni. Souhlas s nimi vyjádřili podepsáním

informovaného souhlasu. Veškerá data byla plně anonymizovaná, využita pouze pro účely studie a zaznamenávána pouze pod unikátním číselným kódem v souladu s nařízením Evropské unie o ochraně osobních údajů GDPR (obecné nařízení o ochraně osobních údajů, z angl. „General Data Protection Regulation“).

Spolupráce: Projekt START/MED/093 byl realizován v rámci evropské spolupráce Česka, Slovenska, Chorvatska a Bulharska. Tato diplomová práce je vypracovaná ve spolupráci s výzkumnými pracovníky z výzkumné skupiny *„Stárnutí, polyfarmakoterapiee a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“* pod vedením paní doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D. Studie byla podpořena výzkumnými granty: NETPHARM CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, START/MED/093, I-CARE4OLD H2020 – 965341, výzkumným programem Cooperatio (výzkumná skupina KSKF1) Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a grantem SVV 260 665.

Spolufinancováno Evropskou unií

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

NETPHARM
Nové technologie pro translační výzkum ve farmaceutických vědách

Projekt Nové technologie pro translační výzkum ve farmaceutických vědách /NETPHARM, reg. č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, je spolufinancován Evropskou unií.

ABSTRACT

Institution/department: Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Social and Clinical Pharmacy

Title of diploma thesis: Hepatorenal syndrome and changes in the therapeutic value of drugs in the aged (II.)

Thesis supervisor: Assoc. Prof. Daniela Fialová, PharmDr, Ph.D.

Consultant: PharmDr. Eliška Dvořáčková, Ph.D.

Author: Adéla Zdobinská

Introduction: HRS (Hepatorenal Syndrome) is a serious complication of advanced liver cirrhosis and other forms of liver insufficiency. An important factor influencing the clinical course of HRS is the ageing population and the associated changes in drug pharmacokinetics and pharmacodynamics. The aim of this thesis was to review the current knowledge on the pathophysiology, diagnosis and therapy of HRS with particular emphasis on changes in the therapeutic value of drugs in elderly patients. The thesis combines a theoretical part based on a systematic literature review and a practical part analysing data from the international study of the START/MED/093 project, aimed at evaluating selected aspects of the rationality of geriatric pharmacotherapy in long-term care facilities (LTCFs) in 4 Central and Eastern European countries.

Methodology: For the theoretical part of the thesis, the results of a systematic literature search of recent studies dealing with HRS and pharmacotherapy in the elderly were used. The practical part of the thesis analysed data from the START/MED/093 project, including 876 patients from LDNs (long-term care facilities) in four Central and Eastern European countries (Czech Republic, Slovakia, Croatia and Bulgaria). Data were collected by prospective questionnaire survey of seniors aged 65 years and older from 3 regionally different LDNs in each country (the plan was to survey approximately 3 x 75 patients). The interRAI-LTCF (International Resident Assessment Instrument for Long-Term Care Facilities) questionnaire was used to provide a comprehensive assessment of the health and social status of the elderly patient. Sociodemographic characteristics, diseases,

geriatric symptoms and syndromes, details of medication use, indicated interventions and consumption of health services were assessed. For this thesis, a detailed analysis of the use of medications that impair renal hemodynamics in patients with CKD (Chronic Kidney Disease) and combined hepato-renal failure (HRS) was conducted.

Results: Of the 876 elderly patients studied, 225 were from the Czechia, 225 from Slovakia, 226 from Croatia and 200 from Bulgaria. Women were more represented in this study (71.2%). Most patients had more than 6 diagnoses (45.8%) and the largest percentage of seniors were taking 5-9 drugs (43.3% of patients). The study confirmed that elderly CKD patients show an increased burden of drugs that negatively affect renal hemodynamics (86.2% of CKD patients were taking at least 1 drug). Among the prescribed drugs with a negative impact on renal haemodynamics, diuretics, NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), ACEi (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) and sartans were identified. In particular, there are shortcomings in the individualisation of drug regimens when using multicombinations of drugs with a negative effect on renal haemodynamics.

Conclusion: In elderly patients with HRS, it is essential to individualize pharmacotherapy with respect to changes in pharmacokinetics, comorbidities, and hepatic and renal function. In this regard, specific attention should be paid to drugs that negatively affect renal haemodynamics to avoid progression of hepatorenal and cardiorenal syndrome induced by pharmacotherapy. The involvement of clinical pharmacists in a multidisciplinary team can significantly contribute to reducing the risks associated with drug interventions and improving clinical outcomes of pharmacotherapy in complex geriatric patients.

Keywords: seniors, drug prescription, geriatric pharmacotherapy, hepatorenal syndrome, nephrotoxicity, polypharmacy, hemodynamics, changes in therapeutic value of drugs

Ethical Approval: The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Pharmacy, Charles University (number UKFaF/297850/2022). Participants who were involved in the study were familiarized with all the aims, objectives, and methods of the study. They expressed their consent by signing an informed consent form. All data was

fully anonymized, used only for the purposes of the study, and recorded only under a unique numerical code in accordance with the European Union's General Data Protection Regulation (GDPR).

Support: The START/MED/093 project was implemented within the framework of European cooperation between the Czech Republic, Slovakia, Croatia and Bulgaria. This thesis is prepared in cooperation with researchers from the research group "Ageing, polypharmacotherapy and changes in the therapeutic value of drugs in old age" under the leadership of doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D. The study was supported by research grants.

The work was supported by the research project New Technologies for Translational Research in Pharmaceutical Sciences /NETPHARM, project ID CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, co-funded by the European Union.

Obsah

Čestné prohlášení 2

Poděkování 3

ABSTRAKT 4

ABSTRACT 7

Seznam použitých zkratek 13

ÚVOD 18

1. CÍL PRÁCE 20

2. TEORETICKÁ ČÁST 21

2.1 Hepatorenální syndrom 21

2.1.1 HRS-AKI (typ 1) 22

2.1.2 HRS-CKD (typ 2) 23

2.2 Patofyziologie HRS 24

2.2.1 Cirkulační dysfunkce 25

2.2.2 Cirhotická kardiomyopatie 25

2.2.3 Systémový zánět 26

2.3 Rizikové faktory HRS 27

2.4 Diagnostika HRS 28

2.5 Léčba HRS 29

2.5.1 Albumin 29

2.5.2 Vazokonstrikční léčba 31

2.5.3 Podpůrná terapie a riziková léčiva 34

2.5.4 Transjugulární intrahepatální portosystémový zkrat 35

2.5.5 Náhradní funkce ledvin 36

2.5.6 Transplantace jater 37

3. PRAKTICKÁ ČÁST 38

3.1 Metodika systematické literární rešerše 38
3.2. Výsledky systematické literární rešerše 42
3.2.1. Identifikované přehledové studie věnované HRS 42
3.2.2. Identifikované guideliny věnované HRS 43
3.3. Prevalenční analýzy projektu START/MED/093 46
3.3.1 Metodika 46
3.3.2 Výsledky 54
4. DISKUZE 74
4.1. Silné stránky a limity studie 81
ZÁVĚR 82
Reference 84
SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ 91
SEZNAM TABULEK 91
SEZNAM GRAFŮ 92
SEZNAM PŘÍLOH 93
PŘÍLOHY 94
Příloha č.1 Klíčová slova 94
Tabulky s ATC kódy léčiv použité k analýze 96
Příloha č.2 Tabulky s ATC kódy 96
A1) diuretika 96
A2) gliflozíny 99
A3) laktulóza 100
A4) hypovolemizující léčiva 100
B1) NSAIDs 100
B2) ACEi 105
B3) sartany 106

B4) inhibitory reninu 106

C1) neselektivní beta-blokátory 107

C2) verapamil a diltiazem 107

D1) prostaglandiny 108

D2) alfa1-sympatolytika 108

D3) PDE5i 109

D4) léčiva ovlivňující endothelin 110

D5) nifedipin 110

D6) nitráty 110

D7) jiná přímá vazodilatancia 111

D8) nebivolol 112

D9) guanidinové deriváty 112

Příloha č.3 ATC kódy kombinací léčiv 112

Seznam použitých zkratek

AASLD – Americká asociace pro studium jaterních chorob, z angl. „American Association for the Study of Liver Diseases“

AB – abstrakt (specifikátor vyhledávacího pole v databázi Web of Science), z pův. „Abstract“

ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, z angl. „Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors“

ACLF – akutní selhání jater nasedající na chronickém jaterním onemocnění, z angl. „Acute Chronic Liver Failure“

ActiFE Ulm – Aktivita a funkce u starších osob v Ulmu, z angl. „Activity and Function in the Elderly in Ulm“

ADQI – Iniciativa pro kvalitu akutní dialýzy, z angl. „Acute Dialysis Quality Initiative“

aj. – a jiné

AKI – akutní selhání (poškození) ledvin, z angl. „Acute Kidney Injury“

angl. – angličtina

apod. – a podobně

ARB – anatagonisté receptoru pro angiotenzin II, z angl. „Angiotensin II Receptor Blockers“

ATC – anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém, z angl. „Anatomical Therapeutic Chemical Classification System“

atd. – a tak dále

ATN – akutní tubulární nekróza, z angl. „Acute Tubular Necrosis“

BG – Bulharsko, z angl. „Bulgaria“

CKD – chronické selhání (onemocnění) ledvin, z angl. „Chronic Kidney Disease“

CKD-EPI – rovnice pro odhad glomerulární filtrace, z angl. „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“

CZ – Česko, z angl. „Czechia“

DAMPs – molekulární vzory asociované s poškozením, z angl. „Damage-Associated Molecular Patterns“

DNA – kyselina deoxyribonukleová, z angl. „Deoxyribonucleic Acid“

DOI – digitální identifikátor objektu, z angl. „digital Object Identifier“

EASL – Evropskou asociaci pro studium jater, z angl. „European Association for the Study of the Liver“

eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace, z angl. „estimated Glomerular Filtration Rate“

FENa – frakční exkrece sodíku, z angl. „Fractional Excretion of Natrium“

GDPR – obecné nařízení o ochraně osobních údajů, z angl. „General Data Protection Regulation“

GF – glomerulární filtrace

GFR – rychlost glomerulární filtrace, z angl. „Glomerular Filtration Rate“

HR – Chorvatsko, z chor. „Hrvatska“

HRS – hepatorenální syndrom, z angl. „Hepatorenal Syndrome“

HRS-AKD – hepatorenální syndrom s akutním onemocněním ledvin, z angl. „Hepatorenl Syndrome – Acute Kidney Disease“

HRS-AKI – hepatorenální syndrom s akutním selháním (postižením) ledvin, z angl. „Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury“

HRS-CKD – hepatorenální syndrom s chronickým onemocněním ledvin (u pacientů s chronickým onemocněním ledvin), z angl. „Hepatorenal Syndrome-Chronic Kidney Disease“

HRS-nonAKI (HRS-nAKI) – hepatorenální syndrom bez akutního poškození ledvin, z angl. „Hepatorenal Syndrome – non Acute Kidney Injury“

chor. – chorvatština

ICA – Mezinárodní klub pro ascites, z angl. „International Ascites Club“

InterRAI-LTCF – Mezinárodní nástroj pro hodnocení klienta-zařízení dlouhodobé péče, z angl. „International Resident Assessment Instrument for_Long-Term Care Facilities“

intrRAI – Mezinárodní nástroj pro hodnocení klienta, z angl. „International Resident Assessment Instrument“

kg – kilogram

KP – klíčová slova plus (specifikátor vyhledávacího pole v databázi Web of Science), z pův. „Keywords Plus“

KVS – kardiovaskulární

lat. – latina

LDN – léčebna dlouhodobě nemocných

LDNs – léčebny dlouhodobě nemocných (množné číslo)

MDRD – Studie modifikace diety u onemocnění ledvin, z angl. „Modification of Diet in Renal Disease“

mg – miligram

mg/dl – miligram na decilitr

ml/min – mililitr za minutu

µmol/l – mikromol na litr

mmol/l – milimol na litr

MMSE – krátký test kognitivních funkcí, z angl. „Mini-Mental State Examination“

NETPHARM – Nové technologie pro translační výzkum ve farmaceutických vědách, z angl. „New Technologies for Translational Research in Pharmaceutical Sciences“

NGAL – lipokalin asociovaný s neutrofilní gelatinázou, z angl. „Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin“

NO – oxid dusnatý, z lat. „Oxidum Nitrogenii (II) “

NSAID – nesteroidní antiflogistikum, z angl. „Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug“

NSAIDs – nesteroidní antiflogistika, z angl. „Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs“ (množné číslo)

PAMPs – molekulární vzory asociované s patogeny, z angl. „Pathogen-Associated Molecular Patterns“

PDE5 – fosfodiesteráza 5, z angl. „Phosphodiesterasa type 5“

PDE5i – inhibitory fosfodiesterázy 5, z angl. „Phosphodiesterase type 5 inhibitors“

PMCID – PubMed Central identifier, z angl. „identifikátor PubMed Central“

PRISMA – preferované položky vykazování pro systematické kontroly a metaanalýzy, z angl. „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“

PubMed – Publikace v medicíně, z angl. „Publications in Medicine“

pův. – původně, původního

RAAS – systém Renin-Angiotenzin-Aldosteron, z angl. „Renin–Angiotensin–Aldosterone System“

reg. no. – registrační číslo, z angl. „registration number“

RRT – Náhrada funkce ledvin, z angl. „Renal Replacement Therapy“

SBP – spontánní bakteriální peritonitida, z angl. „Spontaneous Bacterial Peritonitis“

sCr – sérový kreatinin, z angl. „Serum Creatinine“

SD – směrodatná odchylka

SGLT2 – sodíkovo-glukózový kotransportér 2, z angl. „Sodium-Glucose Co-Transporter 2“

SHELTER – Služby a zdraví pro seniory v dlouhodobé péči, z angl. „The Services and Health for Elderly in Long Term Care“

SL – Slovensko

TI – název (specifikátor vyhledávacího pole v databázi Web of Science), z pův. „Title“

tj. – to jest

TIPS – Transjugulární intrahepatální portosystemová spojka, z angl. „Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt“

TS – téma (specifikátor vyhledávacího pole v databázi Web of Science), z pův. „Topic“

viz. – hleď

VZ4 – výzkumný záměr

WOS – Web vědy, z angl. „Web of Science“

ÚVOD

HRS (hepatorenální syndrom, z angl. „Hepatorenal Syndrome“) je závažné onemocnění, které postihuje pacienty při současné cirhóze jater s ascitem. Postižení jater a procesy, které ho doprovázejí, postupně progredují v rozvoj postižení dalších orgánů, především ledvin. Podkladem k renálnímu selhání je při cirhóze přítomná portální hypertenze, která vede k splanchnické vazodilataci a k poklesu cévního odporu. Reakcí na snížený systémový objem je navýšení srdečního výdeje a aktivace sympatického nervového systému. Ten způsobuje vazokontrikci renálních artérií a snížení ledvinné perfuze. Takto poškozená funkce ledvin se rozvíjí v renální selhání. (1)

Renální dysfunkce při současné jaterní cirhóze postihuje 20–49 % pacientů. (2) U pacientů, kteří jsou hospitalizováni v nemocničních zařízeních, se až u 10 % nemocných s jaterní cirhózou rozvine HRS. Riziko HRS představuje u dekompenzovaných cirhotiků 8–20 %. Po dalších 5 letech s jaterní cirhózou a refrakterním ascitem riziko u těchto pacientů roste až na 40 %. Nejčastěji HRS postihuje pacienty mezi čtyřicátým a osmdesátým rokem života bez rozdílu mezi muži a ženami. (3)

HRS klasifikujeme na 2 typy, a to na typ 1 a 2. V současnosti se definují typy HRS-AKI [hepatorenální syndrom s akutním selháním (postižením) ledvin, z angl. „Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury] a HRS-CKD [hepatorenální syndrom s chronickým onemocněním ledvin (u pacientů s chronickým onemocněním ledvin), z angl. „Hepatorenal Syndrome-Chronic Kidney Disease“]. HRS-AKI odpovídá určitému vývoji AKI [akutní selhání (poškození) ledvin, z angl. „Acute Kidney Injury“] podle kritérií ICA (Mezinárodní klub pro ascites, z angl. „International Ascites Club“), a to obvykle stádiu 2, ale může se jednat i o stádium 1B. Charakterizuje ho prudké navýšení sérového kreatininu alespoň o polovinu oproti výchozí hodnotě. (2) HRS-CKD vychází z definice pro HRS 2. typu a představuje chronický typ HRS, u kterého renální změny neprobíhají tak rychle jako u akutního typu renálního selhání při HRS. (1,4)

Jednou z hlavních příčin selhávajících ledvin je vedle destrukce tubulů i změna hemodynamiky ledvin. Ta se mění se snižujícím průtokem krve renálními arteriemi a hydrostatickým tlakem uvnitř kapilár. Předpokladem pro pokles hemodynamiky ledvin

je systémové snížení hemodynamiky a ledvinných autoregulačních schopností. Systémová hemodynamika může zeslábnout v důsledku systémové vazodilatace nebo hypovolemie, které mohou v organismu vznikat při jiných patofyziologických procesech, nebo mohou být zapříčiněny užíváním některých léčiv. Diuretika a gliflozíny mohou při nesprávném použití indukovat hypovolémii, což zhoršuje efektivní arteriální objem. K podobným nežádoucím účinkům mohu vést při nevhodném užívání u pacientů s jaterní cirhózou i některá další léčiva, např. laktulóza, alfa1-sympatolytika nebo PDE5i (inhibitory fosfodiesterázy 5, z angl. „Phosphodiesterase type 5 inhibitors“) (5). Cirhotičtí pacienti jsou na volumové ztráty velmi citliví a laxativa nebo diuretika mohou tyto ztráty navodit nebo zhoršit. (6) Autoregulační procesy ledvin zajišťují vazokonstrikční a vazodilatační mechanismy aferentních a eferentních ledvinných arteriol. Tyto pochody reguluje „macula densa“, jejíž funkce může být omezena zejména v důsledku stáří nebo užívání některých rizikových léčiv. Mezi tato léčiva řadíme např. ACEi (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, z angl. „Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors“), sartany či NSAIDs (nesteroidní antiflogistika, z angl. „Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs“). NSAIDs brzdí vazodilataci aferentních arteriol prostřednictvím redukce prostaglandinů. ACEi a sartany, které inhibují osu RAAS, potlačují naopak vazokonstrikci eferentních arteriol. (5)

K omezeným funkcím ledvin navíc přispívá i zvyšující se věk. S narůstajícím věkem se snižuje glomerulární filtrace nebo resorpce sodíku. U seniorů dochází v důsledků stáří nebo přítomných onemocnění ke změnám ve struktuře ledvin. Mezi tato onemocnění můžeme řadit např. diabetes mellitus a související glomerulopatie nebo diabetické nefropatie. (7) Snižuje se průsvit renálních tepen, a tím i přítok krve do ledvin, čímž klesá schopnost ledvin udržet dostatečnou glomerulární filtraci. (8)

Vzhledem k poklesu renálních funkcí ve stáří nebo vlivem některých rizikových léčiv bylo jedním z cílů této diplomové práce zjistit prevalenci užití léčiv potenciálně zhoršujících hemodynamiku ledvin u multimorbidních pacientů-seniorů (v celkovém souboru a dále u nemocných s renálním selháním). Diplomová práce analyzovala v praktické části data pacientů pobývající v léčebnách dlouhodobé péče, kteří byli zařazení do projektu START/MED/093 ve čtyřech zemí střední a východní Evropy, a pocházeli z Česka, ze Slovenska, Chorvatska a z Bulharska.

Teoretická část diplomové práce se podrobně věnuje především popisu HRS a k tomuto popisu využívá studie nalezené s pomocí systematické literární rešerše věnované HRS, která byla vypracovávána i pro návazné práce výzkumného záměru 4 (VZ4) projektu NETPHARM. Teoretická část DP zmiňuje definici HRS, jeho klasifikaci, patofyziologii, diagnostiku, aktuální léčbu a rizikové faktory přispívající ke vzniku HRS.

1. CÍL PRÁCE

Cílem této diplomové práce bylo komplexně zhodnotit problematiku HRS z teoretického i praktického hlediska, a to v kontextu farmakoterapie pacientů zařazených do projektu START/MED/093.

A) Teoretická část

Teoretická část diplomové práce si kladla za cíl shrnout současné poznatky o HRS z výstupů systematické literární rešerše, která se zaměřovala na klíčové aspekty problematiky HRS, a to zejména na:

- definici a klasifikaci HRS,
- patofyziologické mechanismy vzniku HRS,
- diagnostická kritéria a diferenciální diagnostiku HRS,
- rizikové faktory vedoucí k progresi HRS
- a aktuální přístupy k léčbě HRS.

B) Praktická část

Praktická část diplomové práce byla zaměřena především 1/ provedení systematické literární rešerše o současných poznatcích v oblasti HRS a 2/ na analýzu dat týkající se prevalence užití léčiv ovlivňujících hemodynamiku ledvin u pacientů-seniorů z LDNs vyšetřovaných ve 4 zemích střední a východní Evropy (v Česku, na Slovensku, v Chorvatsku a v Bulharsku) v rámci projektu START/MED/093.

Cílem praktické části DP tedy bylo:

- zpracovat systematickou literární rešerši, přičemž důraz byl kladen na doporučené postupy (guidelines), systematické přehledy a metaanalýzy vztahující se k problematice HRS,
- popsat základní sociodemografické a klinické charakteristiky pacientů zařazených do projektu START/MED/093 včetně analýzy užití polyfarmakoterapie a hyperpolyfarmakoterapie,
- identifikovat počet pacientů v uvedeném souboru s přítomným renálním nebo hepatorenálním selháním,
- a zhodnotit prevalenci užití léčiv potenciálně negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin (v celém souboru pacientů i u podskupin nemocných s renálním nebo hepatorenálním selháním).

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Hepatorenální syndrom

HRS představuje závažnou a potenciálně reverzibilní komplikaci pokročilého jaterního onemocnění a týká se především pacientů s jaterní cirhózou. (9,10,11) Jedná se o funkční poruchu ledvin (jejíž příčinou je hepatální dysfunkce), která je charakterizována progresivním poklesem glomerulární filtrace v důsledku výrazné renální vazokonstrikce, a to při absenci strukturálního postižení ledvin. (4,10) Klinicky je HRS definován jako snížená funkce ledvin bez přítomnosti známek primárního renálního onemocnění, jako jsou proteinurie, hematurie či abnormality při ultrasonografickém vyšetření ledvin. (4,10,11)

Na rozdíl od jiných forem AKI je HRS způsoben funkčními změnami v intrarenální hemodynamice, které převažují nad fyziologickými autoregulačními mechanismy ledvin a vedou k výraznému snížení perfuze a filtrační schopnosti. (4,10,11) Včasné zahájení terapie – zejména podáváním vazokonstrikčních léčiv nebo transplantací jater – může tento stav zvrátit. V opačném případě může HRS rychle progredovat a vést k úmrtí nemocného. (11)

Renální dysfunkce v kontextu HRS je charakterizována sníženým průtokem krve ledvinami v důsledku výrazné renální vazokonstrikce, která vede k poklesu glomerulární filtrace. (4,10) O HRS hovoříme tehdy, pokud klesají renální funkce, avšak chybí známky primárního onemocnění ledvin, jako je hematurie, proteinurie nebo strukturální abnormality detekované ultrasonografickým vyšetřením. Hlavním rozlišovacím znakem HRS oproti jiným příčinám akutního poškození ledvin je převaha funkčních změn v renální cirkulaci, které přesahují kapacitu fyziologických kompenzačních mechanismů a vedou ke snížení glomerulární filtrace. Při HRS je renální dysfunkce teoreticky reverzibilní, a to zejména při včasném zahájení léčby vazokonstrikčními látkami nebo po transplantaci jater. (10)

Na základě závažnosti renální dysfunkce se rozlišují dvě formy HRS. (10) Historicky byl syndrom klasifikován jako typ 1 a typ 2. (1) Pozdější klasifikace redefinovala HRS typu 1 jako akutní poškození ledvin (HRS-AKI) a HRS typu 2 jako chronickou renální dysfunkci (HRS-CKD). (10) V současnosti zůstává označení HRS-AKI pro akutní formu, zatímco druhý typ spadá pod širší pojem HRS-nonAKI (HRS-nAKI) (hepatorenální syndrom bez akutního poškození ledvin, z angl. „Hepatorenal Syndrome – non Acute Kidney Injury“), který zahrnuje akutní onemocnění ledvin (HRS-AKD) a chronickou poruchu funkce ledvin (HRS-CKD). (4)

2.1.1 HRS-AKI (typ 1)

Až 75 % pacientů s HRS trpí akutní formou HRS typu 1, která je v současnosti označována jako HRS-AKI. (1,4) Dle ICA se jedná o stádium 2, někdy již 1B AKI. (2) Stádium AKI 1A odpovídá hodnotě sCr (sérový kreatinin, z angl. „Serum Creatinine“) v době diagnózy <1,5 mg/dl a stádium 1B odpovídá sCr v době diagnózy ≥1,5 mg/dl. U stádia 2 se sCr zvýší na dvojnásobnou až trojnásobnou hodnotu. (12) Mezi hlavní predisponující faktory pro rozvoj akutního selhání ledvin u těchto pacientů patří snížení efektivního arteriálního objemu, které může být sekundární ke gastrointestinálnímu krvácení či užívání některých léčiv (např. diuretik). Dalšími rizikovými faktory jsou léčiva vedoucí k renální vazokonstrikci (např. NSAIDs) či k významné systémové vazodilataci (z léčiv např. ACEi, sartany, PDE5i). (1)

HRS-AKI je charakteristické náhlým poklesem renálních funkcí, typicky provázeným rychlým vzestupem sérového kreatininu nad 2,5 mg/dl (miligram na decilitr) (221 µmol/l) (mikromol na litr) během 1–2 týdnů, což v minulosti představovalo kritérium pro stanovení diagnózy. (1,4) Tato hodnota však již odpovídá pokročilému renálnímu selhání a terapeutická intervence zahájená v této fázi bývá často opožděná, čímž se snižuje pravděpodobnost reverzibility stavu. (2)

Aktuální diagnostická kritéria HRS-AKI, upravená ICA jsou zaměřena na včasné odhalení onemocnění a zahájení léčby v jeho časnějších stádiích. Diagnóza HRS-AKI je v současnosti stanovena při vzestupu sérového kreatininu alespoň o 0,3 mg/dl (26,52 µmol/l) během 48 hodin, nebo při zvýšení jeho hladiny o ≥50 % oproti výchozí hodnotě stanovené v posledních třech měsících. To platí za podmínek, pokud k tomuto vzestupu došlo během posledních 7 dnů. (4,11) K potvrzení diagnózy je rovněž nutné vyloučení hypovolemie a strukturálního postižení ledvin. (11) V důsledku rychlé progrese renální dysfunkce se často náhle zhoršují funkce dalších orgánů. (9)

Ve většině případů již HRS-AKI nepředstavuje izolovaný patologický proces, ale manifestaci multiorgánové dysfunkce v rámci ACLF (akutní selhání jater nasedající na chronické jaterní onemocnění, z angl. „Acute Chronic Liver Failure“). Terapeutická strategie by proto měla být komplexní a zaměřena i na ostatní postižené orgánové systémy. (13) Prognóza pacientů s HRS-AKI je nepříznivá s mediánem přežití přibližně 50 % ve dvou týdnech od nástupu. (1)

Základními pilíři současné péče o pacienty s HRS-AKI jsou včasné rozpoznání syndromu, jeho přesná diagnostika a neprodlené zahájení adekvátní terapie. (11)

2.1.2 HRS-CKD (typ 2)

Menší podíl pacientů s HRS spadá do kategorie chronické formy, dříve označované jako HRS typ 2, která je v současnosti terminologicky zařazena jako HRS-nonAKI. (1) Na rozdíl od HRS-AKI, kde je charakteristický rychlý nárůst sérového kreatininu během několika dnů až dvou týdnů, je HRS-nonAKI definován jako postupné chronické zhoršování renálních funkcí. (4)

Podle nejnovější klasifikace vypracované ICA se HRS-nonAKI dále člení na HRS-AKD (hepatorenální syndrom s akutním onemocněním ledvin, z angl. „Hepatorenl Syndrome – Acute Kidney Disease“) a HRS-CKD, a to na základě délky trvání renální dysfunkce. (4,14) Klíčovým kritériem pro rozlišení těchto dvou podtypů je časový průběh snížené eGFR (odhadovaná glomerulární filtrace, z angl. „estimated Glomerular Filtration Rate“) pod hranici 60 ml/min/1,73 m². Při HRS-AKD trvá tento pokles kratší dobu než 3 měsíce, zatímco u HRS-CKD přetrvává déle než 3 měsíce. Tuto klasifikaci sdílí i AASSLD (Americká asociace pro studium jaterních chorob, z angl. „American Association for the Study of Liver Diseases“), která tak harmonizuje diagnostický přístup s ICA. (4)

Přechod HRS-AKI do HRS-AKD a následně do HRS-CKD může být podmíněn stejným patofyziologickým podkladem jako tubulointersticiální fibróza. Pokud však tato progrese neprobíhá, tak diagnostika izolovaného HRS-CKD bývá obtížná, neboť chronické renální selhání u pacientů s cirhózou může mít multifaktoriální etiologii. (15) Chronická forma HRS se obvykle vyvíjí pomalu s postupným poklesem renálních funkcí, často v kontextu rozvoje refrakterního ascitu jako sekundárního projevu pokročilé jaterní cirhózy a portální hypertenze. (1,9) Na rozdíl od HRS-AKI je redukce sérového kreatininu pozvolná a kontinuální. (14)

Medián přežití u pacientů s HRS-CKD dosahuje přibližně 6 měsíců. (1) Současný diagnostický přístup k HRS klade důraz spíše na funkční parametry ledvin než na absolutní hodnotu sérového kreatininu. Spolehlivost této hodnoty může být zavádějící zejména u žen, starších osob nebo pacientů se sarkopenií, u nichž může být kreatinin výrazně podhodnocen vzhledem ke snížené svalové hmotě. Moderní přístup tak nejen zvyšuje senzitivitu diagnostiky HRS, ale zároveň umožňuje její dřívější stanovení. (4)

2.2 Patofyziologie HRS

V posledních letech přispělo hlubší pochopení patofyziologie HRS k lepšímu definování strategií léčby tohoto syndromu i k objevován nových terapeutických strategií. Patofyziologie HRS je komplexní a zahrnuje několik navzájem propojených mechanismů, které postupně vedou k poruše renálních funkcí až k jejich selhání. (13)

2.2.1 Cirkulační dysfunkce

Základem patofyziologie HRS je dekompenzovaná jaterní cirhóza, která postupně ovlivňuje funkci dalších orgánů včetně ledvin. Dekompenzace se často manifestuje ascitem, jenž vzniká následkem portální hypertenze a retence tekutin v peritoneálním prostoru. (11,13)

Fibróza jater a narušení jejich architektury vedou ke zvýšení intrahepatální rezistence a k rozvoji portální hypertenze. (2,11,15) To vede k arteriální splanchnické vazodilataci způsobené zvýšenou produkcí vazodilatačních látek jako jsou oxid dusnatý, prostacykliny, oxid uhelnatý a endokanabinoidy. (4,10) Výsledkem je pokles efektivního arteriálního objemu a systémového cévního odporu, což vede ke kompenzační aktivaci neurohumorálních systémů – RAAS (systém Renin-Angiotenzin-Aldosteron, angl. „Renin–Angiotensin–Aldosterone system"), sympatického nervového systému a v pokročilých stádiích i k neosmotické sekreci arginin-vazopresinu. (1,2,4)

Tyto adaptační mechanismy vedou ke zvýšené retenci sodíku, vody, renální vazokonstrikci a dalšímu zhoršení perfuze ledvin. Ledviny jsou přitom vůči těmto změnám mimořádně citlivé. Zpočátku může být glomerulární filtrace zachována díky kombinaci aferentní vazodilatace [mediované NO (oxid dusnatý, z lat. „Oxidum Nitrogenii“) a prostaglandiny] a eferentní vazokonstrikce (vlivem angiotenzinu II). Progrese cirhózy však narušuje syntézu oxidu dusnatého. V důsledku zvýšené hladiny amoniaku klesá dostupnost argininu, což negativně ovlivňuje mikrocirkulaci ledvin. Výsledkem je funkční i ischemické poškození renálního parenchymu vedoucí ke kortikální ischemii typické pro HRS. (4,10)

Neléčený stav může vyústit v tubulární nekrózu. Hypovolemie, hypoalbuminemie a pokračující dekompenzace cirhózy dále prohlubují renální ischemii. (1) Výsledkem je rozvoj HRS-AKI, tedy HRS s akutním poškozením ledvin. (11)

2.2.2 Cirhotická kardiomyopatie

Srdeční dysfunkce je častým nálezem u pokročilé cirhózy. Cirhotická kardiomyopatie vzniká v důsledku chronické hyperdynamické cirkulace a nadměrné aktivity sympatiku, jejíž následkem je poškození myocytů. (4,10,13) To vede k systolické

a posléze i diastolické dysfunkci. Snížený střední arteriální tlak dále snižuje renální perfuzi a přispívá ke vzniku nebo zhoršení AKI. (4,13)

2.2.3 Systémový zánět

Systémový zánětlivý stav představuje další klíčový faktor v patogenezi HRS-AKI. (9) Může mít sterilní původ (např. alkoholová hepatitida, lékově indukované poškození jater apod.) nebo infekční etiologii. Bakteriální infekce vede ke zvýšené produkci molekulových struktur označovaných jako PAMPs (molekulární vzory asociované s patogeny, z angl. „Pathogen-Associated Molecular Patterns“) (např. lipopolysacharidy) a DAMPs (molekulární vzory asociované s poškozením, z angl. „Damage-Associated Molecular Patterns“) [např. proteiny tepelného šoku nebo dvouvláknová DNA (kyselina deoxyribonukleová, z angl. „Deoxyribonucleic Acid“)], které aktivují receptory vrozené imunity (např. „Toll-like receptory“). (2,10)

Portální hypertenze zvyšuje permeabilitu střevní stěny a vzniká bakteriální translokace. Ta umožňuje přestup bakterií a jejich produktů ze střeva do portální cirkulace. (1,2,13) Výsledná imunologická odpověď dále stimuluje produkci vazodilatačních mediátorů, prohlubuje systémovou vazodilataci a přispívá k hemodynamické nestabilitě. (2) Některé PAMPs mohou samy přímo indukovat vazodilataci, a tím zhoršovat splanchnickou i systémovou cirkulaci. (2,10)

DAMPs a PAMPs aktivují buňky vrozené imunity v ledvinných tubulech, což zvyšuje lokální zánětlivou odpověď, podporuje tvorbu mikrotrombů a oxidativního stresu, které vedou k dalšímu poškození renálních struktur. (2,10) Systémový zánět tedy významně přispívá k progresi AKI a jeho zánětlivé pozadí koreluje se závažností jaterní i renální dysfunkce. (13)

Hlubší porozumění patofyziologii HRS v poslední době napomohlo rozvoji jeho léčby a nových strategií opatření. Patofyziologie HRS se skládá z několika procesů a je velmi komplikovaná. Jednotlivé procesy působí kumulativně a postupně vedou k dysfunkci ledvin až k selhání. (13)

2.3 Rizikové faktory HRS

Pacienti s cirhózou jsou velmi ohrožení co se týče případné progrese cirhózy do HRS. Z toho důvodu jsou u nich nezbytná některá preventivní opatření. Cirhotičtí pacienti s portální hypertenzí jsou vystaveni riziku snížení efektivního cirkulačního krevního objemu a následně poklesu renálního průtoku. (1) Pacienti s potvrzením diagnózy AKI by se ze stejného důvodu měli vyvarovat některým rizikovým faktorům. (11) Měli by se zdržet užívání nefrotoxických léčiv, zejména NSAIDs. Vhodné není ani užití jodovaných kontrastních látek z důvodu shodného rizika nefrotoxicity. Dávka diuretik by měla být upravena dle aktuálního stavu renálních funkcí. (1) Zvážena by měla být léčba beta-blokátory či jinými antihypertenzivy. (11) Při AKI jsou předzvěstí progrese do HRS hyponatremie, vážnost ascitu, velikost jater a výška hladiny reninu v plazmě. Náchylní pro rozvoj HRS-AKI jsou pacienti, kteří byli podrobeni paracentéze velkého objemu (≥45 l), aniž by jim byl podán intravenózní albumin pro kompenzaci objemových ztrát pro eliminaci nebezpečí rozvoje oběhové dysfunkce. Oběhová dysfunkce s sebou následně může nést rozvoj hypotenze, hyponatremie a vyšší náchylnost k HRS-AKI. Ohrožení jsou také pacienti prodělávající akutní infekce, které se pojí s různými hemodynamickými změnami. Typickou infekcí, která je s HRS-AKI často spojována, je SBP (spontánní bakteriální peritonitida, angl. „Spontaneous Bacterial Peritonitis“). Její progresi v HRS-AKI lze zamezit podáním infuzního albuminu při současné antibiotické léčbě. U pacientů s rizikem SBP nebo jiné infekce je možná profylaxe antibiotiky, která navíc minimalizuje riziko HRS-AKI. Při manifestaci SBP je rizikem nízký obsah bílkovin v ascitické tekutině, který je dán sníženou funkcí jater či ledvin. (10) Již zmiňované riziko představuje vyčerpání systémového objemu, které je možné zvrátit (např. řešením rizikových faktorů). Ukazatelem prognózy je sérový kreatinin, jehož hodnota by se měla do dvou dnů stabilizovat. Nestane-li se tak, přistupuje se k doplnění objemu hyperonkotickým roztokem albuminu (tzv. albuminová výzva) do optimalizace krevního volumu, maximálně však nejdéle dva dny. Před podáním je vhodné zvážit hemodynamický a objemový stav a dle tohoto stavu zvolit adekvátní dávku a množství podávaného albuminu. (14) Uspokojivý výsledek hodnotíme dle hemodynamických parametrů a ledvinných funkcí. (11)

2.4 Diagnostika HRS

Diagnostika HRS s akutním poškozením ledvin (HRS-AKI) prodělala v posledních letech zásadní vývoj. Zatímco dříve byla hlavním kritériem sérová koncentrace kreatininu ≥1,5 mg/dl (což odpovídá přibližně ≥ 132,6 µmol/l), současné přístupy zdůrazňují význam včasné identifikace dynamiky renální dysfunkce za účelem včasného zahájení léčby. Diagnostika HRS-AKI vyžaduje systematické vyloučení jiných příčin AKI, zejména prerenální azotemie a strukturálního renálního onemocnění. (4,13)

AASLD (Americká asociace pro studium jaterních chorob, z angl. „American Association for the Study of Liver Diseases“) a ICA doporučují posuzovat změny v sérovém kreatininu v čase – typicky v intervalu 48 hodin nebo 7 dní – a nikoliv spoléhat na absolutní prahovou hodnotu. Hodnota sCr by měla být co nejaktuálnější a při absenci recentních údajů lze za výchozí považovat hodnotu při přijetí nebo hodnotu zpětně odhadnutou na základě glomerulární filtrace. (11,14)

Základní roli hraje mikroskopické vyšetření moči, které slouží k vyloučení proteinurie, hematurie nebo přítomnosti aktivního močového sedimentu – známek svědčících pro strukturální renální poškození. (2,4,10) Součástí vyšetření je i stanovení natriurézy a sledování diurézy. (10,11) Vzhledem k častému infekčnímu spouštěči AKI u pacientů s cirhózou je nezbytné doplnit kultivace moči, krve, ascitu, sonografii ledvin a rentgen hrudníku s případným kultivačním vyšetřením dýchacích cest. (2,4,10) U všech hospitalizovaných pacientů s ascitem je indikována diagnostická paracentéza, neboť klasické známky infekce – jako horečka či leukocytóza – mohou být přítomny jen minimálně. Zásadní je především vyloučení SBP, ale i jiných infekčních ložisek. (4)

Jedním z největších diagnostických dilemat je odlišení HRS-AKI od ATN (akutní tubulární nekróza, angl. „Acute Tubular Necrosis“). Spolehlivý biomarker, který by jednoznačně odlišil tyto dvě jednotky, zatím není k dispozici. Studovaným parametrem je NGAL (lipokalin asociovaný s neutrofilní gelatinázou, z angl. „Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin“), jehož hladina v moči je výrazně vyšší u ATN než u HRS či prerenální AKI. NGAL je marker tubulárního poškození, nicméně jeho klinická aplikace je dosud limitována a není součástí oficiálních diagnostických kritérií HRS. (4,10,14) Podobně FENa (frakční exkrece sodíku, z angl. „Fractional Excretion of Natrium“) má u cirhotiků nízkou

výpovědní hodnotu, neboť retence sodíku je součástí patofyziologie cirhózy – FENa <1 % je běžná i u pacientů bez AKI a může být zkreslena diuretickou terapií. (4) Naproti tomu frakční exkrece močoviny <21 % je u cirhotických pacientů stabilnějším parametrem, protože není ovlivněna diuretiky. (4,11)

Z tohoto důvodu je v diferenciální diagnostice HRS-AKI doporučeno využít kombinace klinických a laboratorních údajů, a to včetně sledování natriurézy, NGAL, FENa, frakční exkrece močoviny, sodíku v moči, objemu moči a případně i frakční exkrece kyseliny močové. Identifikace ATN, infekčního postižení nebo jiného typu AKI, může zásadně změnit terapeutický přístup. Co se týká markeru NGAL, tak ačkoliv se pro budoucí vývoj jeví jako slibný, tak v současnosti není standardní součástí diagnostiky HRS-AKI. (11)

Frakční exkrece sodíku <1 % svědčí spíše pro prerenální etiologii, zatímco hodnoty >1 % naznačují ATN, avšak vzhledem ke změnám v metabolismu sodíku u pacientů s cirhózou je interpretace těchto hodnot problematická. (4) Po vyloučení jiných příčin AKI je třeba klasifikovat závažnost podle stadií AKI, neboť pokročilá stádia HRS-AKI jsou spojena s vyšším rizikem multiorgánového selhání. (9,10,11) Péče by proto měla být zajištěna multidisciplinárním týmem zahrnujícím hepatologa, nefrologa, intenzivistu a klinického farmaceuta. (11)

ICA a ADQI (Iniciativa pro kvalitu akutní dialýzy, z angl. „Acute Dialysis Quality Initiative“) doporučují zavedení kombinace funkčních (např. sCr) a strukturálních biomarkerů (např. albuminurie) pro přesnější diagnostiku AKI u pacientů s cirhózou a pro identifikaci nemocných, kteří profitují z časného zahájení specifické terapie. (14)

2.5 Léčba HRS

2.5.1 Albumin

Nezbytné je v počátku léčby zavést opatření k navýšení intravaskulárního krevního objemu. To zahrnuje vysazení diuretik a aplikaci intravenózních tekutin s albuminem. (1) Zároveň se tím vyloučí možnost prerenální azotemie. (10) U cirhotických pacientů je hlavním důvodem AKI právě prerenální azotemie. Na jejím vzniku se podílí nadměrné dávky diuretik, krvácení do gastrointestinálního traktu,

paracentézy velkých objemů s absencí albuminu či průjem v důsledku užívání laktulózy. (10) Podávání albuminu s sebou nese i jiný přínos. Jeho prospěšnost spočívá v jeho ochranných vlastnostech. Albumin se chová jako antioxidant a zároveň působí protizánětlivě a imunomodulačně, čímž stabilizuje a podporuje stav a funkci cévního endotelu. (10,13) Omezuje schopnost aktivace endotelu snížením některých srážecích faktorů v plazmě. (4) Některé studie ukazují na schopnost albuminu pozastavit zánětlivý proces cirhózy, ale pouze při užívání vyšších dávek. (13) Albumin je přirozeně se vyskytujícím plazmatickým proteinem, jehož množství i účinnost při cirhóze se snižuje, proto je jeho exogenní příjem pro pacienta prospěšný. (11) Hypoalbuminemie při portální hypertenzi vede k snížení onkotického tlaku a redistribuci tekutiny do peritoneálního prostoru, čímž vzniká ascites. (13) Podáním albuminu navýšíme onkotický tlak. Podpoříme aktivaci tekutin z intersticia, čímž snížíme jejich objem. V ledvinách zvýšíme perfuzi, glomerulární filtraci, upravíme hypoalbuminemii, čímž podpoříme znovu navození homeostázy a zefektivníme systémový oběh. (11,13) Působení albuminu tak může podpořit zvrat patofyziologické hemodynamiky při dekompenzované cirhóze zpět k fyziologické hemodynamice. (13) Indikace pro jeho podání jsou akutní zhoršená hypovolemie vlivem např. ascitu, oběhová dysfunkce po paracentéze, SBP a HRS-AKI. Nežádoucím účinkem, který je s albuminem spojený, je nebezpečí objemového přetížení v důsledku extravazace albuminu při vyšší propustnosti kapilár. (11) U pacientů užívající léky, které vedou k snížení vaskulárního objemu nebo u kterých byla provedena paracentéza, je též nezbytné zahájit objemovou resuscitaci koloidními roztoky (např. albuminem). (9)

Specifickou terapii představuje použití vazokonstrikční látky (terlipresinu, noradrenalinu nebo midodrinu s oktreotidem), spolu s navozením objemové expanze roztokem lidského sérového albuminu jako expandéru. (10,11) Tato kombinace prokazuje svůj aditivní efekt dosažením lepších výsledků oproti monoterapii. (11) Je-li přítomná infekce nebo je-li vysoce pravděpodobná, je třeba zahájit terapii empirickými antibiotiky. (4,9) Dalším zásadním krokem je určit stádium ledvinného poškození pro zvolení vhodné a optimální farmakoterapie. (2) Reakce organismu na objemovou expanzi (= „albuminovou výzvu“) umožňuje zjistit původce akutního renální selhání. (4,11) Při objemové expanzi je pacient podroben infuzní aplikaci tekutiny s obsahem albuminu

nebo v některých případech s obsahem krystaloidů. Množství albuminu, rychlost a doba jeho podání se určuje dle individuálních proporcí pacienta. Obvykle se podává 1 gram albuminu na 1 kilogram tělesné hmotnosti. Doba podávání je jeden až dva po sobě jdoucí dny. Rizikem objemové expanze je přetížení pacienta nadměrným množstvím aplikované tekutiny, což by mohlo vést k prohloubení již existujícího selhávání renálních funkcí, k podpoře ascitu, vzniku srdečního selhání či rozvoji plicního edému. Rizikem jsou také pacienti s ATN, kteří ve většině případů na empirickou tekutinovou výzvu nereagují a opožďuje se tak včasnost nasazení potřebné vazokonstrikční terapie. (4) Nejčastěji je AKI vyvoláno v důsledku hypovolemie. (4) Odborné společnosti ADQI a ICA doporučují omezit dobu podávání infuze albuminu v rámci provedení objemové expanze albuminem na maximálně 24 hodin. Dobu 48 hodin vyhodnocují jako nebezpečnou z důvodu nadměrné zátěže organismu tekutinami. Dobu jednoho dne vyhodnocují jako dostatečnou jak pro vyvinutí reakce, tak i pro případné včasné nasazení léčby vazokonstriktory. (14)

2.5.2 Vazokonstrikční léčba

Prioritou terapie HRS je navýšení krevního cirkulačního objemu, a tím zvýšení perfuze ledvinným řečištěm a zvýšení glomerulární filtrace. (1,4) Vazopresory potlačují hemodynamické abnormality tím, že navyšují efektivní cirkulační objem zúžením splanchnických cév, čímž zároveň tlumí systémovou a splanchnickou vazodilataci. (1,2,4) Mezi vazokonstriktory, které působí zejména v splanchnické oblasti, řadíme terlipresin a oktreotid. Ty působí v portálním řečišti, kde redukují portální přítok a intrahepatální tlak, a tím se určitý podíl intravaskulárního objemu distribuuje do systémového oběhu a snižuje se portální tlak. (2) Systémovými vazopresory jsou midodrin a noradrenalin, které zvyšují střední arteriální tlak, čímž opětovně aktivují ledvinnou cirkulaci a perfuzní tlak. (2) Z opětovného navození středního efektivního tlaku navíc profitují i ledviny. (4) Obnovou systémové i renální cirkulace je aktivace vazokonstrikčních kompenzačních faktorů potlačena. (2) Při plně rozvinutém HRS je tedy nejlepší možností volby nasazení vazokonstrikční terapie v kombinaci s albuminem a následuje postup transplantace jater. (1,4) Pokud je hlavní příčinou AKI již existující HRS-AKI, měla by být terapie vazokonstriktory co nejdříve nasazena. (14)

2.5.2.1 Terlipresin

Nejvyšší potenciál k zvratu HRS má terlipresin, který je nejvíce používaným vazokonstriktorem. (1,9) Jedná se o syntetický analog vazopresinu, který působí skrze receptory hladkých svalových buněk V1, jejichž je částečným agonistou a funkci plného agonisty vykonává prostřednictvím receptorů V2. (10,11) Receptory V1 a V2 jsou receptory pro vazopresin, což je antidiuretický hormon. Zajišťují regulaci vodní rovnováhy nebo krevního tlaku. (16) V podmínkách Evropy je zvykem podávání terlipresinu kontinuální intravenózní infuzí. Oproti tomu ve Spojených státech amerických je validováno pouze podání bolusové. (13) Infuzní postupné podávání s sebou nese výhodu nekumulování dávky, a tím pádem se předpokládá přibližně stejná efektivita. Na rozdíl od toho postupu aplikací bolusu můžeme očekávat vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. (14) Součástí podávání terlipresinu je průběžná kontrola funkčnosti ledvin i objemu tekutin. Jeho účinkem je především redukce portálního přítoku a tím i tlaku, který hraje významnou roli v patofyziologii HRS-AKI. Jeho hlavním efektem je snaha o opětovné navození rovnováhy mezi systémovým objemem a kapacitou cirkulace. Toho dociluje působením na V2 receptory v ledvinách, prostřednictvím kterých podporuje krevní cirkulaci. Zamezuje též vylučování volných tekutin, čímž koriguje hemodynamiku ledvin. (13) Užívání kombinace albuminu s terlipresinem je ve srovnání s terapií samotným terlipresinem významně efektivnější. (10) Použití této kombinace má potenciál AKI téměř potlačit. (14) Jeho profit spočívá také v jeho schopnosti redukovat bakteriální translokaci, což snižuje systémový zánět a rozvíjející se vazodilataci u cirhózy. (2) Pokud není dostupný, lze využít jinou vazokonstrikční léčbu, která s sebou ovšem nemusí nést takovou úspěšnost jako užití terlipresinu. Jednoznačně vyšší účinnosti terlipresin dosahujeme v raných fázích HRS, kdy jeho efekt koreluje s hodnotou sérového kreatininu, který je nižší než v pokročilejších stádiích. (11) Nebezpečí při zanedbání právě se rozvíjejícího HRS-AKI představuje strukturální destrukce ledvinných tubulů, na které již terlipresin není schopný působit. Po plně rozvinutém HRS-AKI hrozí nedostatečná odezva na působení terlipresinu. (13)

Terlipresin není lékem volby pro všechny pacienty. Vyvarovat by se ho měli pacienti, kteří se léčí s jakoukoliv formou ischemie, zejména pak s ischemickou chorobou srdeční nebo s ischemií periferní. Komplikací při užívání terlipresinu taktéž je, pokud

pacient trpí respirační nedostatečností, z důvodu navození vazodilatace terlipresinem v plicních cévách, což zapříčiní vznik plicního edému. Pro tyto pacienty je vhodnou alternativou noradrenalin, jelikož vazokonstrikci navozuje v prekapilárním cévním systému plic a potlačuje tak městnání krve v plicním prostoru, k němuž by docházelo z důvodu zvýšeného objemu i tlaku krve v cévách plic. (13) Kontrola objemu pacienta je nicméně při terapii terlipresinem vhodná a dle jeho stavu poté následuje korekce množství podávaného albuminu či přidání diuretik. (14) Při podávání terlipresinu je nezbytné kontrolovat případnou přítomnost vedlejších nežádoucích účinků. U mnohých pacientů proto musí být posouzena relevantnost nasazení terlipresinu, abychom předcházeli komplikacím, které by mohl terlipresin navodit. (13) Sledovány by měly být renální funkce či hodnota sérového kreatininu, u kterých by mělo být patrné jejich zlepšení. Monitorovat je třeba rovněž hladiny krevního cukru. Ten by neměl klesnout pod 3,0 mmol/l (milimol na litr). V opačných případech je na místě terapii terlipresinem pozastavit. (14)

2.5.2.2 Noradrenalin, midodrin a okreotid

Mezi další vazokonstriktory, které lze k terapii použít, patří již zmiňovaný noradrenalin, kombinace midodrinu a oktreotidu nebo dopamin, který se užívá často v kombinaci s furosemidem. (2) Noradrenalin spolu s midodrinem působí skrze alfa1-adrenergní receptory hladkého cévního svalstva jako agonisté, čímž navozují vazokonstrikci. Oktreotid je analogem somatostatinu a navozuje vazokonstrikci tím, že zabraňuje vyplavování některých vazodilátorů do krevního oběhu systémového, portálního i splanchnického. (11) Velmi uspokojivých výsledků podobným terlipresinu dosahuje noradrenalin a je druhou volbou, pokud není terlipresin k dispozici. (4,10,11) Noradrenalin je bezpečným a levnějším vazokonstriktorem, jehož nevýhodou je nutnost podání během hospitalizace na jednotce intenzivní péče, během níž je pacientovi kontrolována srdeční činnost. (1,10) Noradrenalin může způsobit nezvratnou srdeční ischémii, a proto je nezbytná nepřetržitá hemodynamická monitorace. Důsledkem toho není příliš často v terapii využíván i přes jeho nesporné výhody. (11) Midodrin a oktreotid se podávají současně, ale jejich účinnost není příliš prostudována. Ze studií, které byly provedeny, vyplývá, že úspěšnosti terlipresinu tato kombinace nedosahuje. (10) Z doporučení AASLD je zřejmé, že léčbou první volby je terapie vazokonstriktory, a to

v první řadě terlipresinem v kombinaci s albuminem. Při jeho nedostupnosti je druhou volbou noradrenalin a poté následuje podání midodrinu s oktreotidem, které ovšem nedosahují významné účinnosti. (11)

Kombinací vazokonstrikční léčby a transplantace je HRS teoreticky reversibilní. (4) Nejlépe jsou v terapii hodnoceny kombinace terlipresinu s albuminem nebo samotné použití noradrenalinu. Míra reversibility HRS-AKI je při užití terlipresinu s albuminem, nebo noradrenalinu vyšší než při volbě kombinace midodrinu s oktreotidem a albuminem. (11) Vazokonstrikční léčba je nasazována u HRS-AKI při AKI v druhém nebo třetím stádiu onemocnění. (4) Jedinou možnou účinnou léčbou v současnosti je pouze transplantace jater. (9) Dalo by se říci, že veškerá jiná terapie, včetně vazokonstrikční, je pouze udržovací a přípravnou terapií pro nezbytnou transplantaci jater. (4)

2.5.3 Podpůrná terapie a riziková léčiva

Pro léčbu HRS je také klíčové ihned po diagnostice HRS ukončit medikaci některými konkrétními léčivy, které by mohly zhoršit poškození ledvin a renální selhávání. (2,9) Kromě přerušení léčby zmíněnými diuretiky by měla být ukončena i terapie nesteroidními antiflogistiky, neselektivními beta-blokátory a vazodilatancii. (4) Neselektivní blokátory jsou užívány z důvodu profylaxe krvácení z jícnových varixů u dekompenzované cirhózy. Přerušení terapie neselektivními beta-blokátory může u pacientů s renálním selháváním pomoci zlepšit renální funkce. (2) Neselektivních beta-blokátory snižují srdeční stažlivost a snižují tak srdeční výdej. Pozastavení jejich užívání může být pouze dočasné a po optimalizaci funkce ledvin a navrácení středního arteriálního tlaku mohou být opět znovu opatrně do medikace navráceny. (10) Tím, že podporují snižování středního arteriálního tlaku, podněcují současně rozvoj HRS. (17) Nesteroidní protizánětlivá léčiva významně přispívají k dysfunkci ledvin, a tím zvyšují rizko AKI. (18,19,20)

U pacientů, kteří užívají laxativum laktulózu, je v případě průjmu potřeba upravit dávkování tohoto léčiva, aby nedocházelo k dehydrataci. (4) Laktulóza se často užívá jako prevence jaterní encefalopatie. Pokud nastává hypovolemie, je na místě pozastavit terapii laktulózou či redukovat její dávku. (4) Pokud je ovšem nebezpečí jaterní encefalopatie vysoké, nepřichází vysazení laktulózy v úvahu. (18,19,20) Ze stejného

důvodu (z důvodu úbytku tekutin) jsou vysazována i diuretika. Laktulóza i diuretika podporují redukci tekutin v trávícím ústrojí a redukci moči. (18,19,20)

Rizikovými léčivy jsou pro renální funkce také inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisté receptoru pro angiotenzin II, alfa1-smypatolytika, dipyridamol či kombinace sakubitril-valsartan z důvodu ovlivnění hemodynamiky ledvin. Nepůsobí ale tak, že by narušovaly glomerulární nebo tubulární buňky. (18,21) Přestože jsou některá tato léčiva označovaná jako renoprotektivní, např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a inhibitory sodíkovo-glukózového kotransportéru-2, tak jejich užívání vede ke zvyšování hladiny kreatininu v séru, což předznamenává riziko selhávání ledvin u predisponovaných nemocných. (21)

Také nefrotoxická léčiva je třeba užívat s velkou opatrností. Mezi ně patří např. beta-laktamová antibiotika, vankomycin, aminoglykosidy, inhibitory protonové pumpy, ciprofloxacin, amfotericin B a radiodiagnostické látky. (4)

2.5.4 Transjugulární intrahepatální portosystémový zkrat

TIPS (Transjugulární intrahepatální portosystemová spojka, angl. „Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt“) je řešením pro pacienty v pokročilém stádiu HRS, kteří trpí ascitem rezistentním k podávání diuretik, a zároveň trpí jícnovými varixy, u kterých je třeba kompenzovat riziko krvácení. (10) Přínos TIPs spočívá především ve zlepšení renálních funkcí u HRS-AKI, ale neexistuje v tomto směru velké množství studí. Prospěšnost TIPs spočívá zejména v jeho schopnosti redukce portálního tlaku, redistribuci krevního objemu a v podpoře srdečního výdeje. (4) Je to léčba, která ovlivňuje ascites tak, že ho dokáže zcela eliminovat. (13) U pacientů s cirhózou nebo rezistentním ascitem k diuretikům vykazuje TIPS preventivní faktor oproti rozvoji HRS. V metaanalýze, která užívání TIPs sledovala, bylo zaznamenáno zvýšení sérového kreatininu, sodíku a větší množství vylučované moči. Kromě toho tato analýza ukázala, že terapie TIPs může být vhodná pouze pro některé pacienty. U pacientů s jaterní encefalopatii, zvýšeným bilirubinem a aktivní infekcí nebyla analýza provedena, proto u nich není možné určit účinnost TIPs. (10) Pokud již pacient trpí jaterní encefalopatii, může působením TIPS tato komplikace progredovat. Může být také přímo příčinou jaterní encefalopatie, či způsobit jaterní nebo srdeční selhání. Vyšší pravděpodobnost,

že TIPS povede k encefalopatii, naznačují vysoké hladiny sérového kreatininu před zavedením terapie TIPS nebo hyponatremie. Terapií je v případě manifestace encefalopatie nasazení kombinace laktulózy a rifaximinu. Možností je rovněž v rámci prevence užívání rifaximinu již dva týdny před jeho zavedením. TIPS způsobuje navýšení srdečního výdeje, jelikož následkem této léčby se do systémové cirkulace dostává velké množství krve ze splanchniku. Z tohoto důvodu je doporučováno před jeho zahájením provést vyšetření srdeční činnosti, abychom předešli selhání srdce. Skutečnost, že krev obchází vlivem zkratu jaterní tkáň, může způsobit ischemii, tudíž není zcela vyhovující volbou u pacientů s velmi rozvinutým hepatálním poškozením. Některé zmíněné korekce nasazení a užívání TIPS vedou k zvýšení kvality života pacientů. Působí tak, že navozují vazodilataci, aby byl systém schopen pojmout množství žilního návratu krve ze splanchnické oblasti. Tato strategie ovlivňuje cévní odpor, který se snižuje a redukuje se plnící tlak v ledvinách, čím dochází k prohloubení selhávání ledvin. (13) Jednoznačné doporučení TIPS při HRS není možné, jelikož pro to neexistují dostatečně uspokojivé kontrolované studie. (4) Zavedení TIPs je velmi náročným zákrokem a většina pacientů je již v takovém závažném stavu, že pro ně není podstoupení zákroku vhodné. (1) Všeobecně není podporováno zavedení TIPS u pacientů, kteří jsou starší 65 let. Na druhou stranu s nárůstem věku je pravděpodobnost poškození jater vyšší, a právě tito pacienti by z TIPs mohli profitovat. Některé studie dokonce kvitují aplikaci TIPS u pacientů starších 70 let, nicméně s o to větším důrazem na průběžné a bedlivé monitorování klinického stavu těchto pacientů. (13)

2.5.5 Náhradní funkce ledvin

RRT (Náhrada funkce ledvin, z angl. „Renal Replacement Therapy“) má své uplatnění u pacientů, u kterých jiná léčba nezabírá, ale jedná se pouze o dočasnou možnost. (1,10,11) Většinou je nasazována při manifestaci komplikací u HRS, kterými jsou elektrolytová nerovnováha, symptomy spojené s hromaděním močoviny, perikarditida, hyperkalemie, acidóza a hypervolemie. (1,10) Vhodnost a správný čas, kdy RRT nasadit, nejsou přesně stanovené. Je to záležitost zcela individuální a odráží stav a fázi regrese renálních funkcí. (14) Aplikace RRT se odvíjí od aktuálního pacientova stavu a skutečnosti, kam se chceme s terapií ubírat. Její nasazení s sebou nese mnoho komplikací a projevů, které pro pacienta představují riziko. Obtíže, které se v souvislosti s RRT mohou

vyskytnout, jsou zejména systémová hypotenze, oběhová nestabilita, nebezpečí srdečních příhod nebo rizika, která souvisí s žilním přístupem, tedy např. riziko infekce. (2,11) Problém navíc při dekompenzované cirhóze představuje efektivní cirkulační objem a s ním i střední arteriální tlak, jež jsou vlivem splanchnické vazodilatace u plně rozvinuté portální hypertenze značně redukovány. Její provedení s sebou nese nutnost hospitalizace na jednotce intenzivní péče nebo na speciální dialyzační jednotce. Pacient by měl být podroben terapii v podobě antikoagulace, což představuje riziko krvácení. (11) K využití RRT se přistupuje v souvislosti s plánovanou transplantací. RRT nezvyšuje délku přežití při již diagnostikovaném HRS. Pokud je již započatá, šance na přežití bez současné transplantace jater je velmi nízká. (10,14)

2.5.6 Transplantace jater

Transplantace jater představuje zlatý standard léčby HRS-AKI. (11) Je jedinou definitivní možností léčby, jelikož díky ní je modifikována jaterní dysfunkce, potlačena portální hypertenze a fyziologická funkce jater je obnovena. (2,4) Z toho důvodu je nejlepším možným řešením po diagnostice HRS-AKI posoudit pacientovu způsobilost k výkonu transplantace. (2) Ne vždy je transplantace jater pro pacienta vhodnou volbou. Někteří pacienti nedosahují splnění podmínek pro připuštění k transplantaci. U některých pacientů se vlivem dlouhého čekání na její provedení rozvine tak pokročilá porucha ledvin, že již jaterní transplantace na kompenzaci nestačí anebo pacienti umírají dříve, než je transplantace provedena. (11) K transplantaci se přistupuje za účelem zotavení ledvinných funkcí. (10) Provedení transplantace ovšem nemusí nutně vést ke zlepšení a setrvávající porucha renálních funkcí může stále představovat problém. Ledvinné funkce se ani nemusí plně obnovit. (1,4,10) Schopnost rekonvalescence ledvin se odvíjí od přítomnosti dalších vlivů jako je diabetes mellitus, trvání a rozsah poškození ledvin před transplantací, zda-li je přítomné CKD [chronické selhání (onemocnění) ledvin, z angl. „Chronic Kidney Disease“] či jaký je průběh imunosuprese po transplantaci. (4) Šance přežití pacienta v následujících pěti letech po provedené transplantaci je 80 %, což je uspokojivé pro její využití u HRS. (1) Možností je také zároveň provedení transplantace jater i ledvin, zejména u pacientů, u kterých trvá ledvinná dysfunkce dlouho a u kterých je před transplantací prováděná dialýza po dobu 6 a více týdnů. (4,11) Výhodná je především pro pacienty, kteří na hemodialýzu dochází, jelikož s přibývajícím

množstvím dialýz vzniká riziko neobnovení ledvinných funkcí. (11) Prospěšná je také pro pacienty, jejichž hodnota sérového kreatininu je vyšší než 2 mg/dl (176,8 µmol/l). (1)

3. PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 Metodika systematické literární rešerše

Systematická literární rešerše byla provedena za účelem vyhledání a shromáždění všech relevantních studií, které se týkají obecných charakteristik a informací o HRS a principů individualizace léků/lékových režimů u pacientů s HRS. Systematická literární rešerše byla zpracovávána v rámci výzkumných prací VZ4 (výzkumného záměru 4) projektu NETPHARM (Nové technologie pro translační výzkum ve farmaceutických vědách, angl. „New Technologies for Translational Research in Pharmaceutical Sciences“) pod názvem *„Geriatrická klinická farmacie a nové technologie pro individualizaci lékových schémat u starších pacientů“* (vedoucí VZ4: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.). Výsledky systematické rešerše byly použity nejen v teoretické a praktické části této diplomové práce, ale jsou podkladem pro další návazné práce (např. na klinických doporučeních) v rámci VZ4 projektu NETPHARM.

Všechna vyhledávání probíhala vždy ve dvou databázích, v databázi WOS (z angl. „Web of Science“) a PubMed (z angl. „Publications in Medicine“). V rámci výzkumných prací bylo provedeno několik typů vyhledávání. V prvotním hledání byla využita veškerá známá synonyma hlavních klíčových slov, která se týkala: 1/ onemocnění ledvin, 2/ onemocnění jater, 3/ seniorů a 4/ racionální/iracionální farmakoterapie/deprescribingu (viz. příloha č.1). Mezi synonymy příslušné kategorie byl vždy použit operátor „OR“ a mezi jednotlivými kategoriemi (1-4) vždy operátor „AND“. Při tomto vyhledávání byly nalezeny i studie, které se týkaly pouze onemocnění ledvin, nebo pouze onemocnění jater, nikoliv pouze HRS. Při vyhledávání v PubMedu se jednalo o 12085 studií a v databázi WOS o 15682 studií. Ve WOS bylo možné specifikovat vyhledávání klíčových slov pouze v AB (abstrakt, z angl. „Abstraktu“), KP (klíčová slova, z angl. „Keywords Plus“), v TI (v názvu článku, z angl. „Title“) a v TS (témata, z angl. „Topics“). Toto jsme provedli pro všechna klíčová slova a po odstranění duplicit zůstalo 12912 článků, přičemž za posledních 5 let do roku 2024 včetně (publikace starší než vydané v roce 2019) se jednalo o 4773 studií.

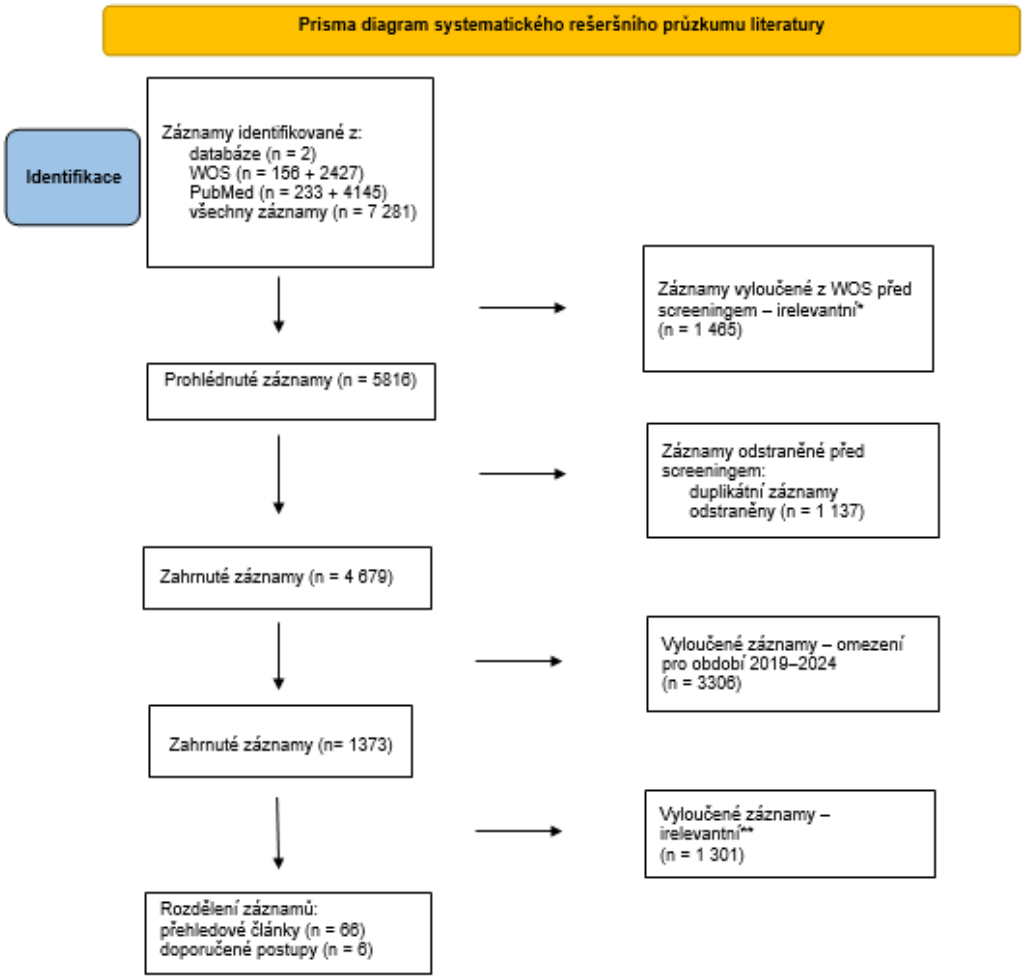
Následně bylo provedené manuální odstranění duplicit, jelikož s využitím programu EndNote nebyly všechny duplicity odstraněny. Počet vyhledaných prací se po tomto kroku snížil na 4027 studií, které byly většinově zaměřeny na obecné popisy HRS a strategie léčby tohoto syndromu, ale nezabývaly se principy individualizace lékových schémat. Pokud studie nezmiňovaly žádné farmakoterapeutické strategie (ani léčebné), byly odstraněny, což vedlo k počtu 3033 studií. Při podrobném pročítání názvů a abstrakt publikací 2 nezávislými výzkumníky byly stále nalezeny a odstraněny studie zabývající se testováním léčiv na zvířecích nebo in vitro modelech, studie na téma hepatocelulárního karcinomu, studie zmiňující léky pouze v preklinické a klinické fázi testování, neužívané dosud v lékové preskripci, studie zaměřené pouze na biomarkery, farmakoekonomiku nebo v jiném než anglickém jazyce. Po odstranění těchto studií dosahoval počet záznamů 1409, z toho 66 studií se věnovalo kvalitě života, které byly vyčleněny pro zpracování v rámci dalších cílů práce a zbývající studie tvořily studie prospektivní (413), retrospektivní (245), průřezové (66), longitudinální (218), metodické (287), studie o depreskripci (100) a komentáře (14).

Předešlé vyhledávání vycházelo z klíčových slov, která zahrnovala vyhledávání studií, které se týkaly zvlášť pouze onemocnění ledvin a pouze onemocnění jater. Druhé vyhledávání bylo upraveno tak, aby klíčová slova zohledňovala „hepatorenální syndrom“ nebo „hepato-renální syndrom“ s cílem vynechat studie zaměřené na izolované orgánové dysfunkce. Při vyhledávání ve WOS byla ponechána stejná volba vyhledávání klíčových slov v AB, KP, TI a TS. Výsledkem vyhledávání bylo 225 článků v databázi PubMed a 381 článků v databázi WOS, po odstranění duplicit je celkem jednalo o 356 článků. Při omezení publikací na posledních 5 let (od r. 2019) zůstalo 117 publikací a po odstranění nerelevantních výsledků při pročítání názvů článků a abstrakt (např. po odstranění studií na zvířecích modelech, v jiném než anglickém jazyce apod.) bylo identifikováno 97 studií. Také tyto studie byly předběžně roztříděny do kategorií dle typů studií na: prospektivní studie (5), retrospektivní studie (38), průřezové studie (6), longitudinální studie (10), metodické studie (22), studie týkající se depreskripce (2), komentáře (4), metaanalýzy (4) a guideliny (1). Studie zabývající se kvalitou života, jichž bylo 5, byly odděleny do zvláštní kategorie pro další zpracování v rámci budoucích prací VZ4 projektu NETPHARM.

Pro poslední vyhledávání byly v obou databázích vyhledány pouze termíny synonym pro HRS, a to jak samostatně, tak v kombinaci se synonymy klíčových slov týkající se racionální/iracionální farmakoterapie nebo depreskripce. V databázi WOS byl použit pouze vyhledávací parametr TS. Při prvním výjezdu se v PubMedu jednalo o 2747 studií pro HRS a 156 pro kombinaci pojmů týkajících se HRS a farmakoterapie. V databázi WOS se jednalo o 4145 studií pro synonyma HRS a 233 studií při kombinaci synonym pro HRS a pro pojmy týkající se farmakoterapie. Poté byly odstraněny nevyhovující články (zaměřené na jiná témata), odstraněny duplicity počet studií poté dosahoval 4679. 1373 studiemi í bylo publikováno v roce 2019 a dále. Z tohoto počtu byly vybrány pouze studie v angl., přehledové články (z angl. „reviews“) a guideliny, v konečném počtu se jednalo o 66 přehledových článků a 6 guidelinů. Postup této poslední literární rešerše popisuje PRISMA diagramu na obrázku 1 (PRISMA, z angl. „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“). (43)

PRISMA diagram je shodný s PRISMA diagramem z diplomové práce Reginy Müllerové z důvodu provádění systematické rešerše ve dvojici metodou dvojí nezávislé analýzy, které je nutná pro dodržení postupů systematické literární rešerše. Nesrovnalosti byly konzultováno a vyšetřeny vždy se seniorskými výzkumníky VZ4 projektu NETPHARM.

Obrázek č.1 Prisma diagram konečného postupu systematické literární rešerše



* studie na zvířatech, pediatrických pacientech, hepatocelulárním karcinomu, výzkumných léčivech, in vitro modelech, biomarkerech, dále farmakoekonomické studie, dopisy redakci, redakčních materiál, sborníky a dopisy

** studie v jiném jazyce než v angličtině, studie jiné než přehledové články a doporučené postupy

WOS –z angl. „Web of Science“, PubMed – z angl. „Publications in Medicine“

Nalezené studie byly zaznamenané do tabulek, a to tabulky sumarizující přehledové studie (viz náhled v tabulce č.1) a tabulky uvádějící nalezené guideliny (viz. tabulka č.2). Přehledové články byly dále roztříděny na 1) články, které se věnovaly obecným charakteristikám a informacím o HRS, 2) články, které se zaměřovaly na terapii (včetně farmakoterapie) HRS a 3) články věnované specificky léčivům, lékovým skupinám (jejich bezpečnosti/účinnosti) u HRS.

V tabulce č.1 s přehledovými články byl u každé studie zaznamenán její název, autoři, rok publikace, identifikační DOI (digitální identifikátor objektu, z angl. „digital Object Identifier“), případně i PMCID (PubMed Central identifier, z angl. „identifikátor PubMed Central“, pokud nebylo DOI přiřazeno), název odborného časopis, o jaký typ „review“ se jedná, počet referencí, všechna léčiva, o kterých se přehledový článek zmiňuje, a krátké shrnutí obsahu studie v několika větách.

V tabulce č.2 s guideliny byly vždy uvedeny zkratky odborné společnosti, která gudeline publikovala, rok publikace, název guidelinu, jeho autoři, DOI (případně alespoň webový odkaz na příslušný guidelin, pokud DOI nebylo přiřazeno), čemu se doporučený postup věnuje, hlavní sekce guidelinu věnující se HRS, hlavní přínos guidelinu a léčiva diskutovaná v guidelinu.

3.2. Výsledky systematické literární rešerše

3.2.1. Identifikované přehledové studie věnované HRS

Z 66 identifikovaných přehledových článků jich bylo nejvíce publikováno v letech 2023 a 2024 (n=32), což vypovídá o aktuálnosti řešené problematiky a rostoucím odborném zájmu o HRS. Nejfrekventovanějším typem přehledových článků byly narativní přehledy (n=33), ale vyskytovaly se mezi identifikovanými studiemi i systematické literární přehledy (n=10) a metaanalýzy (n=23). Z časopisů, ve kterých byly přehledové články publikovány, se nejvíce vyskytovaly časopisy *„Clinical Gastroenterology and Hepatology“, „Expert Review of Gastroenterology & Hepatology“ a „Alimentary Pharmacology & Therapeutics“*.

Nejčastěji byla v přehledových článcích (věnovaných zejména terapii HRS) zmiňována léčiva jako albumin (24x) terlipresin (23x), noradrenalin a oktreotid (21x), midodrin (20x), diuretika (17x), ale i NSAIDs (11x), furosemid a antibiotika (10x), podání laktulózy, vazoaktivních léčiv (9x), pentoxifylinu a dopaminu (8x) nebo neselektivní beta-blokátory (7x). Mezi dalšími zmíněnými léčivy, která byla zastoupena méně, ale přesto se nacházely v literárním přehledu patřily i rifaximin (6x) a vazopresory (6x), aminoglykosidy a beta-blokátory (5x), inhibitory kalcineurinu, karvedilol a ornipresin (4x), ACEi, spironolakton, jodované kontrastní látky, propranolol a serelaxin (3x). K léčivům, která

byla zmíněná minimálně ve dvou různých studiích patřily sartany – ARB (anatagonisté receptoru pro angiotenzin II, z angl. „Angiotensin II Receptor Blockers“), gliflozíny, antivirotika, krystaloidy, flurochinolon, heparin, selepresin, cefalosporiny, analoga prostaglandinů, sulfonamidy, nadolol nebo kyselina ursodeoxycholová. Pouze vždy v jedné studii poté jednom pak byly zmíněny např. tadalafil, eplerenon, amilorid, glukokortikoidy, metformin, kyselina acetylsalicylová, relaxin, empagliflozin nebo některá konkrétní antibiotika (vankomycin, piperacilin/tazobaktam, linezolid, amoxicilin/klavulanát, meropenem, aj.).

Tabulka č.1. uvádí příklady identifikovaných přehledových studií v systematické literární rešerši v této diplomové práci.

3.2.2. Identifikované guideliny věnované HRS

K odborným společnostem, které se podílely na tvorbě a publikaci guidelinů týkajících se HRS, patřily zejména AASLD, ADQI a ICA. Někteří autoři byly tvůrci více guidelinů, a to konkrétně Nadim, M. K. a Angeli, P. (3 guideliny) a Ginès, P. (2 guideliny).

K léčivům, která byla v guidelinech zmíněná nejčastěji, patřily terlipresin, albumin, noradrenalin a diuretika, která byla obsažena ve všech šesti guidelinech. Následovaly neselektivní beta-blokátory (5x), oktreotid, midodrin, NSAIDs a antibiotika (4x), ACEi, ARB, jodované kontrastní látky (3x), furosemid, daptomycin, vazopresin, krystaloidy (2x) a (pouze 1x) beta-blokátory, aminoglykosidy, spironolakton, laxativa, vazokonstriktory, alfa1-blokátory, nitroglycerin, rifaximin či další antibiotika (př. cefalosporiny, makrolidy, norfloxacin, meropenem, klindamycin, vankomycin, aj.).

Tabulka č.2 uvádí guideliny věnované HRS, které byly identifikovány v systematické literární rešerši.

Tabulka č.1 Náhled způsobu zpracování tabulky publikovaných přehledových článků identifikovaných v systematické literární rešerši

rok	autoři	název	DOI	časopis	typ review	počet referencí	léčiva	shrnutí
2020	Thomson, M. J.; Taylor, A.; Sharma, P.; Lok, A. S.; Tapper, E. B.	Limited Progress in Hepatorenal Syndrome (HRS) Reversal and Survival 2002-2018: A Systematic Review and Meta-Analysis	10.1007/s10620-019-05858-2	Digestive Diseases and Sciences	metaanalýza, systematický přehled	35	terlipresin, albumin, antibiotika, noradrenalin, dopamin, midodrin, oktreotid, vazopresin, ornipresin, furosemid, pentoxifylin	Studie se věnuje kladení důležitosti na potřebu zavedení nových léčiv a preventivních opatření pro HRS typu 1. Vyzdvihuje důležitost standardizovaných koncových bodů a analýzy podskupin ve studiích. Zmiňuje, že od roku 2002 nedošlo ke zlepšení výsledků u
2020	Simonetto, D. A.; Gines, P.; Kamath, P. S.	Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management	10.1136/bmj.m2687	The BMJ (British Medical Journal)	metaanalýza	155	terlipresin, albumin, noradrenalin, midodrin, oktreotid, antibiotika, neselektivní beta-blokátory, vazokonstrikční léky, NSAIDs,	Studie dochází k závěru, že u pacientů s jaterní cirhózou a hepatorenálním syndromem, kteří byli léčeni vazokonstrikčními léky (terlipresin, noradrenalin) došlo k významnému zlepšení funkce ledvin.
2024	Roozbeh, J.; Jahromi, S. E.; Rezazadeh, M. H.; Hamidianjahromi, A.; Malekmakan, L.	Management of hepatorenal syndrome and associated outcomes: a systematic reviews	10.1136/bmjgast-2023-001319	BMJ Open Gastroenterology	systematický přehled	49	terlipresin, albumin, norandrenalin, midodrin, oktreotid, dopamin, ornipresin, vazopresin, furosemid, pentoxifylin, kaptopril	Studie zkoumala vliv různých léčebných postupů na pacienty s HRS. Přehled poukazuje na to, že terlipresin má významně vyšší míru zvratu HRS než jiné možnosti léčby. Výsledky ukazují, že terlipresin je účinnější než midodrin, oktreotid a noradrenalin při reverzním
2024	Peluso, L.; Savi, M.; Coppalini, G.; Veliaj, D.; Villari, N.; Albano, G.; Petrou, S.; Pace, M. C.; Fiore, M.	Management of hepatorenal syndrome and treatment-related adverse events	10.1080/03007995.2024.2358242	Scandinavian Journal of Gastroenterology	narativní přehled	40	terlipresin, albumin, norandrenalin, midodrin, oktreotid, selepresin, antibiotika, diuretika, NSAIDs, iACEs, antagonisté angiotenzinu II,	Přehled se zaměřuje na porovnání účinnosti terlipresinu a noradrenalinu při léčbě HRS. Obsahuje shrnutí nežádoucích účinků, které vychází z léčby terlipresinem.
2020	Tariq, R.; Singal, A. K.	Management of Hepatorenal Syndrome: A Review	10.14218/JCTH.2020.00011	Journal of Clinical and Translational Hepatology	metaanalýza	63	terlipresin, albumin, noradrenalin, midodrin, oktreotid, kortikosteroidy, pentoxifylin, NSAIDs, diuretika,	Přehled dochází k závěru, že terlipresin a noradrenalin jsou velmi efektivními vazokonstriktory v léčbě HRS, kdežto kombinace midodrinu a oktreotidu je pouze alternativní možností.
2024	Giammarino, A.; Kalia, H.	A hospitalist's approach to managing acute kidney injury (hepatorenal syndrome) in cirrhosis	10.1097/cld.0000000000000159	Clin Liver Dis (Hoboken)	narativní přehled	21	terlipresin, albumin, noradrenalin, midodrin, oktreotid, diuretika, NSAIDs, beta-blokátory, aminoglykosidy, amfotericin B,	Přehled poskytuje informovanost pro lékaře o etiologii, diagnostice a léčbě AKI u pacientů s cirhózou, se zaměřením na HRS.
2022	Bera, C.; Wong, F.	Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update	10.1177/17562848221102679	Therapeutic Advances in Gastroenterology	narativní přehled	114	terlipresin, albumin, noradrenalin, midodrin, oktreotid, dopamin, diuretika, furosemid, antibiotika, laktulóza, neselektivní beta-	Přehled poskytuje aktualizaci poznatků o HRS, zejména o jeho patofyziologii, diagnostice a léčbě. Klíčová slova: HRS-AKI, inflammation, liver transplantation, terlipressin, vasoconstrictors
2020	Jiang, W. Y.; Hu, Y. C.; Sun, Y.; Shen, Y. L.; Xun, Y. H.	Prevalence and short-term outcome of acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure: A meta-analysis	10.1111/jvh.13287	Journal of Viral Hepatitis	metaanalýza	35	terlipresin, albumin, noradrenalin, oktreotid, vazokonstriktory	V metaanalýze se zjišťuje, že 40 % pacientů s akutním chronickým jaterním selháním (ACLF) má komplikace s akutním renálním selháním (AKI). Přítomnost AKI podstatně zvyšuje krátkodobou mortalitu a je spjeno s nízkou mírou odpovědi na vazokonstrikční
2023	Loftus, M.; Brown, R. S.; El-Farra, N. S.; Owen, E. J.; Reau, N.; Wadei, H. M.; Bernstein, D.	Improving the Management of Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury Using an Updated Guidance and a New Treatment Paradigm	PMCID: PMC10524408	Expert Review of Gastroenterology & Hepatology	metaanalýza	40	terlipresin, albumin, noradrenalin, midodrin, oktreotid, beta-blokátory, NSAIDs, diuretika, aminoglykosidy, furosemid,	Přehled o diagnostice a léčbě HRS-AKI. Terlipresin je efektivní při zlepšování funkce ledvin u pacientů s HRS-AKI, ale neléčí cirhózu jater.
2023	Roy, P.; Minhaz, N.; Shah-Riar, P.; Simona, S. Y.; Tasha, T.; Hasan, T. B.; Abbasi, F. K.; Alam, F.; Nila, S. A.; Akter, J.;	A Comprehensive Systematic Review of the Latest Management Strategies for Hepatorenal Syndrome: A Complicated Syndrome to Tackle	10.7759/cureus.43073	Cureus	systematický přehled	50	terlipresin, albumin, noradrenalin, midodrin, oktreotid, ornipresin, vazopresin, pentoxifylin, diuretika, antibiotika, neselektivní beta-	Terlipresin je bezpečným a účinným v léčbě HRS a jeho výsledky jsou dobré. Jeví se tak, že zlepšuje míru možného zvratu HRS a funkci ledvin ve srovnání s placebem nebo některými jinými vazokonstrikčními léky, kromě noradrenalinu, který také ukazuje

Tabulka č.2 Tabulka sumarizující guideliny věnované HRS identifikované systematickou literární rešerší

zkratka guidelinu	rok	autoři	odborná společnost/společnosti	celý název guidelinu	DOI/www	čemu se guidline věnuje	umístění	sekce	hlavní přínos guidelinu	lékové skupiny
EASL	2024	Ma, A. T.; Sole, C.; Juanola, A.; Escudé, L.; Napoleone, L.; Avitabile, E.; Pérez-Guasch, M.; Carol, M.; Pompili, E.; Gratacós-	European Association for the Study of the Liver (EASL)	Prospective validation of the EASL management algorithm for acute kidney injury in cirrhosis	10.1016/j.jhep.2024.03.006	Validace EASL algoritmu. V roce 2018 EASL zveřejnila algoritmus pro diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin (AKI) u pacientů	strana 1: Odstavec [3]: Zde se uvádí, že EASL směrnice navrhly	hepatorenální syndrom (HRS) kapitola: "Prospective	Prospektivní studie ukazují, že míra odpovědi na léčbu byla vysoká u všech	albumin, diuretika, neselektivní BB, nefrotoxické léky (NSAIDs), noradrenalin, terlipresin, antibiotika, krystaloidy,
Baveno VI	2019	Nevens, F.; Bittencourt, P. L.; Coenraad, M. J.; Ding, H. G.; Hou, M. C.; Laterre, P. F.; Mendizabal, M.; Ortiz-Olvera, N. X.; Vorobioff,	International Club of Ascites (ICA)	Recommendations on the Diagnosis and Initial Management of Acute Variceal Bleeding and Hepatorenal	10.1007/s10620-018-5448-y	Doporučení a diagnóza hepatorenálního syndromu (HRS). V letech 1980–1989 byla úmrtnost v nemocnici po krvácení z varixů	strany: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 kapitoly: "Management of	kapitola: "Management of Hepatorenal Syndrome" (Léčba	Terlipresin napomáhá zlepšit funkci ledvin zvýšením perfuze krve ledvinami, snižuje	albumin, midodrin, noradrenalin, terlipresin, oktreotid, somatostatin, neselektivní beta-blokátory, profylaktická
ADQI, ICA	2024	Nadim, M. K.; Kellum, J. A.; Forni, L.; Francoz, C.; Asrani, S. K.; Ostermann, M.; Allegretti, A. S.; Neyra, J. A.; Olson, J. C.; Piano, S.;	International Club of Ascites (ICA)	Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites	10.1016/j.jhep.2024.03.031	Poskytuje doporučení pro klinickou praxi ohledně akutního poškození ledvin (AKI) u pacientů s cirhózou, včetně nově	strana 2: Úvod - zmínka o hepatorenálním syndromu (HRS)	Hepatorenální syndrom (HRS) kapitola: Epidemiologie a	Tento guideline poskytuje aktualizovaná doporučení pro	terlipresin, noradrenalin, albumin, diuretika, laxativa, neselektivní beta-blokátory, midodrin, oktreotid, N-acetylcystein,
ADQI/ICA	2024	Nadim, M. K.; Forni, L. G.; Ostermann, M.; Adqi Ica Expert, Panel	Acute Disease Quality Initiative (ADQI) a International Club of Ascites (ICA)	Hepatorenal syndrome in the intensive care unit	10.1007/s00134-024-07438-z	Diagnostika, patofyziologie, léčba a biomarkery hepatorenálního syndromu s akutním selháním ledvin (HRS-AKI). Pacienti s	strana 978: odstavec 6: Úvodní definice	1. kapitola: Hepatorenal syndrome in the intensive care unit -	Studie poskytuje shrnutí nejnovějších poznatků o hepatorenálním	ACEi, albumin, blokátory receptrů pro angiotenzin II, neselektivní BB, diuretika, noradrenalin, terlipresin
AASLD Practice Guidelines	2021	Biggins, S. W.; Angeli, P.; Garcia-Tsao, G.; Ginès, P.; Ling, S. C.; Nadim, M. K.; Wong, F.; Kim, W. R.	American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021	10.1002/hep.31884	Diagnostika a léčba ascitu, spontánní bakteriální peritonitidy a hepatorenálního syndromu (HRS) u pacientů s cirhózou.	str. 2: zmínka v odstavci "Burden of Cirrhotic Ascites and HRS"	(HRS) kapitoly: Akutní poškození ledvin (AKI) a hepatorenální	Tento guideline nabízí praktické rady a doporučení ohledně diagnostiky a léčby	diuretika (furosemid, bumetanid, torasemid, amilorid), albumin, baklofen, orfenadrin, methokarbamol, chinidin,
AASLD	2023	M. Loftus, R. S. Brown, N. S. El-Farra, E. J. Owen, N. Reau, H. M. Wadei, D. Bernstein	American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	Improving the Management of Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury Using an Updated Guidance and a New Treatment	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37771795/	Přehled o důležitých aspektech hepatorenálního syndromu s akutním selháním ledvin (HRS-AKI), nežádoucí účinky	strana 527: Abstrakt článku, kde je hepatorenální	léky kapitoly: Léčba ascitu, Hyponatrémie a další komplikace	Hlavním přínosem je standardizace péče o pacienty s hepatorenálním	terlipresin, albumin, midodrin, oktreotid, noradrenalin, vazopresin, diuretika, furosemid, beta-blokátory, nefrotoxické léky

3.3. Prevalenční analýzy projektu START/MED/093

3.3.1 Metodika

3.3.1.1 Projekt START/MED/093

Pro zpracování analytických dat byla využita data z projektu START/MED/093 s názvem *„Racionální geriatrická farmakoterapie, lékové chyby a dostupnost klinicko-farmaceutických služeb v dlouhodobé ošetřovatelské péči“* (registrační číslo projektu CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/001935). Cílem celého projektu bylo popsat racionalitu užití farmakoterapie u geriatrických pacientů v LDNs (léčebny dlouhodobě nemocných) v zemích střední a východní Evropy, konkrétně v Česku, na Slovensku, v Chorvatsku a Bulharsku. Data v této studii byla získána prospektivním komplexním geriatrickým vyšetřením pacientů-seniorů ve 3 regionálně odlišných zařízeních LDNs v zemích účastnících se projektu. Studie probíhala v letech 2021–2024 a v Česku byla realizována v LDNs v Praze, Brně a Chrudimi. Z každé země bylo do studie zařazeno 200-225 seniorů věku 65 let a více a na každou LDN tak připadalo 70–75 seniorů. Celkový součet všech pacientů vyšetřených v projektu START/MED/093 zahrnoval 876 seniorů. (22,23,24,25)

Do projektu nebyli zařazeni pacienti, kteří trpěli těžkou poruchou kognitivních funkcí nebo pacienti s významnou poruchou sluchu a řeči, neboť s těmito pacienty by bylo obtížné validně vyplnit otázky výzkumného dotazníku. Pro zhodnocení kognice byla použita standardizovaná škála MMSE (krátký test kognitivních funkcí, z angl. „Mini-Mental State Examination“), v níž pacienti museli dosáhnout úrovně alespoň 12 bodů, aby mohli být zařazeni do studie. (26) Vyloučeni ze studie byli též pacienti, u kterých byla předpokládaná doba přežití kratší než jeden rok. Projektu se účastnili také pouze pacienti, kteří pobývali v zařízení LDNs déle jak 3 měsíce (dlouhodobý pobyt) a zároveň týden před vyšetřením nebyli akutně hospitalizování nebo jejich stav nevyžadoval návštěvu urgentního příjmu. Vyšetření pacienti byli tedy především dlouhodobými klienty LDNs s dlouhodobými chronickými problémy/diagnózami. (23,24,25)

Vybraní senioři se zařazením do studie vyslovili souhlas prostřednictvím podepsání informovaného souhlasu. Studie byla rovněž schválena Etickou komisí Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy. Výzkumné činnosti se řídily ustanovením

Evropské směrnice o ochraně osobních údajů GDPR (obecné nařízení o ochraně osobních údajů, z angl. „General Data Protection Regulation“). Veškeré zjištěné informace a získaná data byly zaznamenány pod jedinečným kódem, čímž byla zajištěna anonymita dat a nebylo možné z databáze identifikovat jednotlivé pacienty. Data byla využita pouze k vědeckým účelům. Pacienti byli seznámeni s tím, jak bude studie probíhat a co je jejím záměrem a měli možnost kdykoliv ze studie odstoupit. (23,24,25)

3.3.1.2. Dotazníkové šetření

Zpracovávaná data byla získána celkem ze 3 různých dotazníků, které se lišily cílovými skupinami, pro které byly dotazníky určené. První dotazník byl určen pro pacienty. Druhý dotazník byl pro zdravotníky, kteří byli v zařízeních LDN účastnících se studie zaměstnáni. Třetí dotazník byl vyhrazený pro management dané LDN. Data pro analýzy prováděné v této diplomové práci byla využita z prvního dotazníku. Toto dotazníkové šetření umožnilo komplexní vyšetření geriatrických pacientů a získání velkého počtu (více než 350) standardizovaných a validizovaných individuálních charakteristik u každého pacienta (charakteristik sociodemografických, funkčních, klinických, údajů o užívaných intervencích a zdravotních službách a kompletních údajů týkajících se užívané medikace). K tomuto vyšetření sloužil dotazník InterRAI – LTCF (Mezinárodní nástroj pro hodnocení klienta-zařízení dlouhodobé péče, z angl. „International Resident Assessment Instrument-Long-Term Care Facility“) jehož autorem je společnost interRAI (Mezinárodní nástroj pro hodnocení klienta, z angl. „International Resident Assessment Instrument“). Dotazník je na mezinárodní úrovni standardizován a validován pro specifická vyšetření geriatrických nemocných v prostředí LDNs. (23,24,25)

Informace byly do dotazníků zaznamenávány během prospektivního vyšetření pacientů výzkumnými pracovníky a upřesněny ústními rozhovory s pečujícími zdravotnickými pracovníky v LDNs. Výzkumníci ověřovali zaznamenávané informace i ze zdravotní dokumentace pacientů. (23,24,25)

Dotazník InterRAI-LTCF je strukturován do několika sekcí, a to na sekce zaměřující se na:

1) Sociodemografické údaje pacienta – věk, pohlaví, datum narození, rodinný stav, vzdělání, z jakého důvodu byl pacient umístěn do LDN, datum provedeného šetření,

2) funkční schopnosti pacienta hodnocené na základě interpretace konkrétních škál, které se věnovaly jednotlivým funkčním charakteristikám pacienta, a to např. na

a) zhodnocení kognitivních funkcí,

b) zhodnocení pacientovy schopnosti sebeobsluhy a stupně závislosti na péči druhé osoby

c) zhodnocení pacientova psychického zdraví,

d) zhodnocení seniorské křehkosti apod.,

3) klinické údaje o pacientovi

V této části dotazníku byly shromažďovány údaje týkající se onemocnění pacienta, klinických symptomů a syndromů. U zaznamenaných diagnóz bylo zohledněno, zda je onemocnění diagnostikováno a léčeno, nebo zda je pacient bez léčby, ale monitorován, nebo zda bylo onemocnění přítomno pouze v minulosti. Jednotlivá onemocnění jsou v dotazníku interRAI-LTCF řazena do sekcí podle typu onemocnění, např. na kardiovaskulární, neurologická nebo respirační onemocnění apod. Dokumentovány byly také projevy a příznaky nemocí, např. horečka nebo otoky či jiné patofyziologické projevy jako tachykardie, hypotenze, bolest hlavy, nevolnost, průjem a další klinické symptomy. Posouzena také byla celková zdatnost pacienta, rizikovost stran pádů, problémy s udržením stability atd. Ve specifických sekcích dotazníku byly detailně posuzovány bolest a inkontinence moči či stolice (včetně užití/neužití inkontinenčních pomůcek). U pacientů byl rovněž posouzen zdravotní stav kůže, dutiny ústní, nutriční stav, hydratace, i subjektivní vnímání zdravotního stavu pacientem a profesionálními pečovateli. (23,24,25)

Zahrnuty byly také informace o životním stylu, aktivitách, zájmech, stavu zraku, sluchu, konzumace alkoholu, kouření apod. (23,24,25)

4) údaje o aktuálně užívané medikaci,

Během vyšetření byl zaznamenán soupis aktuálně předepsaných léků včetně popisu jejich lékové formy, účinné látky, síly jedné jednotky lékové formy, jednotlivého dávkování, frekvence užití během dne a způsobu podávání. Pacient také podal výpověď týkající se adherence k léčbě. Léčiva byla zaznamenávána do databáze s pomocí obchodního názvu a ATC kódů. V seznamu medikace byly uvedeny i případně užívané doplňky stravy a další užívané účinné látky (např. léčebné konopí). (23,24,25)

5) údaje o využití zdravotních služeb.

V části dotazníku, která se týkala zdravotních úkonů, byly uvedeny indikované léčebné postupy v posledních 7 dnech, např. oxygenoterapie, psychoterapie, dialýza apod. Nechyběly ani záznamy očkování nebo absolvování různých nefarmakologických terapií, např. rehabilitace, psychoterapie apod. Záznamy dokládaly též vyšetření lékařem v posledních 30 dnech, změny medikace za posledních 14 dnů, základní laboratorní testy (např. poslední výsledky lačné či postprandiální glykémie, glykovaného hemoglobinu, hladiny plazmatického kreatininu či výsledky glomerulární filtrace, hladiny iontů v plazmě apod. (23,24,25,28,29)

Vzhledem k nepříliš častému provádění laboratorních vyšetření u pacientů v LDNs byla dostupnost těchto údajů v databázi velmi nízká. U velkého počtu pacientů chyběly např. hodnoty glomerulární filtrace nebo záznamy stádií onemocnění (např. závažnosti renální a hepatální dysfunkce). U pacientů z Bulharska nebyla data o glomerulární filtraci známa vůbec, u pacientů ze Slovenska a Chorvatska chybělo více jak 60 % dat a u pacientů z Česka chybělo 16,4 % dat. U analyzovaných položek nebyla zpracovávána data, kde údaje chyběly. Za relevantní k intepretacím nebyla ze statistického pohledu považována data, u kterých chybělo více jak 10 % údajů. Chybějící data jsou v diplomové práci ke konkrétním výstupům vždy uváděna.

Stádia renálního selhání byla klasifikována do stádií 1–5, přičemž jednotlivá stádia odpovídala popsanému stavu: stádium 1 – poškození ledvin s normální nebo vyšší GF (glomerulární filtrace) (>90 ml/min), stádium 2 – poškození ledvin s mírným snížením GF (60–89 ml/min), stádium 3 – mírné snížení GF (30–59 ml/min), stádium 4 – těžké snížení GF (15–29 ml/min), stádium 5 – selhání ledvin (GF <15 ml/min nebo dialýza). (44)

3.3.1.3. Postup deskriptivní statistické analýzy

Ke statistickému zpracování dat byly použity metodiky základní deskriptivní analýzy. Spojité proměnné byly charakterizovány průměrem a SD (směrodatnou odchylkou), dichotomické proměnné procentuálními hodnotami. Rozdíly mezi četnostmi byly porovnávány metodou chí-kvadrát testu nebo Fischerovým testem, pokud alespoň jedna očekávaná četnost byla v absolutní hodnotě menší než 5. Data byla statisticky zanalyzována prostřednictvím R-softwaru (4.3.2. verze). Výsledky týkající se základních popisných charakteristik souboru či užití léků negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin (u nemocných s hepatální dysfunkcí, renální dysfunkcí nebo s dysfunkcí obou orgánů) byly v diplomové práci zpracovány formou tabulek a grafů.

3.3.1.4 Analýza prevalence užití léků negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin

Mezi pacienty, kteří se účastnili projektu START/MED/093, bylo zjišťováno užívání léčiv, která svým mechanismem účinku negativně ovlivňují hemodynamiku ledvin, čímž jsou potenciálně nebezpečná pro pacienty s renálním či hepatorenálním selháním. Pro analýzu byly sestaveny tabulky těchto rizikových léčiv, v rámci kterých byla léčiva rozdělena do skupin léčiv podle shodného mechanismu, kterým je hemodynamika ledvin negativně ovlivňována (např. silná/překotná systémová vazodilatace, volumové deplece, vazokonstrikce renální arterie apod.) Léčiva byla do těchto skupin řazena podle příslušných ATC kódů, s pomocí nichž byly z dostupných dat provedeny analýzy. Pokud ATC kód představoval kombinaci léčiv, z nichž obě léčiva měla negativní vliv na hemodynamiku ledvin, byly pro analýzy stanoveny zvláštní skupiny charakterizující užití příslušných kombinací léčiv (viz. příloha č.3). Pokud ATC kódy charakterizovaly kombinaci léčiv, z nichž pouze jedna léčivá látka měla negativní vliv na hemodynamiku ledvin (např. navozovala volumovou depleci), byly tyto ATC kódy přiřazeny do skupin s ATC kódy charakterizující monoterapii léčivem se shodným mechanismem účinku. Skupiny léčiv negativně ovlivňující hemodynamiku ledvin byly definovány následovně:

Skupina A) Hypovolemizující léčiva

Skupina A1) Diuretika

Do skupiny diuretik byla zařazena všechna diuretika obsažená ve všech možných ATC kódech kromě některých výjimek. Vyřazeny byly xantinové deriváty (C03BD*), z důvodu umístění do skupiny jiné, a to do skupiny D3) inhibitory PDE5 (fosfodiesterázy 5, z angl. „phosphodiesterasis of type 5“). Dále z této skupiny byly vyřazeny ATC kódy diuretik, které nemají systémové působení a používají se v očním lékařství (inhibitory karboanhydrázy (ATC kód S01EC*). Vynechány byly také ATC kódy pro manitol charakterizující jiné indikace než diuretické (ATC kódy R05CB16 a V04CX04).

Skupina A2) Gliflozíny

Do této skupiny byly zařazeny všechny ATC kódy inhibitorů SGLT2 (sodíkovo-glukózového kotransportéru 2, z angl. „Sodium-Glucose Co-Transporter 2“), a to jak monokomponentní ATC kódy (A10BK*), tak ATC kódy uvádějící kombinace těchto léčiv s jinými léčivy využívanými v terapii diabetu, avšak bez negativního vlivu na hemodynamiku ledvin (ATC kódy A10BD*).

A3) Laktulóza

V této skupině byla uvedena pouze laktulóza a její ATC kódy ze skupiny A06AD* (pro laktulózu samotnou a její kombinace).

Skupina B) Léčivé látky ovlivňující renální arterie

Skupina B1) NSAIDs

V této skupině byly shrnuty všechny ATC kódy, ve kterých byla obsažena nesteroidní antiflogistika. Z ATC skupiny M01AX* byly vyjmuty glukosamin, glukosaminoglykan polysulfát, chondroitin sulfát a nezmýdelnitelný avokádový a sójový olej, jelikož se nejedná o nesteroidní protizánětlivé látky, ale o chondroprotektiva. Vyloučeny byly i lokální léčivé látky využívané v oftalmologii (S01BC*). Vyřazeny byly také látky pro lokální užití v laryngologii (R02AX*). ATC skupina N02BB* (pyrazolony, zejména metamizol) neobsahuje striktně pouze léčivé látky, které jsou řazeny k NSAIDs, nicméně z důvodu jejich shodného negativního vlivu na ledviny byly pro analýzu ponechány ve skupině NSAIDs.

Skupina B2) ACEi

Do skupiny ACEi byly zařazeny všechny látky s ATC kódy ze skupiny C09A*, které obsahují samotné inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, a některé látky s ATC kódy zahrnující kombinace ACEi s jinými léčivy bez negativního vlivu na hemodynamiku ledvin (např. ATC kódy C09BB*, C09BX* a C10BX*).

Skupina B3) Sartany

Ve skupině „sartanů“ byla shromážděna všechna léčiva s antagonistickým působením na receptory pro angiotenzin II, a to z ATC skupiny C09C*, a dále sartany obsažené v ATC kódech v kombinacích s jinými účinnými látkami (ATC kódy skupiny C09DB* a některé účinné látky ze skupiny C10BX*).

Skupina B4) Inhibitory reninu

Do této skupiny byly zařazeny účinné látky inhibující renin (ATC kódy C09AX*), které neobsahovaly v kombinacích léčivou látku z jiné zvolené skupiny, která by měla negativní vliv na renální hemodynamiku.

Skupina C) Léčivé látky ovlivňující srdeční činnost

Skupina C1) Neselektivní beta-blokátory

Do této skupiny byly zařazeny všechny neselektivní beta-blokátory, tedy léčivé látky s ATC kódy ze skupiny C07AA*. Zahrnuty zde jsou i smíšené blokátory, a to látky skupiny C07AG*. Do této skupiny byly zařazeny i ATC skupiny C07EA* a některé účinné látky ze skupiny C07FX*, které zahrnují kombinace jiných léčivých látek s neselektivními beta-blokátory. Do analýz nebyly zařazeny účinné látky s lokálním působením (ATC kódy ze skupiny S01ED*).

Skupiny C2) Verapamil a diltiazem

Dle předchozích evidencí byly do analýzy zařazeny i ATC kódy charakterizující verapamil a diltiazem a jejich kombinace (C05AE*, C08DA* a C08DB*).

Skupina D) Systémová vazodilatancia

Skupina D1) Prostaglandiny

Do skupiny prostaglandinů byly zařazeny všechny účinné látky s ATC kódy skupin A02BB*, C01EA* a G02AD*. Léčiva z ATC skupiny S01EE* (lokální oční přípravky) nebyla zahrnuta. Dále jsou obsaženy vybrané účinné látky ze skupin A06AX*, B01AC* a G04BE* (viz. příloha č.2).

Skupina D2) Alfa1-sympatolytika

V této skupině jsou obsaženy léčivé látky z ATC skupiny C02CA* a některé ATC kódy ze skupiny G04CA*. Je zde také zástupce z ATC skupiny G04BE*, jehož mechanismus účinku odpovídá ostatním účinným látkám z této skupiny. Ostatní léčivé látky ATC skupiny G04BE* jsou zařazeny ve skupině D3) inhibitory PDE5.

Účinné látky z ATC skupin C07AG* a C07FX* (smíšené blokátory) byly analyzovány v rámci skupiny C1) neselektivní beta-blokátory.

Skupina D3) Inhibitory PDE5

Tato skupina se skládá z ATC kódů léčiv skupiny G04BE*. V této skupině jsou ovšem obsaženy i ATC kódy účinných látek s jiným mechanismem účinku, a sice apomorfin, yohimbin a papaverin. Apomorfin je agonistou dopaminových receptorů, yohimbin je selektivní antagonista alfa2 adrenergních receptorů a papaverin je nespecifickým inhibitorem PDE5. V celé této skupině je nespecifických nebo neselektivních inhibitorů fosfodiesterázy uvedeno více a z důvodu určitého vlivu na PDE5 a jejich vazodilatačních účinků jsou zde také zařazeny. Do této skupiny byly přidány i účinné látky ATC skupin C03BD*, C04AD*, celé skupiny R03DA* a R03DB* nebo ATC kódy pro cilostazol, pentoxifylin a vinpocetin. Vynechány nebyly ani ATC kódy kofeinu ze skupin N06BC* a V04CG*.

Skupina D4) Léčiva ovlivňující endothelin

V této skupině se nacházejí léčivé látky s ATC kódy C02KX*, jenž jsou s výjimkou riociguatu a sotaterceptu antagonisty endothelinových receptorů. Riociguat je stimulátorem solubilní guanylátcyklázy a sotatercept je inhibitorem signalizace aktivinu.

Skupina D5) Nifedipin

Do této skupiny byly zahrnuty ATC kódy obsahující nifedipin, a to ATC kódy ze skupin C07FB* a C08CA*.

Skupina D6) Nitráty

Do této skupiny byly vybrány ATC kódy nitrátů, ale i účinných látek s podobným mechanismem účinku. Je zde např. uveden i ATC kód pro molsidomin.

Skupina D7) Jiná přímá vazodilatancia

Zde jsou uvedena léčiva ATC skupin C02DB* a C02DG*, tedy hydrazinoftalazinové a guanidinové deriváty, které působí jako přímá vazodilatancia.

Skupina D8) Nebivolol

Zde jsou zařazeny ATC kódy obsahující nebivolol, který je selektivním beta-blokátorem, ale navozuje vazodilataci stimulací uvolňování oxidu dusnatého z endotelu.

Skupina D9) Guanidinové deriváty

Guanidinové deriváty, které nevykazují přímou vazodilataci, byly zařazeny do této skupiny (ATC kódy C02CC*).

Všechny tabulky se všemi uvedenými ATC kódy, které byly využity k analýzám preskripce léčiv s negativním vlivem na hemodynamiku ledvin, jsou uvedeny v přílohách diplomové práce (č.1 a č.2).

3.3.2 Výsledky

Do výzkumného projektu START/MED/093 bylo zařazeno celkem 876 pacientů. Tito pacienti byli vyšetřováni v léčebnách pro dlouhodobě nemocné ve čtyřech evropských zemích, a to konkrétně v Česku, na Slovensku, v Chorvatsku a v Bulharsku. Z Česka a Slovenska bylo zařazeno 225 pacientů, z Chorvatska 226 pacientů a z Bulharska 200 pacientů.

3.3.2.1 Sociodemografické charakteristiky pacientů

V tabulce č.3 jsou zaznamenány základní sociodemografické údaje pacientů zařazených do projektu START/MED/093. Věkový průměr pacientů byl nejvyšší u pacientů z Chorvatska, a to 82,5 let ± 6,2 SD, naopak nejnižší (76,6 let ± 7,8 SD) u pacientů z Bulharska. Průměrný věk pacientů z Česka byl 80,1 ± 7,9 SD. Dále je v této tabulce znázorněno rozdělení pacientů dle věkových kategorií. V celkovém souboru se jednalo o 24,5 % nemocných v kategorii 65–74 let, 43,0 % v kategorii 75–84 let, 30,3 % v kategorii 65–74 let a 2,2 % pacientů ve věku 95 a více let. S výjimkou pacientů z Bulharska bylo nejvíce pacientů ve věkové kategorii 75–84 let. Nejvíce pacientů z Bulharska bylo v nejmladší věkové kategorii 65–74 let. Nejmenší zastoupení pacientů bylo ve všech zahrnutých zemích v kategorii 95 a více let. Tabulka č.3 rovněž ukazuje zastoupení pohlaví mezi sledovanými pacienty. Podstatnou část celkového vyšetřovaného souboru tvořily ženy, a to 71,2 %. Ve většině zemí bylo zastoupení žen vyšší než 70 % kromě Česka (66,7 %). Nejvíce žen se nacházelo v souboru z Chorvatska (76,5 %), nejméně v souboru z Bulharska (71,0 %).

Tabulka č.3 Základní sociodemografické charakteristiky pacientů

	Celkem n=876	**Česko n=225**	**Slovensko n=225**	**Chorvatsko n=226**	**Bulharsko n=200**	**p-hodnota**
Věk (roky)						
věk průměr (SD)	80,4 (6,8)	80,1 (7,9)	81,9 (7,8)	82,5 (6,2)	76,6 (7,8)	<0,001
Věkové rozložení (n %)						
65–74 let	215 (24,5 %)	57 (25,3 %)	41 (18,2 %)	23 (10,2 %)	94 (47,0 %)	<0,001
75–84 let	377 (43,0 %)	103 (45,8 %)	93 (41,3 %)	112 (49,6 %)	69 (34,5 %)	<0,001
85-94 let	265 (30,3 %)	60 (26,7 %)	83 (36,9 %)	87 (38,5 %)	35 (17,5 %)	<0,001
95+ let	19 (2,2 %)	5 (2,2 %)	8 (3,6 %)	4 (1,8 %)	2 (1,0 %)	<0,001

Pohlaví						
Ženy	624 (71,2 %)	150 (66,7 %)	159 (70,7 %)	173 (76,5 %)	142 (71,0 %)	0,142
Muži	252 (28,8 %)	75 (33,3 %)	66 (29,3 %)	53 (23,5 %)	58 (29,0 %)	0,142

Legenda: SD – směrodatná odchylka

3.3.2.2 Základní klinické charakteristiky pacientů

V tabulce č.4 jsou znázorněny počty diagnóz a užívaných léčiv u pacientů, kteří byli hodnoceni v projektu START/MED/093. Z celkového počtu pouze u 2,1 % pacientů nebyla stanovena žádná diagnóza. Nejvíce těchto pacientů bylo dokumentováno v Bulharsku, kde až 6,1 % pacientů nemělo v osobní anamnéze zaznamenáno žádné onemocnění. Naopak všichni pacienti z Česka měli diagnostikové některé z chronických onemocnění. Polymorbidita byla i vzhledem k věkovému zastoupení pacientů velmi častá. 6 a více diagnóz bylo stanoveno u 45,8 % v celkovém souboru, přičemž nejvyšší počet těchto nemocných byl zaznamenán v Česku (70,7 %). Pacientů se 4–5 diagnózami (22,7 %) a pacientů s 1–3 diagnózami (29,4 %) bylo popsáno méně. I na Slovensku a v Chorvatsku bylo největší množství pacientů s 6 a více diagnózami, a to 42,3 % a 52,1 %. Podstatně odlišné bylo zastoupení těchto nemocných v Bulharsku (14,6 %), přičemž nejpočetnější zastoupení v této zemi (64,6 %) měli pacienti s 1–3 diagnózami. Toto zásadně nemusí znamenat lepší zdraví seniorské populace, ale také např. poddiagnostikování některých problémů nebo nedostatečné vedení záznamů ve zdravotní dokumentaci pacientů v LDNs v Bulharsku. Vzhledem k tomu, že obtížnost sběru dat byla neproblematičtější v Bulharsku, předpokládáme spíše poddiagnostikování nebo nedostatečný záznam zdravotních problémů.

Další části tabulky č.4 uvádějí počty užívaných léčiv u seniorů v hodnoceném souboru. 43,3 % pacientů užívalo 5–9 léků, 5 a více léků (polyfarmakoterapii) užívalo 73,5 % pacientů a 10 a více léků (hyperpolyfarmakoterapii) 29,9 % nemocných v celkovém souboru. Polyfarmakoterapii (5+ léků) užívali nejčastěji senioři v Česku (94,2 %), nejméně často senioři v Bulharsku (31,5 %). Hyperpolyfarmakoterapie (užití 10+ léků) byla také nejčastější v Česku (55,6 %) a nejméně častá v Bulharsku (3,0 %).

V Česku užívalo nejnižší procento nemocných méně jak 5 léků (5,8 %). Na Slovensku a v Chorvatsku užívali senioři v LDNs nejčastěji 5–9 léků (54,7 % a 49,6 %) a nejméně často 5 a méně léků (12,9 % a 24,8 %). U pacientů z Bulharska byla situace zcela odlišná, jelikož nejvíce z těchto seniorů užívalo méně jak 5 léků (68,5 %) a nejméně 10 a více léků (3,0 %).

Tabulka č.4 Základní klinické charakteristiky pacientů– počet diagnóz a užívaných léčiv

	Celkem n=876	**Česko n=225**	**Slovensko n=225**	**Chorvatsko n=226**	**Bulharsko n=200**	**p-hodnota**
Počet diagnóz, multimorbidita						
0 diagnóz	18 (2,1 %)	0 (0,0 %)	5 (2,3 %)	1 (0,5 %)	12 (6,1 %)	<0,001
1-3 diagnóz	253 (29,4 %)	21 (9,3 %)	58 (26,1 %)	46 (21,2 %)	128 (64,6 %)	<0,001
4-5 diagnóz	196 (22,7 %)	45 (20,0 %)	65 (29,3 %)	57 (26,3 %)	29 (14,6 %)	<0,001
4+ diagnóz	591 (68,6 %)	204 (90,7 %)	159 (71,6 %)	170 (78,3 %)	58 (29,3 %)	<0,001
6+ diagnózy	395 (45,8 %)	159 (70,7 %)	94 (42,3 %)	113 (52,1 %)	29 (14,6 %)	<0,001
Užití léků, polyfarmakoterapie						
<5 léků	235 (26,8 %)	13 (5,8 %)	29 (12,9 %)	56 (24,8 %)	137 (68,5 %)	<0,001
5-9 léků	379 (43,3 %)	87 (38,7 %)	123 (54,7 %)	112 (49,6 %)	57 (28,5 %)	<0,001
5+ léků (polyfarma-koterapie)	641 (73,2 %)	212 (94,2 %)	196 (87,1 %)	170 (75,2 %)	63 (31,5 %)	<0,001
10+ léků (hyperfarmakotera-pie)	262 (29,9 %)	125 (55,6 %)	73 (32,4 %)	58 (25,7 %)	6 (3,0 %)	<0,001

3.3.2.2.1. Prevalence výskytu vybraných klinických diagnóz ve sledovaném souboru

Z onemocnění, která souvisí se zvýšeným kardiovaskulárním (KVS) rizikem, ale i se zvýšeným rizikem rozvojem renálního selhání, byla z dostupných údajů vybrána základní onemocnění uvedená v tabulce č.5. Hypertenze byla nejčastěji zastoupenou kardiovaskulární chorobou a trpělo jí až 77,5 % pacientů ze sledovaného souboru.

Nejvíce postihovala pacienty z Chorvatska (81,9 %) a nejméně z Bulharska (72,5 %). 78,2 % pacientů z Česka trpělo hypertenzí. Dyslipidemie byla popsána u 26,8 % pacientů v celkovém souboru, a to s nejvyšší prevalencí v Česku (36,9 %) a Chorvatsku (36,3 %) a nejnižší prevalencí v Bulharsku (7,5 %).

Ischemickou chorobou srdeční trpělo 27,5 % pacientů z celého souboru. Ze všech zemí bylo nejvíce těchto pacientů na Slovensku (37,8 %) a dále v Bulharsku (25,5 %), které některými jinými daty za ostatními zeměmi spíše zaostávalo. V Chorvatsku bylo pacientů s ischemickou chorobou srdeční nejméně (18,6 %) a v Česku 28,0 %. Pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin bylo v celkovém souboru nalezeno 5,5 % a to nejvíce v Česku (13,3 %) a nejméně v Bulharsku (1,5 %). Diabetiků I. typu bylo ve studii dokumentováno malé procento (1,5 %), přičemž nejvíce pacientů bylo popsáno v Bulharsku (3,5 %), v Česku 0,9 % a na Slovensku nebyl ve vyšetřovaném souboru žádný diabetik 1. typu. Diabetiků 2. typu bylo v celkovém souboru 26,1 %, a to nejvíce v Česku (35,6 %) a nejméně v Bulharsku (16,5 %). Srdečním selháním trpělo 14,6 % pacientů celkem, v Česku se jednalo o 20,9 % nemocných a 7,5 % (nejméně) bylo identifikováno v Chorvatsku.

Tabulka č.5 Prevalence výskytu základních diagnóz ve sledovaném souboru (potenciálně rizikových i pro rozvoj renálního selhávání)

	Celkem n=876	**Česko n=225**	**Slovensko n=225**	**Chorvatsko n=226**	**Bulharsko n=200**	**p-hodnota**
Přítomnost rizikových onemocněních souvisejících s renálním onemocněním						
Hypertenze	679 (77,5 %)	176 (78,2 %)	173 (76,9 %)	185 (81,9 %)	145 (72,5 %)	0,142
Dyslipidemie	235 (26,8 %)	83 (36,9 %)	55 (24,4 %)	82 (36,3 %)	15 (7,5 %)	<0,001
Ischemická choroba srdeční	241 (27,5 %)	63 (28,0 %)	85 (37,8 %)	42 (18,6 %)	51 (25,5 %)	<0,001
Ischemická choroba dol. končetin	48 (5,5 %)	30 (13,3 %)	7 (3,1 %)	8 (3,5 %)	3 (1,5 %)	<0,001
Srdeční selhání	128 (14,6 %)	47 (20,9 %)	26 (11,6 %)	17 (7,5 %)	38 (19,0 %)	<0,001
Diabetes mellitus 1. typu	13 (1,5 %)	2 (0,9 %)	0 (0,0 %)	4 (1,8 %)	7 (3,5 %)	0,017

Diabetes mellitus 2. typu	229 (26,1 %)	80 (35,6 %)	58 (25,8 %)	58 (25,7 %)	33 (16,5 %)	<0,001

U pacientů v této studii byla posuzována i přítomnost jaterního nebo renálního selhávání (viz tabulka č.6) s ohledem na hlavní téma teoretické části práce, tj. hepatorenální syndrom. Nejčastěji se ve sledovaném souboru vyskytovalo chronické renální selhání, které postihovalo 10,4 % pacientů. V Česku se jednalo o 19,1 % (nejvyšší prevalence ze sledovaných zemí). Jaterním selháváním trpělo 4,8 % pacientů, s nejvyšší prevalencí v Česku (11,6 %). Dle předpokladu málo pacientů trpělo nefrotickým syndromem (0,6 %), nejvyšší procento však v Chorvatsku (1,3 %). Nejméně pacientů s diagnostikovaným jaterním nebo renálním selháváním bylo popsáno v Bulharsku. Současně jaterním i renálním selháním trpělo 1,1 % pacientů (nejvyšší procento 3,1 % z Česka). V Bulharsku nebyl diagnostikován ani jeden pacient s kombinovaným selháváním jater a ledvin. Velká většina nemocných však selháváním těchto orgánů netrpěla nebo jejich zdravotní stav v této oblasti byl poddiagnostikován (86,0 % pacientů v celém souboru, v Bulharsku až 97,5 %).

Tabulka č.6 Prevalence výskytu renálního, hepatálního a kombinovaného selhávání jater a ledvin ve sledovaném souboru

	Celkový počet n=876	**Česko n=225**	**Slovensko n=225**	**Chorvatsko n=226**	**Bulharsko n=200**	**p-hodnota**
Přítomnost onemocnění jater a ledvin						
žádné orgánové selhávání	753 (86,0 %)	163 (72,4 %)	189 (84,0 %)	206 (91,2 %)	195 (97,5 %)	<0,001
jaterní selhávání	42 (4,8 %)	26 (11,6 %)	10 (4,4 %)	5 (2,2 %)	1 (0,5 %)	<0,001
chronické renální selhání	91 (10,4 %)	43 (19,1 %)	27 (12,0 %)	17 (7,5 %)	4 (2,0 %)	<0,001
nefrotický syndrom	5 (0,6 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	3 (1,3 %)	0 (0,0 %)	0,413
hepato–renální selhání	10 (1,1 %)	7 (3,1 %)	1 (0,4 %)	2 (0,9 %)	0 (0,0 %)	<0,001

Stádia renálního selhání byla analyzována podle údajů dostupných v datech (údaje označující stádia selhání stupně 1–5 zaznamenané výzkumníky z lékařské dokumentace). Ve všech zemích s výjimkou Bulharska bylo chybějících hodnot v této oblasti více jak 10,0 %. Z tohoto důvodu jsou tato data uvedena pouze pro informaci a nemají zásadní výpovědní hodnotu.

Tabulka č.7 Prevalence pacientů dle stádií chronického renálního selhání ve sledovaném souboru

Stádia CKD	Celkem n=91	Česko n=43	Slovensko n=27	Chorvatsko n=17	Bulharsko n=4
Stádium 1	10 (11,0 %)	2 (4,7 %)	7 (25,9 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)
Stádium 2	17 (18,7 %)	3 (7,0 %)	11 (40,7 %)	2 (11,8 %)	1 (25,0 %)
Stádium 3	12 (13,2 %)	7 (16,3 %)	3 (11,1 %)	1 (5,9 %)	1 (25,0 %)
Stádium 4	8 (8,8 %)	5 (11,6 %)	0 (0,0 %)	2 (11,8 %)	1 (25,0 %)
Stádium 5	2 (2,2 %)	1 (2,3 %)	0 (0,0 %)	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)
chybějící data	**42 (43,2 %)**	**25 (58,1 %)**	**6 (22,2 %)**	**11 (64,7 %)**	0 (0,0 %)

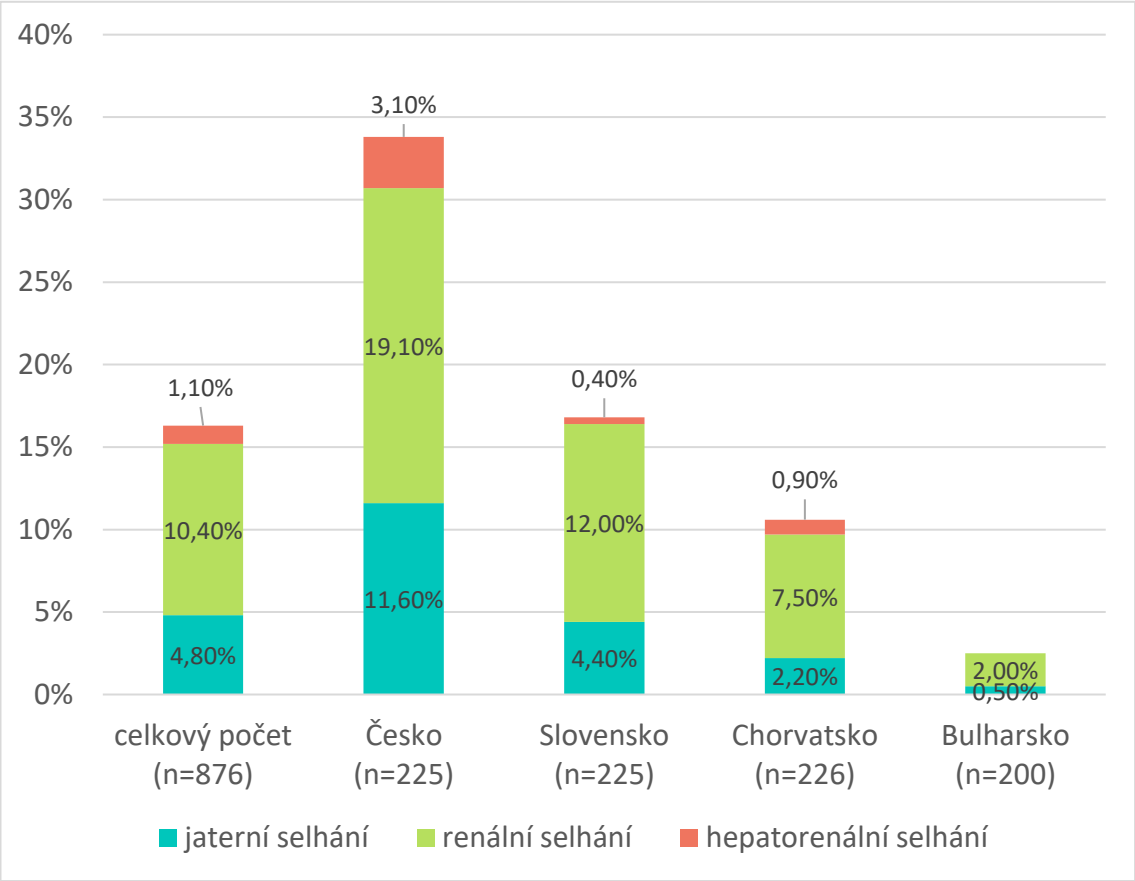
Legenda: stádium 1 – poškození ledvin s normální nebo vyšší GF (>90 ml/min), stádium 2 – poškození ledvin s mírným snížením GF (60–89 ml/min), stádium 3 – mírné snížení GF (30–59 ml/min), stádium 4 – těžké snížení GF (15–29 ml/min), stádium 5 – selhání ledvin (GF <15ml/min nebo dialýza)

K určení stádií jaterního selhání chybělo podstatné množství dat, z tohoto důvodu není ani tabulka se stádii jaterního selhání uváděna. Pro úplnost uvádíme i počty dialýzovaných pacientů dle záznamů v datech. Z celkového počtu se jednalo pouze o 0,6 % (n=5) pacientů (3 pacienti v Česku (1,3 %) a 2 pacienti v Chorvatsku (0,9 %).

Tabulka č.8 Zdravotní výkony – počty dialyzovaných pacientů

celkový počet n=876	**celkový počet n=876**	**Česko n=225**	**Slovensko n=225**	**Chorvatsko n=226**	**Bulharsko n=200**
dialýza ANO	5 (0,6 %)	3 (1,3 %)	0 (0,0 %)	2 (0,9 %)	0 (0,0 %)
dialýza NE	871 (99,4 %)	222 (98,7 %)	225 (100,0 %)	224 (99,1 %)	200 (100,0 %)

Graf č.1 Prevalence výskyt selhávání jater a/nebo ledvin ve sledovaném souboru



3.3.2.2.2. Prevalence užití lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin

3.3.2.2.2.1. Prevalence užití léčiv/lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin v celém souboru

V tabulce č.9 jsou zobrazeny počty pacientů užívající jeden, dva nebo tři a více léků/lékových skupin negativně ovlivňující hemodynamiku ledvin. Pacientů, kteří neužívali ani jedno z rizikových léčiv bylo v celém souboru nalezeno 13,8 %. Nejvíce pacientů užívalo léčiva spadající do dvou v metodice definovaných lékových skupin (viz strany 50–54 metodické části práce), a to 34,0 % pacientů z celkového souboru, v Česku se jednalo o 38,7 % seniorů. Také na Slovensku a v Chorvatsku užívalo nejvíce pacientů léčiva právě ze dvou skupin rizikových léčiv – na Slovensku se jednalo o 36,4 % pacientů, v Chorvatsku o 35,8 %. V případě pacientů z Bulharska bylo nejvíce těch, kteří užívali jedno rizikové léčivo a to 41,5 % pacientů a zároveň nejvíce pacientů v této zemi

neužívalo žádné rizikové léčivo (24,5 %). To dokládá známou skutečnost, že polyfarmakoterapie souvisí s vyšší prevalencí lékových problémů. Užití 3 a více rizikových léčiv se ve většině zemí pohybovalo kolem 20,0 %. Výjimku tvořily pacienti z Bulharska, kde byla tato prevalence nižší, a to 10,0 %. Jako lékové skupiny zde byly analyzovány skupiny A1-D9 definované v Metodice práce**.**

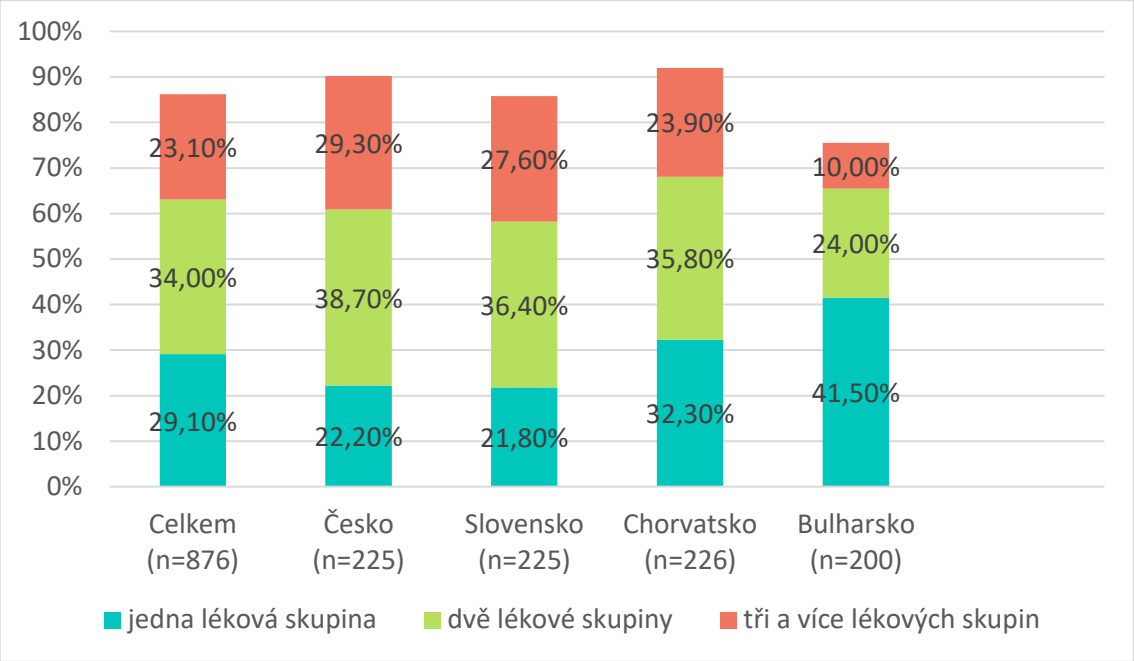
Tabulka č.9 Prevalence užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin v celkovém souboru

Celý soubor					
počet užívaných rizikových léčiv	**Celkem (n=876)**	**Česko (n=225)**	**Slovensko (n=225)**	**Chorvatsko (n=226)**	**Bulharsko (n=200)**
jedna léková skupina	29,1%	22,2%	21,8%	32,3%	41,5%
dvě lékové skupiny	34,0%	38,7%	36,4%	35,8%	24,0%
tři a více lékových skupin	23,1%	29,3%	27,6%	23,9%	10,0%
žádný lék	13,8%	9,8%	14,2%	8,0%	24,5%
	Total	**CZ**	**SL**	**HR**	**BG**
jedna léková skupiny	255	50	49	73	83
dvě lékové skupiny	298	87	82	81	48
tři a více lékových skupin	202	66	62	54	20
žádný lék	121	22	32	18	49

Legenda: CZ – Česko (z angl. „Czechia“), SL – Slovensko, HR – Chorvatsko (z chor. „Hrvatska“), BG – Bulharsko (z angl. „Bulgaria“)

Graf č.2 uvádí relativní počty užití léčiv rizikových pro hemodynamiku ledvin v celém souboru, analogicky k tabulce č.9.

Graf č.2 Relativní četnosti užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin v celkovém souboru



3.3.2.2.2.2. Prevalence užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin u pacientů s renálním selháváním

Tabulka č.10 ukazuje absolutní a relativní počty užití rizikových léčiv u nemocných v souboru START/MED/093, u kterých bylo diagnostikováno renální selhání. Těchto pacientů bylo celkem 91, v Bulharsku se jednalo pouze o 4 pacienty. Jelikož denominátory v různých zemích byly rozdílné, výpovědní hodnoty výstupů v jednotlivých zemích nejsou srovnatelné.

Nejvíce pacientů s renálním selháním užívalo dvě léčiva z lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin (39,6 % pacientů). V Česku shodné obdobné procento pacientů užívalo také 3 riziková léčiva (34,9 % pacientů). Pacienti ze Slovenska s renálním selháním také nejčastěji užívali dvě riziková léčiva (44,4 %) a o žádném z nich nemůžeme říct, že by neužíval léčivo mající negativní vliv na

hemodynamiku ledvin. Pacientů z Chorvatska se selhávajícími ledvinami bylo pouze 17. Těch, kteří užívali dvě nebo tři riziková léčiva byl shodný počet (47,1 %, 8 pacientů). Pouze jeden chorvatský pacient užíval jen jedno rizikové léčivo (5,9 %). Také mezi chorvatskými pacienty nebyl ani jeden pacient s ledvinným selháním, který by neužíval ani jedno léčivo mající negativní vliv na renální hemodynamiku. Jak již bylo zmíněno, výsledky pacientů z Bulharska nejsou příliš významné, jelikož se jednalo o příliš malé počty pacientů.

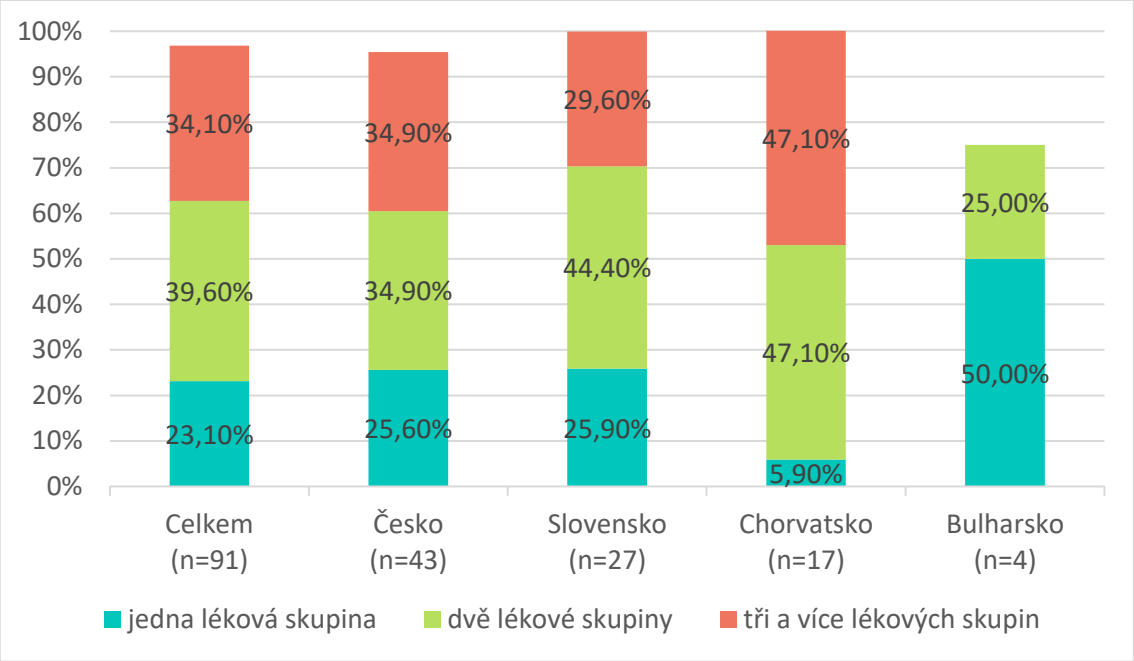
Tabulka č.10 Prevalence užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin u pacientů s renálním selháním

Pacienti s renálním selháním					
počet užívaných rizikových léčiv	**Celkem (n=91)**	**Česko (n=43)**	**Slovensko (n=27)**	**Chorvatsko (n=17)**	**Bulharsko (n=4)**
jedna léková skupina	23,1%	25,6%	25,9%	5,9%	50,0%
dvě lékové skupiny	39,6%	34,9%	44,4%	47,1%	25,0%
tři a více lékových skupin	34,1%	34,9%	29,6%	47,1%	0,0%
žádný lék	3,3%	4,7%	0,0%	0,0%	25,0%
	Total	**CZ**	**SL**	**HR**	**BG**
jedna léková skupiny	21	11	7	1	2
dvě lékové skupiny	36	15	12	8	1
tři a více lékových skupin	31	15	8	8	0
žádný lék	3	2	0	0	1
	91	43	27	17	4

Legenda: CZ – Česko (z angl. „Czechia“), SL – Slovensko, HR – Chorvatsko (z chor. „Hrvatska“), BG – Bulharsko (z angl. „Bulgaria“)

Graf č.3 graficky znázorňuje relativní četnosti z tabulky č.10.

Graf č.3 Relativní četnost užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin u pacientů s renálním selháváním



3.3.2.2.2.3. Prevalence užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin u pacientů s hepatorenálním selháním

V tabulce č.11 jsou znázorněné absolutní a relativní počty pacientů dle počtu užitých léků negativně ovlivňujících renální hemodynamiku, a to pouze u nemocných, u nichž bylo diagnostikováno jak renálním, tak hepatální selhání (výsledky jsou prezentovány obdobně jako v tabulkách č.9 a č.10). Pacientů s hepatorenálním selháním bylo z celého souboru identifikováno pouze 10 a z toho nadpoloviční většinu tvořili pacienti z Česka (n=7). Z důvodu malých počtů jsou opět výpovědní hodnoty zjištěných údajů nízké.

V Bulharsku nebyl nalezen ani jeden pacient s kombinovaným renálním a hepatálním selháním a užívání rizikových lékových skupin mezi bulharskými pacienty proto nebylo hodnoceno. Na Slovensku byl identifikován pouze jeden pacient s hepatorenálním selháním a ten užíval dvě léčiva negativně ovlivňující hemodynamiku ledvin. V Chorvatsku se jednalo o dva pacienty s hepatorenálním selháním, z nichž jeden užíval jedno rizikové léčivo a druhý užíval dvě riziková léčiva. V českém souboru nejvíce

pacientů užívalo dvě rizikové lékové skupiny (57,1 %). V souboru nebyl popsán žádný pacient, který by neužíval žádné rizikové léčivo.

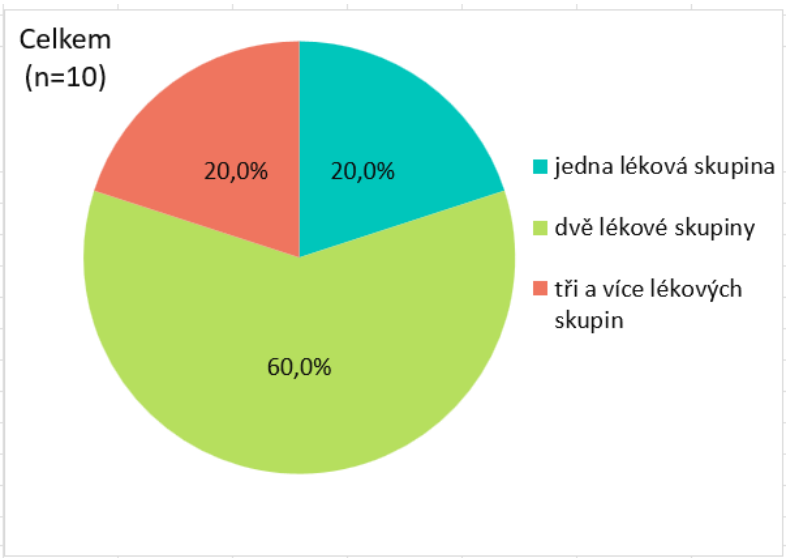
Tabulka č.11 Prevalence užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin u pacientů s hepatorenálním selháním

Pacienti s hepatorenálním selháním					
počet užívaných rizikových léčiv	**Celkem (n=10)**	**Česko (n=7)**	**Slovensko (n=1)**	**Chorvatsko (n=2)**	**Bulharsko (n=0)**
jedna léková skupina	20,0%	14,3%	0,0%	50,0%	0,0%
dvě lékové skupiny	60,0%	57,1%	100,0%	50,0%	0,0%
tři a více lékových skupin	20,0%	28,6%	0,0%	0,0%	0,0%
žádný lék	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Total	**CZ**	**SL**	**HR**	**BG**
jedna léková skupina	2	1	0	1	0
dvě lékové skupiny	6	4	1	1	0
tři a více lékových skupin	2	2	0	0	0
žádný lék	0	0	0	0	0
	10	7	1	2	0

Legenda: CZ – Česko (z angl. „Czechia“), SL – Slovensko, HR – Chorvatsko (z chor. „Hrvatska“), BG – Bulharsko (z angl. „Bulgaria“)

Z důvodu malého zastoupení pacientů s hepatorenálním selháním v jednotlivých zemích byl graf č.4 proveden odlišně od grafů předchozích. Ukazuje procentuální zastoupení uživatelů konkrétních počtů užití rizikových lékových skupin v celém souboru pacientů s hepatorenálním selháním, tedy mezi 10 pacienty. Nejvíce pacientů s hepatorenálním selháním užívalo dvě riziková léčiva a pacientů, kteří užívali jedno nebo tři a více těchto léčiv, bylo v obou případech 20,0 %.

Graf č.4 Relativní četnost užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin u pacientů s hepatorenálním selháním



3.3.2.2.2.4. Užití konkrétních rizikových lékových skupin ovlivňujících hemodynamiku ledvin v celkovém souboru a u pacientů s renálním selháním

Tabulka č.12 uvádí absolutní a relativní počty týkající se užití jednotlivých lékových skupin negativně působících na hemodynamiku ledvin. Nejvíce mezi všemi hodnocenými pacienty byla pacienty užívána NSAIDs (léková skupina B1, u 43,4 % pacientů) a poté diuretika (skupina A1, 35,3 %). Velké procento pacientů ve sledovaném souboru užívalo také ACEi, a to 26,7 %. Nad hranici prevalence užití 10,0 % se pohybovali také uživatelé sartanů (skupina B3, 12,7 %) a PDE5i (skupina D3, 10,7 %). Nad hranicí 5,0 % byli uživatelé alfa1-sympatylytik (skupina D2), nitrátů (skupina D6) a uživatelé samotného nebivololu (D8). Méně pacientů užívalo ostatní lékové skupiny: gliflozíny, laktulózu, neselektivní beta-blokátory, verapamil nebo diltiazem. Pouze v řádech jednotek se pohybovaly počty pacientů užívající léčiva ovlivňující endothelin, nifedipin, kombinace diuretik a nebivololu (A1 + D8), sakubitril–valsartan a kombinace ACEi a verapamilu nebo diltiazemu (B2 + C2). V celém souboru nebyl žádný pacient, který by užíval inhibitory reninu, prostaglandiny, léčiva námi řazená do skupiny jiných přímých vazodilatancií ze skupin hydrazinoftalazinových a guanidinových derivátů.

Z kombinací léčiv spadajících do námi analyzovaných lékových skupin byly nejčastěji užívány kombinace diuretik s ACEi (A1+B2) (11, 2 %, 98 pacientů) a diuretik a a sartanů (A1 + B3) (5,8 %, 51 pacientů).

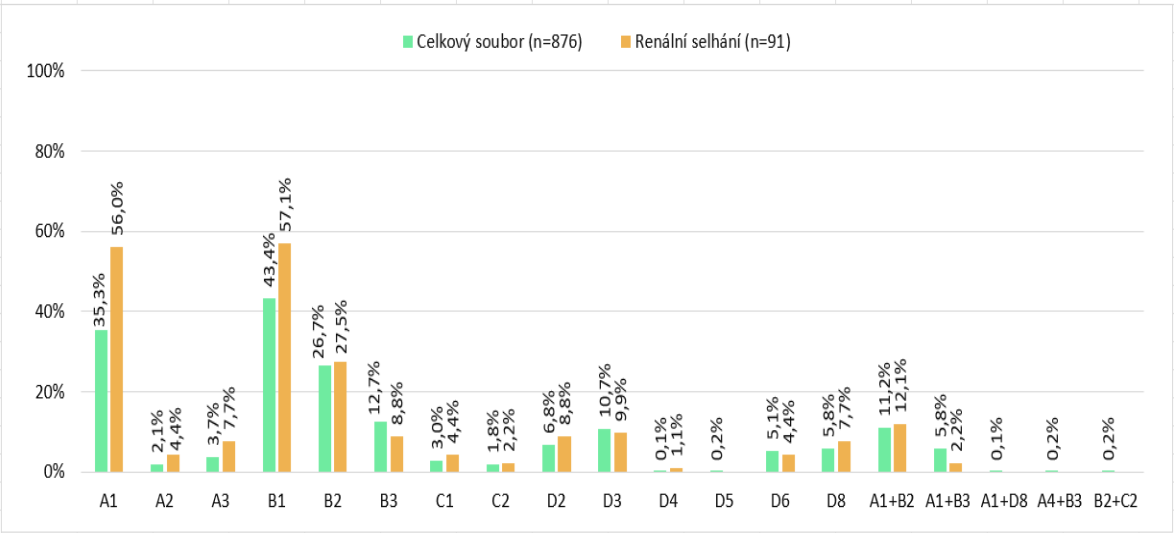
Co se týče užití sledovaných rizikových léčiv u pacientů s diagnostikovaným renálním selháním, je z tabulky č.12 patrné, že procentuální zastoupení pacientů užívajících jednotlivé rizikové lékové skupiny bylo v tomto souboru podobné výsledkům v celém souboru. Uživatelé dvou nejpočetněji zastoupených rizikových lékových skupin v celkovém souboru byli nejvíce zastoupeni i mezi pacienty s renálním selháním, avšak v tomto případě byl procentuální podíl uživatelů daných léčiv ještě vyšší. NSAIDs (skupinu B1) užívalo 57,1 % pacientů (n= 52) a diuretika 56,0 % (n=51). Nad hranici 10,0 % se pohybovaly také počty uživatelů ACEi (skupina B2, 27,5 %, 25 pacientů) a 9,9 % dosáhli uživatelé PDE5i (n= 9). Více jak 5,0 % pacientů s renálním selháním užívalo laktulózu (A3) (n= 7 pacientů), sartany (B3, 8 pacientů), alfa1-sympatolytika (D2, 8 pacientů) a nebivolol (D8, 7 pacientů). Z kombinací rizikových léčiv byly u pacientů se selhávajícími ledvinami nejčastěji užívány diuretika a ACEi (A1 + B2) a diuretika a sartany (A1 + B3). Naopak v řádu jednotek byli zastoupeni pacienti se selhávajícími ledvinami užívající gliflozíny (A2), neselektivní beta-blokátory (C1), verapamil nebo diltiazem (C2), léčiva ovlivňující endothelin (D4), nitráty (D6) a kombinace diuretik a sartanů (A1 + B3). Žádný pacient neužíval, stejně jako v souboru celkovém, inhibitory reninu (B4), prostaglandiny (D1), léčiva řazená do skupiny jiných přímých vazodilatancií, tedy hydrazinoftalazinové deriváty (D7) a guanidinové deriváty (D9). Žádný pacient neužíval nifedipin (D5) oproti celkovému souboru, kde byli potvrzeni 2 uživatelé nifedipinu.

Tabulka č.12 Užití jednotlivých lékových skupin rizikových pro hemodynamiku ledvin v celkovém souboru a u pacientů s renálním selháním

skupiny léčivých látek ovlivňující hemodynamiku ledvin	Celkový soubor (n=876)	Renální selhání (n=91)
diuretika	309 (35,3 %)	51 (56,0 %)
gliflozíny	18(2,1%)	4 (4,4 %)
laktulóza	32 (3,7 %)	7 (7,7 %)
NSAIDs	380 (43,4 %)	52 (57,1 %)
ACEi	234 (26,7 %)	25 (27,5 %)
sartany	111 (12,7 %)	8 (8,8 %)
neselektivní beta-blokátory	26 (3,0 %)	4 (4,4 %)
verapamli a diltiazem	16 (1,8 %)	2 (2,2 %)
alfa1-sympatolytika	60 (6,8 %)	8 (8,8 %)
inhibitory PDE5	94 (10,7 %)	9 (9,9 %)
léčiva ovlivňující endothelin	1 (0,1 %)	1 (1,1 %)
nifedipin	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)
nitráty	45 (5,1 %)	4 (4,4 %)
nebivolol	51 (5,8 %)	7 (7,7 %)
diuretika a ACEi	98 (11,2 %)	11 (12,1 %)
diuretika a sartany	51 (5,8 %)	2 (2,2 %)
diuretika a nebivolol	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
sakubitril a valsartan	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)
ACEi a verapamil/diltiazem	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)

Graf č.5 srovnává graficky užití nejčastějších rizikových lékových skupin v celém souboru a u pacientů s renálním selháváním. Pro velmi malé počty nebylo možné provádět podobnou srovnávající analýzu u pacientů s hepatorenálním selháním.

Graf č.5 Procentuální zastoupení užívání jednotlivých rizikových lékových skupin pro hemodynamiku ledvin mezi všemi pacienty a mezi pacienty s renálním selháním



Legenda: A1 – diuretika, A2 – gliflozíny, A3 – laktulóza, A4 – hypovolemizující léčiva, B1 – NSAIDs, B2 – ACEi, B3 – sartany, B4 – inhibitory reninu, C1 – neselektivní beta-blokátory, C2 – verapamil a diltiazem, D1 – prostaglandiny, D2 – alfa1-sympatolytika, D3 – inhibitory PDE5, D4 – léčiva ovlivňující endothelin, D5 – nifedipin, D6 – nitráty, D7 – jiná přímá vazodilatancia, D8 – nebivolol, D9 – guanidinové deriváty

V tabulce č.13 jsou uvedeny absolutní a relativní počty užití sledovaných lékových skupin v jednotlivých zemích. Nejčastěji byla předepisována léčiva skupiny B (ovlivňující renální cévy), dále hypovolemizující léčiva (skupina A) a na třetím místě se nacházela léčiva ze skupiny D (vazodilatancia). Co se týče zastoupení lékových skupin v jednotlivých zemích, v užití diuretik (skupina A1) dominovali pacienti z Chorvatska (41,2 %), gliflozíny (skupina A2) nebyly u pacientů v žádné ze zemí významně zastoupeny a laktulózu (skupinu A3) užívali spíše pacienti pouze z Česka (11,1 %). Ze skupiny B) byly nejčastěji předepisovány NSAIDs (B1,43,4 %), které byly užívány 63,1 % pacienty z Česka. Skupinu ACEi (B2) užívalo nejvíce pacientů ze Slovenska (32,4 %). Všechny tyto zmíněné lékové skupiny léčiv působící na renální arterie byly velmi často užívány, výjimku tvořily u chorvatských pacientů sartany (7,5 % uživatelů). Skupina rizikových léčiv ovlivňující srdeční činnost (skupina C) nebyla v žádné ze zemí významně zastoupená. V celkovém souboru celá skupina neselektivních-beta blokátorů dosáhla pouze 3,0 %. Ze skupiny D (systémových vazodilatancií) byly významně zastoupeny alfa1-sympatolytika (D2, 8,9 %) a PDE5i (D3, 22,2 %) u pacientů ze Slovenska a PDE5i (D3) byly ve srovnání s pacienty z Česka a Chorvatska významněji předepisovány v Bulharsku (14,5 %). Z kombinací

rizikových léčiv vedly jednoznačně již zmíněné kombinace diuretik s ACEi (A1 + B2) nebo se sartany (A1 + B3).

Tabulka č.13 Relativní a absolutní počty pacientů užívající jednotlivé rizikové lékové skupiny ve sledovaných zemích a v celkovém souboru

Celý soubor	Celkem	Česko	Slovensko	Chorvatsko	Bulharsko	p-hodnota
n	876	225	225	226	200	
diuretika	309 (35,3 %)	90 (40,0 %)	79 (35,1 %)	93 (41,2 %)	47 (23,5 %)	<0.001
gliflozíny	18 (2,1 %)	10 (4,4 %)	3 (1,3 %)	5 (2,2 %)	0 (0,0 %)	0,007
laktulóza	32 (3,7 %)	25 (11,1 %)	3 (1,3 %)	4 (1,8 %)	0 (0,0 %)	<0.001
NSAIDs	380 (43,4 %)	142 (63,1 %)	100 (44,4 %)	103 (45,6 %)	35 (17,5 %)	<0.001
ACEi	234 (26,7 %)	68 (30,2 %)	73 (32,4 %)	66 (29,2 %)	27 (13,5 %)	<0.001
sartany	111 (12,7 %)	35 (15,6 %)	31 (13,8 %)	17 (7,5 %)	28 (14,0 %)	0,053
neselektivní beta-blokátory	26 (3,0 %)	3 (1,3 %)	11 (4,9 %)	5 (2,2 %)	7 (3,5 %)	0,132
verapamil a diltiazem	16 (1,8 %)	4 (1,8 %)	6 (2,7 %)	4 (1,8 %)	2 (1,0 %)	0,677
alfa1-sympatolytika	60 (6,8 %)	17 (7,6 %)	20 (8,9 %)	16 (7,1 %)	7 (3,5 %)	0,159
inhibitory PDE5	94 (10,7 %)	12 (5,3 %)	50 (22,2 %)	3 (1,3 %)	29 (14,5 %)	<0.001
léčiva ovlivňující endothelin	1 (0,1 %)	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,742
nifedipin	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	1 (0,5 %)	0,603
nitráty	45 (5,1 %)	6 (2,7 %)	13 (5,8 %)	17 (7,5 %)	9 (4,5 %)	0,121
nebivolol	51 (5,8 %)	10 (4,4 %)	12 (5,3 %)	14 (6,2 %)	15 (7,5 %)	0,581
diuretika a ACEi	98 (11,2 %)	15 (6,7 %)	19 (8,4 %)	42 (18,6 %)	22 (11,0 %)	<0.001
diuretika a sartany	51 (5,8 %)	5 (2,2 %)	11 (4,9 %)	21 (9,3 %)	14 (7,0 %)	0,011
diuretika a nebivolol	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	0,228
sakubitril a valsartan	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	1 (0,5 %)	0,603
ACEi a verapamil/diltiazem	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,9 %)	0 (0,0 %)	0,250

Tabulka č.14 zobrazuje obdobné výstupy jako tabulka č. 13, ale pouze pro skupinu pacientů s diagnostikovaným renálním selháváním. Nejvíce u těchto pacientů byla užívána léčiva hypovolemizující (A) a léčiva ovlivňující arterie ledvin (B) a z nich především lékové skupiny diuretik (A1), NSAIDs (B1), ACEi (B2) a sartanů (B3). Stejně jako v tabulce č.13 bylo nejvýznamněji zastoupené užití laktulózy (A3) u pacientů z Česka (14,0 %) a v ostatních zemích je její užívání nulové nebo zastoupeno pouze jedním pacientem. Ze skupiny B) byly nejčastěji předepisovány NSAIDs (B1) (67,4 %) a sartany (B3) (16,3 %) u pacientů z Česka. ACEi u pacientů s renálním selháním byly nejčastěji užívány na Slovensku (33,3 %) a v Česku (20,9 %). Sartany nebyly v ostatních zemích užívány nebo pouze jedním pacientem z Chorvatska. V Bulharsku jsou počty opět malé vzhledem i k nízkému počtu pacientů diagnostikovaných s renálním selháním. Ze skupiny D (systémových vazodilatancií) se mezi pacienty se selhávajícími ledvinami objevily pouze PDE5i (D3), a to mezi pacienty ze Slovenska (22,2 %). Kombinací, která se vyskytla

ve významném zastoupení byla kombinace diuretika a ACEi (A1 + B2) a i v tomto případě mezi slovenskými pacienty s procentuálním zastoupením 22,2 %.

Tabulka č.14 Relativní a absolutní počty pacientů užívající jednotlivé rizikové lékové skupiny v soboru pacientů s renálním selháváním ve sledovaných zemích a v celkovém souboru

Renální selhání	Celkem	Česko	Slovensko	Chorvatsko	Bulharsko	p-hodnota
n	91	43	27	17	4	
diuretika	51 (56,0 %)	24 (55,8 %)	12 (44,4 %)	14 (82,4 %)	1 (25,0 %)	0,040
gliflozíny	4 (4,4 %)	3 (7,0 %)	0 (0,0 %)	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0,506
laktulóza	7 (7,7 %)	6 (14,0 %)	0 (0,0 %)	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0,186
NSAIDs	52 (57,1 %)	29 (67,4 %)	13 (48,1 %)	9 (52,9 %)	1 (25,0 %)	0,206
ACEi	25 (27,5 %)	9 (20,9 %)	9 (33,3 %)	6 (35,3 %)	1 (25,0 %)	0,536
sartany	8 (8,8 %)	7 (16,3 %)	0 (0,0 %)	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0,117
neselektivní beta-blokátory	4 (4,4 %)	0 (0,0 %)	4 (14,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,027
verapamil a diltiazem	2 (2,2 %)	1 (2,3 %)	0 (0,0 %)	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0,496
alfa1-sympatolytika	8 (8,8 %)	4 (9,3 %)	2 (7,4 %)	2 (11,8 %)	0 (0,0 %)	0,928
inhibitory PDE5	9 (9,9 %)	1 (2,3 %)	6 (22,2 %)	2 (11,8 %)	0 (0,0 %)	0,035
léčiva ovlivňující endothelin	1 (1,1 %)	1 (2,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,000
nitráty	4 (4,4 %)	1 (2,3 %)	1 (3,7 %)	2 (11,8 %)	0 (0,0 %)	0,427
nebivolol	7 (7,7 %)	3 (7,0 %)	2 (7,4 %)	1 (5,9 %)	1 (25,0 %)	0,519
diuretika a ACEi	11 (12,1 %)	2 (4,7 %)	6 (22,2 %)	3 (17,6 %)	0 (0,0 %)	0,104
diuretika a sartany	2 (2,2 %)	1 (2,3 %)	0 (0,0 %)	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0,496

3.3.2.2.2.5. Relativní a absolutní počty pacientů užívajících léčiva negativně ovlivňující hemodynamiku ledvin u pacientů s hepatorenálním selháním

Tabulka č.15 poukazuje na výsledky analýz užití rizikových léčiv u pacientů s hepatorenálním selháním. Každý řádek tabulky představuje jednoho pacienta, přičemž 2 pacienti užívali jedno rizikové léčivo, 6 pacientů užívalo dvě riziková léčiva a 2 pacienti užívali tři a více rizikových léčiv. Procentuální vyjádření jsou vysoká vzhledem k malému vzorku pacientů. Léčiva ze skupiny A (ze skupiny hypovolemizujících léčiv) byla u pacientů s hepatorenálním selháním zastoupená 9x, z toho 8x diuretika (A1) a 1x gliflozíny (A2). Léčiva ze skupiny B (léčiva působící na ledvinné arterie) byla též předepsána 9x, v 7 případech se jednalo o NSAIDs (skupina B1), 1x o ACEi (skupina B2) a 1x o sartan (skupina B3). Riziková léčiva ze skupiny C (léčiva ovlivňující srdeční činnost) nebyla používána a u léčiv ze skupiny D (systémová vazodilatancia) užíval pouze 1 pacient alfa1-sympatolytika (skupinu D2) a jeden pacient riociguat (léčivo ovlivňující endothelin, skupina D4). V tabulce jsou také zastoupeny dvě kombinace rizikových léčiv, a to

kombinace diuretika s ACEi (A1 + B2) užívaná jedním chorvatským pacientem a kombinace diuretika se sartanem (A1 + B3), kterou užíval jeden pacient z Česka. Z tabulky je také možné vypozorovat, že jeden pacient ze Slovenska užíval diuretikum a NSAID a jeden pacient z Chorvatska užíval kombinace diuretika a NSAID a zároveň diuretika a ACEi. Ostatní pacienti a uživatelé rizikových léčiv byli z Česka, jednalo se o uživatele léčiv: empagliflozin, acetylsalicylová kyselina, riociguat, furosemid, spirinolakton, ramipril, telmisartan, tamsulosin, diklofenak, metamizol a kombinaci valsartanu a diuretika.

Tabulka č.15 Relativní a absolutní počty rizikových léčiv a jejich kombinace u pacientů s hepatorenálním selháním v celkovém souboru a v jednotlivých zemích

riziková léčiva	Celkem	Česko	Slovensko	Chorvatsko	Bulharsko
n	10	7	1	2	0
furosemid	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
furosemid + acetylsalicylová kyselina	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
furosemid + acetylsalicylová kyselina + metamizol + ramipril	1 (10,0 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
furosemid + riociguat	1 (10,0 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
furosemid + spironolakton + empagliflozin + metamizol	1 (10,0 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
furosemid + telmisartan	1 (10,0 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
furosemid + tamsulosin	1 (10,0 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
diklofenak	1 (10,0 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
diklofenak + (perindopril, amlodipin a indapamid)	1 (10,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
metamizol + (valsartan a diuretika)	1 (10,0 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

4. DISKUZE

Pro tuto diplomovou práci byla využita data z projektu START/MED/093. V projektu byli zařazeni pacienti umístění v léčebnách pro dlouhodobě nemocné ze 4 evropských zemí, kterými byly Česko, Slovensko, Chorvatsko a Bulharsko. Tento výzkumný projekt, který se zabýval racionální farmakoterapií geriatrických pacientů, byl prvním zrealizovaným mezinárodním výzkumem tohoto typu v zapojených zemí. Jednou

ze součástí praktické části, která byla v této diplomové práci zpracována, bylo popsání sociodemografických a klinických charakteristik zúčastněných pacientů. Identifikovala také počty pacientů, kteří trpěli renálním nebo hepatorenálním selháním. Zaměřila se také především na hodnocení prevalence užívání léčiv s potenciálním rizikem negativního ovlivnění renální hemodynamiky. Prevalenci posuzovala jak v celkovém souboru pacientů, tak u pacientů se selhávajícími ledvinami nebo selhávajícími ledvinami a játry zároveň. Nedílnou součástí praktické části bylo vypracování systematické literární rešerše, v které byly sumarizovány doporučené postupy (guideliny), systematické přehledy a metaanalýzy, jež se zaobíraly problematikou HRS. V teoretické části práce sumarizovala dosavadní a současné poznatky o HRS, které vycházely především z výstupů systematické literární rešerše. Popsány byly definice a klasifikace HRS, patofyziologické procesy HRS, diagnostická kritéria a diferenciální diagnostika HRS, aktuální přístupy k léčbě a rizikové faktory predisponující HRS.

Do projektu START/MED/093 bylo zařazeno 876 geriatrických pacientů z LDNs v Česku (n=225), na Slovensku (n=225), v Chorvatsku (n=226) a v Bulharsku (n=200). Všichni pacienti byli starší než 65 let. Nejvíce pacientů bylo ve věku 75–84 let (43,0 %) a věkový průměr byl stanoven na 80,4 let (7,8 SD). Projektu se účastnilo 71,2 % žen.

V porovnání se studií EUROAGEISM Horizont 2020, která probíhala v 7 evropských zemích (v Česku, v Chorvatsku, v Bulharsku, v Srbsku, v Estonsku, v Španělsku a v Turecku), byl průměrný věk účastníků nižší, a to 73,2 let (6,8 SD). Z toho plynula i nejpočetněji zastoupená věková skupina, která byla v projektu EUROAGEISM Horizont 2020 65–74 let (63,1 %). Věková skupina 75–84 let byla v tomto projektu zastoupená 28,5 % pacientů. Žen v tomto projektu bylo 61,2 % a mužů 3,5 %. Projektu EUROAGEISM Horizont 2020 bylo součástí 2866 pacientů z různých prostředí napříč zeměmi. Studie byla složená z více výzkumných projektů, které se zaměřovaly na různé specifické charakteristiky. (30) Mezi seniory v LDNs jsou zpravidla vždy častěji zastoupeni pacienti vyšších věkových kategorií a vyšším procento představují ženy. Jedná se o složitější pacienty s vyšší prevalencí multimorbidity, polyfarmakoterapie a vyšším rizikem polékových reakcí.

Provádění multicentrické studie v LDNs je také významně náročnější, proto analyzovaná databáze projektu START/MED/093 představuje v jistém smyslu velmi cenný soubor pacientů.

Z námi hodnoceného projektu START/MED/093 se většina pacientů (45,8 %) léčila s 6 a více onemocněními. Pacientů v Česku bylo se zaznamenanými 6 a více diagnózami dokonce 70,7 %. Polyfarmakoterapie (užití 5 a více léků) se vyskytovala minimálně u 73,2 % pacientů a hyperpolyfarmakoterapie (užití 10 a více léků) u 29,9 % pacientů. Nejvyšší procento nemocných z celkového souboru užívalo 5–9 léčiv (43,3 %).

Z pacientů, kteří se účastnili studie EUROAGEISM Horizont 2020, bylo nejvíce pacientů s 1–3 stanovenými diagnózami (44,9 %). S 6 a více diagnózami bylo 26,5 % pacientů. Polyfarmakoterapie byla shledána minimálně u 47,2 % pacientů, ale nejvíce pacientů neužívalo žádné nebo nanejvýš 4 léčiva (52,8 %). Přesto pacientů užívajících konkrétně 5–9 léčiv bylo 40,8 %, což je podobné procentuální zastoupení jako u pacientů z projektu STAR/MED/093. (30) Vyšší procentuální zastoupení pacientů s větším množstvím diagnóz i léku (6 a více) mezi pacienty z projektu START/MED/093 oproti pacientům z projektu EUROAGEISM, je způsobeno lokací odkud byla data sbírána. Zatímco do projektu START/MED/093 byli zařazeni pacienti z LDNs, projektu EUROAGEISM se účastnili pacienti z různých komunit nebo institucí. (30) Charakteristiky obou souborů dokládají tvrzení výše, tj, že soubor pacientů z LDNs analyzovaný v této diplomové práci byl významně polymorbidnější a pacienti užívali významně vyšší počet léků.

V kohortové longitudinální studii SHELTER (Služby a zdraví pro seniory v dlouhodobé péči, z angl. „The Services and Health for Elderly in Long Term Care“) byli zapojení pacienti posouzeni také pomocí hodnocení interRAI-LTCF a data byla sbírána z 50 evropských a 7 izraelských zařízení poskytující zdravotní péči. Účastníků studie bylo celkem 4023 a jejich průměrný věk byl 83,6 let s vyšším zastoupením žen, a to se 73,1 % žen. Studie SHELTER rozdělila uživatelé stejně jako studie START/MED/093 na uživatelé 5–9 léčiv do skupiny polyfarmakoterapie a uživatelé více jak 10 léčiv do skupiny hyperpolyfarmakoterapie. Pacientů s polyfarmakoterapií bylo 49,8 % a s s hyperpolyfarmakoterapií 24,3 %. Zbývající pacienti byli označeni jako ti, kteří neužívali

polyfarmakoterapii (užívali méně jak 5 léčiv). Pacientů neužívající polyfarmakoterapii bylo 25,9 %. (31) Studie SHELTER vykazuje podobné výsledky jako studie STAR/MED/093.

Dle výsledků průřezové studie starších dospělých v Ontariu v Kanadě, která se zabývala rozdíly mezi pohlavími v multimorbidita (2 a více onemocnění) a trendech polyfarmacie, je polymorbidita 75,0 % u pacientů, kteří jsou ve věku 65 let a více. (32) Procentuální četnost polymorbidity s věkem roste, a proto je u geriatrických pacientů větší pravděpodobnost, že budou vystaveni složitým lékovým režimům, z kterých plynou rizika nevhodného užívání léčiv, zátěže farmakoterapií, nedodržování léčby a nežádoucích účinků léčiv. Vyšší trend zastoupení žen mezi geriatrickými pacienty ve studiích, může být vysvětlen rozdíly mezi muži a ženami v klíčových charakteristikách (např. délka života, zdravotní chování, využívání zdravotní péče, úroveň podpory ze strany pečovatelů nebo rodiny). Zdravotní stav žen je utvářen odlišnými faktory než u mužů, což se následně odráží v jejich celkovém zdraví. (32)

Skupina N. R. Hill et al. v roce 2016 provedla systematický přehled a metaanalýzu observačních studií, které odhadují prevalenci CKD v populaci. Data čerpala z provedené rešerše literatury z 8 databází. Z 5 842 nalezených článků bylo k vyhodnocení použito 100 studií, ve kterých hodnotili 6 908 440 pacientů. Studie zjišťovala i prevalence jednotlivých pacientů v konkrétních stádiích CKD (1–5). (33) Prevalence jednotlivých stádií v naši studii byla: Stádium 1 (10,4 %), stádium 2 (18,7 %), stádium 3 (13,2 %), stádium 4 (8,8 %) a stádium 5 (2,2 %). Chyběla ovšem více jak 40 % dat. Skupina N. R. Hilla prokázala následující prevalence stádií CKD: Stádium 1 (eGFR >90 ml/min/1,73 m²): 3,5 %, stádium 2 (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²): 3,9 %, stádium 3 (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²): 7,6 %, stádium 4 (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²): 0,4 %, stádium 5 (eGFR <15 ml/min/1,73 m²): 0,1 %. (33) Průměrná prevalence CKD byla celosvětově dle studie skupiny N. R. Hilla stanovena na 13,4 %. Populace, v které byla data zjišťována, nebyla věkově vyhraněná a byla stanovená jako starší populace s průměrným věkem 60,6 let. Studie, které měly velmi vysokou prevalenci CKD (>30,0 %), byly studie s pacienty starší než 65 let. Průměrný věk těchto pacientů byl 74 let a bylo mezi nimi 23,0 % diabetiků. (33) Tyto skutečnosti vedou k redukci ledvinných funkcí, z čehož se dá odvozovat, že prevalence ledvinného selhání ve starší populaci (nad 65 let) je vyšší. (33) Součástí studie START/MED/093 bylo 26,1 % diabetiků druhého typu.

Kohortové studie ActiFE Ulm (Aktivita a funkce u starších osob v Ulmu, angl. „Activity and Function in the Elderly in Ulm“) uskutečněná v německém Ulmu zjišťovala prevalenci CKD u osob starších 65 let. Renální funkčnost posuzovala dle eGFR. Studie se účastnilo 1471 osob s průměrným věkem 75,6 let (6,56 SD). Prevalence CKD (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) činila 34,3 % podle metody MDRD (Studie modifikace diety u onemocnění ledvin, z angl. Modification of Diet in Renal Disease), 33,0 % podle rovnice CKD-EPI (rovnice pro odhad glomerulární filtrace, angl. „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“) a 14,6 % podle výpočtu dle stanoveného kreatininu a cystatinu C. (34) Tato studie již cílila pouze na geriatrické pacienty a dle všech využitých metod pro stanovení prevalence CKD byly výsledky vyšší než v našem projektu STAR/MED/093. (34) V studii START/MED/093 bylo 10,4 % pacientů s CKD.

Nejpočetněji pacienty užívanou skupinou léčiv byla léčiva ovlivňující renální arterie (B), tedy NSAIDs (B1), ACEi (B2) a sartany (B3). Vytipovaná byla i skupina inhibitorů reninu (B4), které ale žádný pacient neužíval. Jak v celkovém souboru, tak mezi pacienty s renálním selháním bylo dosaženo u všech třech lékových skupin zastoupení uživatelů vyšší jak 8,0 %. Významněji byly užívány NSAIDs a ACEi. V obou skupinách pacientů (v celkovém souboru i pouze mezi pacienty s renálním selháním) bylo více jak 25,0 % užívajících ACEi a více jak 40,0 % užívajících NSAIDs. Předpokladem pro správné fungování renální hemodynamiky je kromě stabilní systémové hemodynamiky zachovalá funkce autoregulačních ledvinných procesů. Vazoregulaci renálních aferentních a eferentních arteriol zajišťuje macula densa. (5) Mechanismy macula densa jsou limitovány jednak stářím a jednak léčivy, která byla námi zařazena do skupiny ovlivňující renální arterie, tedy NSAIDs, ACEi a sartany. NSAIDs brzdí vazodilataci aferentních arteriol prostřednictvím redukce prostaglandinů. (5) ACEi a sartany, které inhibují osu RAAS, potlačují naopak vazokonstrikci eferentních arteriol. Kombinační terapie tvořená jedním z inhibitorů RAAS a NSAID má negativní vliv na GFR (rychlost glomerulární filtrace, z angl. Glomerular Filtration Rate) a představuje zvýšenou pravděpodobnost vzniku akutního renálního poškození. Kvůli poškozeným autoregulačním mechanismům jsou ledviny náchylnější k poškozujícím faktorům, které AKI způsobují. (5)

Poměrně hojně byla pacienty užívaná diuretika, která byla námi zařazená do skupiny hypovolemizujících léčiv (A). Více jak polovina pacientů s renálním selháním

užívala diuretika (A1) (56,0 %). Ze souboru celkového bylo uživatelů diuretik méně (35,3 %). Z celkového souboru ve všech zemích užívalo diuretika více než 20,0 % pacientů. U pacientů z Česka, Slovenska a Chorvatska bylo uživatelů diuretik s renálním selháním více jak 40,0 %. Pacientů z Bulharska bylo s renálním selháním velmi málo (n=4), a proto by při porovnání výsledek zkreslovali.

U většiny cirhotických pacientů s ascitem je nutná léčba diuretiky. Pacient by při terapii diuretiky měl sledovat svou hmotnost, kvůli zhodnocení účinnosti diuretik a předcházení jejich nežádoucím účinkům. Alarmující je u pacienta, který nemá periferní otoky, redukce hmotnosti o více než 0,5 kg za den a u pacienta s edémy redukce hmotnosti o více jak 1 kg za den. Vyšší váhové ztráty mohou způsobovat redukci objemu plazmy, což může vést k selhání ledvin. Z důvodu rizika hypovolemie, je také důležité laboratorní sledování pacienta např. monitorování koncentrace elektrolytů v séru. Vedlejším účinkem především kličkových diuretik je další rozvoj nebo vznik AKI a snížení renálního prokrvení. (1,35) Pacienti jsou velmi citliví na prudký pokles extracelulárního objemu vzhledem k jejich hemodynamickému stavu, který může být způsobený HRS. S hypovolémií může souviset také rozvoj hyponatremie, při které je koncentrace sodíku v séru ≤135 mmol/l. Hypovolemická hyponatremie se může vyskytnout z důvodu nedostatečného nutričního příjmu nebo z důvodu ztrát vylučovacím nebo zažívacím traktem kvůli nadměrným dávkám diuretik nebo projímadel (laktulózy). Terapie diuretiky by měla být při AKI přerušena, především pokud k AKI vedla hypovolemie. (35)

Do skupiny C byla zařazena léčiva, která ovlivňují srdeční činnost, a sice neselektivní beta-blokátory (C1) a verapamil s diltiazemem (C2). U pacientů s renálním selháním dosáhly beta-blokátory četnosti 4,4 %, což bylo nejvíce v této skupině léčiv u pacientů s renálním selháním nebo v celkové kohortě.

Neselektivní beta-blokátory jsou základní terapií portální hypertenze. Působí preventivně při krvácení z varixů u cirhotických pacientů. Pokles portálního průtoku způsobují snížením srdečního výdeje skrze receptory β1 a zapříčiňují splanchnickou vazokonstrikci přes působení na receptory β2. Užívání neselektivních beta-blokátorů je u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou diskutabilní, jelikož hrozí riziko nežádoucích účinků, kterými jsou zhoršení jaterních funkcí a riziko HRS. Ohledně užívání

neselektivních beta-blokátorů pacienty s cirhózou nadále probíhá výzkum. (36) Retrospektivní kontrola záznamů pacientů s jaterní cirhózou ve všech zdravotnických zařízeních Northwell Health provedla analýzu 516 pacientů. Jejím cílem bylo ověření, zda existuje souvislost mezi užíváním neselektivních beta-blokátorů a HRS. Posuzovaní pacienti měli diagnostikovanou jaterní cirhózou a AKI. HRS bylo zaznamenáno u 23,60 % pacientů, kteří užívali neselektivní beta-blokátory před hospitalizací. Pacientů s HRS, kteří neselektivní beta-blokátory neužívali, bylo 20,61 %. Použití neselektivních beta-blokátorů tak nebylo významně spojeno s rozvojem HRS. (36) Terapie neselektivním beta-blokátory by měla být zvážena, především u hypotenzních pacientů. (35)

Neselektivní beta-blokátory mohou nepříznivě ovlivňovat renální funkce tím, že snižují srdeční frekvenci a srdeční výdej. Cílem studie publikované v časopise *Annals of Medicine* (autoři XU, Xiangbo; GAO, Fangbo; WANG, Ting; YANG, Zuyao; ZHAO, v roce 2024) bylo zjistit jejich souvislost. Bylo vyhledáno 14 studií, které hodnotily souvislost neselektivních beta-blokátorů s poruchou funkce ledvin u pacientů s cirhózou. Z neupravených údajů se jevilo, že neselektivní beta-blokátory významně zvyšovaly riziko vzniku renální dysfunkce a významně byly spojovány s pacienty, kteří měli ascites. Nicméně výsledky vhodně upravených dat ukázaly, že neselektivní beta-blokátory nezvyšovaly riziko rozvoje renální dysfunkce, a to ani u pacientů s ascitem nebo bez něj. Neselektivní beta-blokátory nemusí souviset s rozvojem ledvinné dysfunkce u pacientů s jaterní cirhózou. (37) Abychom ovšem potvrdili vztah neselektivních beta-blokátorů, renální dysfunkce a jaterní cirhózy, je nezbytné získat více důkazů. (37)

Dalším důvodem k provedení studií o vlivu neselektivních beta-blokátorů u pacientů s jaterní cirhózou je jejich možný příznivý vliv na snížení střevní permeability, zánětu a bakteriální translokace. Ve studii, která byla publikovaná v časopise *Journal of Hepatology* (autoři GE, Phillip S. a RUNYON, Bruce A, v roce 2014), byli sledování pacienti, kteří původně užívali neselektivních beta-blokátory a následně jejich užívaní přerušili. U těchto pacientů se významně navýšila úmrtnost v důsledku krvácení z varixů, bakteriální infekce nebo rozvoje HRS. Nevhodnost neselektivních beta-blokátorů a jejich vhodné dávkování u některých pacientů s pokročilou cirhózou by také proto měly být studiemi probádány. (38) Některé zdroje naopak zdůrazňují, že hemodynamické účinky

beta-blokátorů a jejich vliv na snížení krevního tlaku a srdečního výdeje mohou mít reálně negativní vliv na délku života u těchto pacientů. (39)

Pacientů s hepatorenálním selháním bylo v celkovém souboru shledáno 10. Mezi těmito pacienty bylo 9 pacientů, kteří užívali diuretika a 6 pacientů užívajících NSAIDs. Jelikož byla určená konkrétní léčiva u každého jednotlivého pacienta, tak jsme mohli odhalit i dané kombinace užívaných léčiv. 5 pacientů užívalo kombinaci diuretika a NSAID, 4 pacienti užívali kombinaci diuretika a inhibitoru systému RAAS a 3 pacienti užívali kombinace diuretika, NSAID a inhibitoru systému RAAS z celkových 10 zahrnutých pacientů. U dvou pacientů se dokonce objevily i duplicity, a to u jednoho pacienta, který užíval dvě diuretika, a u druhého pacienta, který užíval dvě NSAIDs. Jedním z léčiv, které bylo tímto pacientem užíváno, byl metamizol, který není zcela jednoznačně řazen mezi NSAIDs, nicméně jeho vliv může být též potenciálně nevhodný pro ledviny. (45)

Vzhledem k četnému užívání zjištěných potenciálně nevhodných léčiv pro pacienty s renálním selháním by byla vhodná intervence v rámci klinicko-farmaceutické péče klinickým farmaceutem, který by mohl zasáhnout v případě některých lékových pochybení. Mohl by např. zasáhnout ohledně depreskripce NSAIDs, optimalizovat vhodné dávky a užívání diuretik nebo edukovat o správném užívání laktulózy u pacientů s renálním selháním.

4.1. Silné stránky a limity studie

Jednou ze silných stránek studie je provedení mezinárodní multicentrické analýzy dat ze 4 zemí střední a východní Evropy v prostředí LDNs. Takové studie týkající se racionality geriatrické preskripce jsou velmi zřídkavé a práce tímto významně přispívá k pochopení racionality užití léčiv s nepříznivými hemodynamickými účinky u pacientů-seniorů v LDNs obecně, ale i u nemocných s renálním nebo renohepatálním selháním. Ze všech účastnících se zemí do projektu zapojilo vždy nejméně 200 pacientů (celkem 876 nemocných v celém souboru), což jsou dostatečné počty pro sledování častých jevů. K validním výstupům přispívá i skutečnost, že byly do sledování zapojeny v jednotlivých zemích LDNs z různých regionů a z každé země minimálně 3 LDNs. Velmi kvalitní byl

dotazník, který se ke sběru dat využíval. Jednalo se o dotazník mezinárodní společnosti interRAI, který byl komplexně sestaven pro šetření v geriatrické skupině pacientů. Dotazník InterRAI-LTCF je plně standardizován, validován a mezinárodně uznán pro geriatrickou oblast. Dotazník byl pro každou zemi přeložen a také validován na menším množství pacientů (n=30). Průzkum byl proveden kvalifikovanými výzkumníky, kteří shromažďovali data přímo od pacientů, z jejich zdravotní dokumentace nebo od zdravotnického personálu léčeben pro dlouhodobě nemocné, tj. bylo vyplněno maximální množství dostupných a dohledatelných údajů s cílem minimalizovat počty chybějících údajů, což je zejména v oblasti závažnosti diagnóz a dostupnosti laboratorních výsledků v prostředí LDN častý problém. (23,24,25)

Jedním z hlavních limitů studie je nedostupnost některých dat. Chyběly především některé laboratorní hodnoty (např. hladiny kreatininu k výpočtům eGFR) nebo údaje o výskytu a závažnosti některých orgánových selhání, které zejména pro tuto práci byly důležité. Práce však popisuje současný stav každodenní klinické praxe v LDNs a tím je také cenná. Absence některých dat způsobila, že některé údaje nemohly být mezi jednotlivými zúčastněnými zeměmi porovnány (viz. výsledky práce). Při porovnání s ostatními studiemi se domníváme, že data o jaterním a renálním selhání mohla být v některých zemích podhodnocena. Ve všech LDNs nejsou poskytované služby shodné a zpravidla je velmi limitovaná dostupnost klinicko-farmaceutické péče, proto by v jiných léčebnách v dané zemi mohly být výsledky významně odlišné a získaná data neodrážejí stav v celé konkrétní zemi. Nejsou reprezentativní k celé národní populaci seniorů v LDNs. (23,24,25)

ZÁVĚR

V rámci této diplomové práce byla vypracovaná systematická literární rešerše s důrazem na doporučené postupy (guidelines), systematické přehledy a metaanalýzy vztahující se k problematice HRS, která významně přispěla k výstupům výzkumných prací VZ4 (výzkumného záměru 4) projektu NETPHARM (Nové technologie pro translační výzkum ve farmaceutických vědách, angl. „New Technologies for Translational Research in Pharmaceutical Sciences“) pod názvem *„Geriatrická klinická farmacie a nové*

technologie pro individualizaci lékových schémat u starších pacientů“ (vedoucí VZ4: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.).

Další výsledky této diplomové práce se zaměřily na hodnocení mezinárodních dat z projektu STAR/MED/093, který hodnotil data z léčeben pro dlouhodobě nemocné ve 4 zemích střední a východní Evropy. Analýzy byly zaměřeny zejména na racionalitu užití léčiv negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin, a to v celkovém souboru, u pacientů s renálním selháním i u nemocných s HRS. Užívání těchto léčiv může být nebezpečné s ohledem k riziku rozvoje AKI či u cirhotických pacientů může vést k významné progresi HRS. Znatelně byla užívána především léčiva hypovolemizující, a to diuretika. U pacientů s renálním selháním byla užívána u více než 1/2 nemocných a v celkovém souboru u 1/3 nemocných. Nejčastěji se u pacientů objevovaly léčiva ze skupiny léčiv, která ovlivňují renální arterie. Mezi tato léčiva byly zařazeny NSAIDs a inhibitory systému RAAS. NSAIDs byla skupina léčiv, která byla nejvíce užívána pacienty s renálním selháním (57,1 %). Uživatelů ACEi bylo s potvrzeným renálním selháním 27,5 % a sartanů 8,8 %. Časté bylo i předepisování vazodialatancií. PDE5i užívalo 9,0 % pacientů s ledvinným selháním. Lékové režimy těchto léčiv u seniorů s renální dysfunkcí by měly být přísně individualizovány, monitorovány a pravidelně upravovány, což vzhledem k nízké dostupnosti klinicko-farmaceutických a lékařských služeb v LDNs není v současné době součástí standardní praxe.

Zejména u starších pacientů s CKD a HRS je nezbytné individualizovat farmakoterapii s ohledem na změny farmakokinetiky, komorbidity a funkci jater i ledvin a pravidelně lékové režimy monitorovat a upravovat. Integrace klinické farmacie do prostředí multidisciplinární péče v LDNs je nejen v Česku, ale ve všech zemích Evropy nezbytná, aby se zabránilo závažným polékovým reakcím a významné polékové morbiditě ve stáří.

Reference

1. **TARIQ, Raseen a SINGAL, Ashwani K. Management of Hepatorenal Syndrome: A Review.** Online. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2020, roč. 8, č. 2, s. 192-199. ISSN 2225-0719. Available at: https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00011. [cit. 2025-05-12].

2. **BERA, Chinmay a WONG, Florence. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update**. Online. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2022, roč. 15, s. 1-19. ISSN 1756-2848. Available at: https://doi.org/10.1177/17562848221102679. [cit. 2025-05-12].

3. **DEVUNI, Deepika a Emily WENG. Hepatorenal Syndrome. In: eMedicine from Medscape.** Online. *WebMD LLC.* 2022. Dostupné z: https://emedicine.medscape.com/article/178208-overview. [cit. 2025-05-12].

4. **OZTURK, Nazli Begum; DINC, Ece Janet; SWAMI, Abhishek a GURAKAR, Ahmet. Acute Kidney Injury and Hepatorenal Syndrome in Patients with Cirrhosis.** Online. *Journal of Clinical Medicine*. 2024, roč. 13, č. 1, č. čl. 199. ISSN 2077-0383. Available at: https://doi.org/10.3390/jcm13010199. [cit. 2025-05-12].

5. **SANCHO-MARTÍNEZ, Sandra M. a LÓPEZ-HERNÁNDEZ, Francisco J. Pathophysiology of Acute Kidney Frailty.** Online. *Physiology*. 2023, roč. 38, č. 6, s. 275-284. ISSN 1548-9213. Available at: https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2023. [cit. 2025-05-12].

6. **FOLLO, Antonio; LLOVET, Jose María; NAVASA, Miquel; PLANAS, Ramón; FORNS, Xavier et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis.** Online. *Hepatology*. 1994, roč. 20, č. 6, s. 1495-1501. ISSN 0270-9139. Available at: https://doi.org/10.1002/hep.1840200619. [cit. 2025-05-12].

7. **KOZÁKOVÁ Radka, Zdroj: DASHÖFERR VERLAG. Geriatricky významná onemocnění ledvin a močových cest.** Online. *Seniorzone.cz.* 2017. Dostupné z:

https://www.seniorzone.cz/33/geriatricky-vyznamna-onemocneni-ledvin-a-mocovych-cest-uniqueidmRRWSbk196FNf8-jVUh4EvykoCyJ2LGYh2jGLumI4uM/. [cit. 2025-05-12].

8. **PREMINGER, GLENN M. Effects of Aging on the Urinary Tract.** Online. *MSD MANUAL Consumer Version*. Online. 2025. Available at: https://www.msdmanuals.com/home/kidney-and-urinary-tract-disorders/biology-of-the-kidneys-and-urinary-tract/effects-of-aging-on-the-urinary-tract. [cit. 2025-05-12].

9. **ROOZBEH, Jamshid; EZZATZADEGAN JAHROMI, Shahrokh; REZAZADEH, Mohamad Hossein; HAMIDIANJAHROMI, Anahid a MALEKMAKAN, Leila. Management of hepatorenal syndrome and associated outcomes: a systematic review.** Online. *BMJ Open Gastroenterology*. 2024, roč. 11, č. 1. ISSN 2054-4774. Available at: https://doi.org/10.1136/bmjgast-2023-001319. [cit. 2025-05-12].

10. **SIMONETTO, Douglas A; GINES, Pere a KAMATH, Patrick S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management.** Online. *BMJ 2020*, roč. *370, s. m2687*. 2020. ISSN 1756-1833. Available at: https://doi.org/10.1136/bmj.m2687. [cit. 2025-05-12].

11. **PYRSOPOULOS NT, BERNSTEIN D, KUGELMAS M, OWEN EJ, REDDY KR, REAU N, SAAB S, WADEI HM. Improving Outcomes in Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury With Early Diagnoses and Implementation of Approved Treatment Regimens.** Online. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2023, roč. 19, č. 12 Suppl 7, s. 3–13. PMID: 38444690; PMCID: PMC10910386. Available at: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10910386/. [cit. 2025-05-12].

12. KRÁTKÁ Karolína, LIBICHEROVÁ Pavla, MEJZLÍKOVÁ Nikola, RYCHLÍK Ivan. Hepatorenální syndrom – update 2020. I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha. Online. *Časopis Vnitřní lékařství.* 2020, roč. 66(3), s. e58–e62. DOI: 10.36290/vnl.2020.062. Dostupné z: https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2020/03/21.pdf. [cit. 2025-05-12].

13. **ADEBAYO, Danielle a WONG, Florence. Review article: Recent advances in ascites and acute kidney injury management in cirrhosis.** Online. *Alimentary*

Pharmacology & Therapeutics. 2024, roč. 59, č. 10, s. 1196-1211. ISSN 0269-2813. Available at: https://doi.org/10.1111/apt.17972. [cit. 2025-05-12].

14. **NADIM, Mitra K.; FORNI, Lui G. a OSTERMANN, Marlies. Hepatorenal syndrome in the intensive care unit.** Online. *Intensive Care Medicine*. 2024, roč. 50, č. 6, s. 978-981. ISSN 0342-4642. Available at: https://doi.org/10.1007/s00134-024-07438-z. [cit. 2025-05-12].

15. **PONZO, Paola; CAMPION, Daniela; RIZZO, Martina; ROMA, Michele; CAVIGLIA, Gian Paolo et al. Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome - chronic kidney disease: Impact on renal function.** Online. *Digestive and Liver Disease*. 2022, roč. 54, č. 8, s. 1101-1108. ISSN 15908658. Available at: https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.09.008. [cit. 2025-05-12].

16. **WikiSkripta, projekt 1. lékařské fakulty a Univerzity Karlovy, příspěvek UK k výukovým zdrojům sítě lékařských fakult MEFANET. ADH.** Online. 2024. ISSN 1804-6517. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/ADH. [cit. 2025-05-12].

17. **REGNER, Kevin R.; KANDURI, Swetha Rani a VELEZ, Juan Carlos Q. Management of AKI in Patients with Cirrhosis.** Online. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2022, roč. 20, č. 3, s. 295-315. ISSN 1534-309X. Available at: https://doi.org/10.1007/s11938-022-00398-7. [cit. 2025-05-12].

18. **FLAMM, Steven L.; WONG, Florence; AHN, Joseph a KAMATH, Patrick S. AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis: Expert Review.** Online. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022, roč. 20, č. 12, s. 2707-2716. ISSN 15423565. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.08.033. [cit. 2025-05-12].

19. **CABRERA J, ARROYO V, BALLESTA AM, RIMOLA A, GUAL J, ELENA M, RODES J. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage.** Online. *Gastroenterology.* 1982, roč. 82, s. 97–105. PMID: 6171479. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6171479/. [cit. 2025-05-12].

20. **MOREAU, Richard; TONON, Marta; KRAG, Aleksander; ANGELI, Paolo; BERENGUER, Marina et al. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure.** Online. *Journal of Hepatology*. 2023, roč. 79, č. 2, s. 461-491. ISSN 01688278. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.021. [cit. 2025-05-12].

21. **NEUEN, Brendon L; YOUNG, Tamara; HEERSPINK, Hiddo J L; NEAL, Bruce; PERKOVIC, Vlado et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.** Online. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019, roč. 7, č. 11, s. 845-854. ISSN 22138587. Available at: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6. [cit. 2025-05-12].

22. **KUMMER, Ingrid; REISSIGOVÁ, Jindra; LUKAČIŠINOVÁ, Anna; ORTNER HADŽIABDIĆ, Maja; STUHEC, Matej et al.** ***Polypharmacy and potentially inappropriate prescribing of benzodiazepines in older nursing home residents*****.** Online. *Annals of Medicine*. 2024, roč. 56(1), č. 2357232. ISSN 1365-2060. Available at: https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2357232. [cit. 2025-05-12].

23. **TICHÁ, Leona.** ***Hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie v zařízeních dlouhodobé ošetřovatelské péče (II.)*****. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.** 2024. Diplomová práce. Vedoucí práce doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D. Dostupné z: **https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/195219**. [cit. 2025-05-12].

24. **VARGOVÁ, Kateřina.** ***Vybrané aspekty racionality lékové preskripce ve stáří (II.)*****. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie.** 2024. Diplomová práce. Vedoucí práce doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D. Dostupné z: https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/191893. [cit. 2025-05-12].

25. **HŮLKOVÁ, Eliška.** ***STÁRNUTÍ POPULACE A VYBRANÉ ASPEKTY RIZIKOVÉ LÉKOVÉ PRESKRIPCE V SENIORSKÉM VĚKU (IV.)*****. [Místo vydání]: [Univerzita, Fakulta, Katedra].** 2024. Diplomová práce. Vedoucí práce doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D. Dostupné z: https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/191902. [cit. 2025-05-12].

26. **SALIS F, COSTTAGIU D, MANDAS A. Mini-Mental State Examination: Optimal Cut-Off Levels for Mild and Severe Cognitive Impairment.** Online. *Geriatrics*. 2023, roč. 8(1), č. 12. Available at: https://doi.org/10.3390/geriatrics8010012. [cit. 2025-05-12].

27. **INTERRAI. *interRAI Long-Term Care Facilities (LTCF) Assessment Form and User's Manual, Version 10.0*. Canada: interRAI.** Online. 2020. ISBN 978-1-62255-165-1. Available at: https://interrai.org/. [cit. 2025-05-12].

28. **Canadian Institute for Health Information (CIHI), Information, Canadian Institute for Health. interRAI LTCF: What's Different interRAI Long-Term Care Facilities.** Online. 2024. Available at: https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/interrai-ltcf-whats-different-job-aid-en.pdf. [cit. 2025-05-12].

29. **CANADIAN INSTITUTE FOR HEALTH INFORMATION (CIHI). *interRAI LTCF: What's Different. interRAI Long-Term Care Facilities*.** Ottawa, ON: CIHI. Job Aid. Online. 2024. Available at: https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/interrai-ltcf-whats-different-job-aid-en.pdf. [cit. 2025-05-12].

30. **FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ, UNIVERZITA KARLOVA. *Projekt EUROAGEISM Horizont 2020*. In: Vědecký portál Farmaceutické fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy.** [Nedatováno]. Online. Dostupné z: https://portal.faf.cuni.cz/Projects/EUROAGEISM-Horizon-2020-project/. [cit. 2025-05-12].

31. **ZAZZARA, Maria Beatrice; VILLANI, Emanuele Rocco; PALMER, Katie; FIALOVA, Daniela; CORSONELLO, Andrea et al. Frailty modifies the effect of polypharmacy and multimorbidity on the risk of death among nursing home residents: Results from the SHELTER study.** Online. *Frontiers in Medicine*. 2023, roč. 10, s. 1-31. č 1091246. ISSN 2296-858X. Available at: https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1091246. [cit. 2025-05-12].

32. **MAXWELL, Colleen J.; MONDOR, Luke; PEFOYO KONÉ, Anna J.; HOGAN, David B.; WODCHIS, Walter P. et al. Sex differences in multimorbidity and polypharmacy trends: A repeated cross-sectional study of older adults in Ontario,**

Canada. Online. *PLOS ONE*. 2021, roč. 16, č. 4, s. e0250567. ISSN 1932-6203. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250567. [cit. 2025-05-12].

33. **HILL, Nathan R.; FATOBA, Samuel T.; OKE, Jason L.; HIRST, Jennifer A.; O'CALLAGHAN, Christopher A. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis.** Online. *PLOS ONE*. 2016, roč. 11, č. 7, s. e0158765. ISSN 1932-6203. Available at: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765. [cit. 2025-05-12].

34. **ROTHENBACHER, Dietrich; KLENK, Jochen; DENKINGER, Michael; KARAKAS, Mahir; NIKOLAUS, Thorsten et al. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in community-dwelling elderly by various estimating equations.** Online. *BMC Public Health*. 2012, roč. 12, č. 1, č. 343. ISSN 1471-2458. Available at: https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-343. [cit. 2025-05-12].

35. **BIGGINS, Scott W.; ANGELI, Paulo; GARCIA-TSAO, Guadalupe; GINÈS, Pere; LING, Simon C. et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases.** Online. *Hepatology*. 2021, roč. 74, č. 2, s. 1014-1048. ISSN 0270-9139. Available at: https://doi.org/10.1002/hep.31884. [cit. 2025-05-12].

36. **QAQISH, Faris; DIMACHKIE, Reem; SASSO, Roula; LOEFFLER, Jeffrey; HASAN, Mohammed et al. Safety of Nonselective Beta-Blockers in Decompensated Liver Cirrhosis and Their Role in Inducing Hepatorenal Syndrome.** Online. *Cureus*. 2024, roč. 16, č. 4, s. e58296. ISSN 2168-8184. Available at: https://doi.org/10.7759/cureus.58296. [cit. 2025-05-12].

37. **XU, Xiangbo; GAO, Fangbo; WANG, Ting; YANG, Zuyao; ZHAO, Qingchun et al. Association of non-selective β blockers with the development of renal dysfunction in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis.** Online. Annals of Medicine. 2024, roč. 56, č. 1, č. čl. 2305935. ISSN 0785-3890. Available at: https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2305935. [cit. 2025-05-12].

38. **ANGELI, Paolo; BERNARDI, Mauro; VILLANUEVA, Càndid; FRANCOZ, Claire; MOOKERJEE, Rajeshwar P. et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.** Online. *Journal of Hepatology*. 2018, roč. 69, č. 2, s. 406-460. ISSN 01688278. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024. [cit. 2025-05-12].

39. **GE, Phillip S. a RUNYON, Bruce A. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis.** Online. *Journal of Hepatology*. 2014, roč. 60, č. 3, s. 643-653. ISSN 01688278. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.09.016. [cit. 2025-05-12].

40. **ŠMALCOVÁ, Jana a Radan BRŮHA. Kardiovaskulární změny u jaterní cirhózy.** Online. *Časopis lékařů českých.* 2013, 152(3), s. 123–128. ISSN 0008-7335 (print), 1805-4420 (online). Dostupné z: https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2013-3/kardiovaskularni-zmenyu-jaterni-cirhozy-40897. [cit. 2025-05-12].

41. **PONZO, Paola; CAMPION, Daniela; RIZZO, Martina; ROMA, Michele; CAVIGLIA, Gian Paolo et al. Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome - chronic kidney disease: Impact on renal function.** Online. *Digestive and Liver Disease*. 2022, roč. 54, č. 8, s. 1101-1108. ISSN 15908658. Available at: https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.09.008. [cit. 2025-05-12].

42**. FOLLO, Antonio; LLOVET, Jose María; NAVASA, Miquel; PLANAS, Ramón; FORNS, Xavier et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis.** Online. *Hepatology*. 1994, roč. 20, č. 6, s. 1495-1501. ISSN 0270-9139. Available at: https://doi.org/10.1002/hep.1840200619. [cit. 2025-05-12].

43. **PAGE, Matthew J., Joanne E. MCKENZIE, Patrick M. BOSSUYT, Isabelle BOUTRON, Tammy C. HOFFMANN, Cynthia D. MULROW, Larissa SHAMSEER, Jennifer M. TETZLAFF, Elie A. AKL, Sue E. BRENNAN, Roger CHOU, Julie GLANVILLE, Jeremy M. GRIMSHAW, Asbjørn HRÓBJARTSSON, Manoj M. LALU, Tianjing LI, Elizabeth W. LODER, Evan MAYO-WILSON, Steve MCDONALD, Luke A. MCGUINNESS, Lesley A. STEWART, James THOMAS, Andrea C. TRICCO, Vivian A. WELCH, Penny WHITING a David MOHER.**

The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Online. *BMJ* [online]. 2021, 372, n71. ISSN 1756-1833. DOI:10.1136/bmj.n71. Available at:: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/). [cit. 2025-05-12].

44. **B. BRAUN MEDICAL. *Chronické selhání ledvin*.** Online. Praha: *B. Braun Medical s.r.o., ©2024.* Dostupné z: https://www.ledviny.cz/chronicke-selhani-ledvin. [cit. 2025-05-12].

45. **HASSAN, K., KHAZIM, K., HASSAN, F. a S. HASSAN. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion. Renal Failure.** Online. 2011, roč. 33, č. 5, s. 544–547. ISSN 0886-022X. DOI: 10.3109/0886022X.2011.569107. PMID: 21446784. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21446784/. [cit. 2025-05-12].

SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek č.1 Prisma diagram konečného postupu systematické literární rešerše 41

SEZNAM TABULEK

Tabulka č.1 Náhled způsobu zpracování tabulky publikovaných přehledových článků identifikovaných v systematické literární rešerši 44
Tabulka č.2 Tabulka sumarizující guideliny věnované HRS identifikované systematickou literární rešerší 45
Tabulka č.3 Základní sociodemografické charakteristiky pacientů 55
Tabulka č.4 Základní klinické charakteristiky pacientů– počet diagnóz a užívaných léčiv 57

Tabulka č.5 Prevalence výskytu základních diagnóz ve sledovaném souboru (potenciálně rizikových i pro rozvoj renálního selhávání) 58
Tabulka č.6 Prevalence výskytu renálního, hepatálního a kombinovaného selhávání jater a ledvin ve sledovaném souboru 59
Tabulka č.7 Prevalence pacientů dle stádií chronického renálního selhání ve sledovaném souboru 60
Tabulka č.8 Zdravotní výkony – počty dialyzovaných pacientů 61
Tabulka č.9 Prevalence užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin v celkovém souboru 63
Tabulka č.10 Prevalence užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin u pacientů s renálním selháním 65
Tabulka č.11 Prevalence užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin u pacientů s hepatorenálním selháním 67
Tabulka č.12 Užití jednotlivých lékových skupin rizikových pro hemodynamiku ledvin v celkovém souboru a u pacientů s renálním selháním 70
Tabulka č.13 Relativní a absolutní počty pacientů užívající jednotlivé rizikové lékové skupiny ve sledovaných zemích a v celkovém souboru 72
Tabulka č.14 Relativní a absolutní počty pacientů užívající jednotlivé rizikové lékové skupiny v soboru pacientů s renálním selháváním ve sledovaných zemích a v celkovém souboru 73
Tabulka č.15 Relativní a absolutní počty rizikových léčiv a jejich kombinace u pacientů s hepatorenálním selháním v celkovém souboru a v jednotlivých zemích 74

SEZNAM GRAFŮ

Graf č.1 Prevalence výskyt selhávání jater a/nebo ledvin ve sledovaném souboru 62
Graf č.2 Relativní četnosti užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin v celkovém souboru 64
Graf č.3 Relativní četnost užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin u pacientů s renálním selháváním 66

Graf č.4 Relativní četnost užití počtu lékových skupin negativně ovlivňujících hemodynamiku ledvin u pacientů s hepatorenálním selháním 68
Graf č.5 Procentuální zastoupení užívání jednotlivých rizikových lékových skupin pro hemodynamiku ledvin mezi všemi pacienty a mezi pacienty s renálním selháním 71

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č.1 Klíčová slova 94
Příloha č.2 Tabulky s ATC kódy 96
Příloha č.3 ATC kódy kombinací léčiv 112

PŘÍLOHY

Příloha č.1 Klíčová slova

Synonyms	Key words
geriatric patients	"aged" OR “elder*” OR “eldest” OR “late-life*” OR “frail*” OR “geriatri*” OR “psychogeriatr*” OR “gerontolog*” OR “old age*” OR “senior*” OR “senium” OR “old*” OR “very old*”OR “septuagenarian*” OR “octagenarian*” OR “octogenarian*” OR “nonagenarian*” OR “centarian*” OR “centenarian*” OR “supercentenarian*” OR “older people” OR “older subject*” OR “older patient*” OR “older age*” OR “older adult*” OR “older man” OR “older men” OR “older male*” OR “older woman” OR “older women” OR “older female*” OR “older population*” OR “older person*” OR “older individual*” OR "aged 60" OR "aged 70" OR "aged 80" OR "aged 90" OR "aged 100" OR "over 60" OR "over 70" OR "over 80" OR "over 90" OR "over 100" OR "60 years and older" OR "70 years and older" OR "80 years and older" OR "90 years and older" OR "100 years and older" OR "60 years and over" OR "70 years and over" OR "80 years and over" OR "90 years and over" OR "100 years and over" OR "60 year and older" OR "70 year and older" OR "80 year and older" OR "90 year and older" OR "100 year and older" OR "60 years or older" OR "70 years or older" OR "80 years or older" OR "90 years or older" OR "100 years or older" OR "60 years or over" OR "70 years or over" OR "80 years or over" OR "90 years or over" OR "100 years or over" OR "60 year or older" OR "70 year or older" OR "80 year or older" OR "90 year or older" OR "100 year or older" OR OR "older than 60" OR "older than 70" OR "older than 80" OR "older than 90" OR "older than 100" OR “long life” OR “nursing home*” OR “senior home*" OR "home care"
Frailty	"Frailty"[Mesh] OR "Frail"[Mesh]) OR "Vulnerable"[Mesh]) OR "Cognitiv* Frail*" OR "Cognitiv* Vulner*" OR "Physic* Frail*" OR "Physic* Vulner*" OR "Social Frailty" OR "Pre-frail" OR “Fragility” OR “Fried” OR “Frailty Index” OR “Frailty Phenotype” OR ‘accumulated deficit*’ OR ‘deficit accumulation’

Drugs	"Drug*" OR "Drug Therapy [Mesh]" OR "Medication*" OR "Medicine*" OR "Drug*-related*" OR "Drug*-induced* OR "Medication*-related*" OR "Medication*-induced*" OR "Pharmaceutical*" OR "Pharmaceutics" AND "prescribing", 'drug therapy'/exp OR 'polypharmacy'/exp OR 'prescription'/exp OR 'prescription drug'/exp ('drug therap*' OR 'drug treatment?' OR 'medicament therap*' OR 'medicament treatment?' OR 'medication?' OR 'medicinal therapy' OR 'medicinal treatment' OR 'pharmaceutical therap*' OR 'pharmaceutical treatment?' OR 'pharmaco-therap*' OR 'pharmaco-treatment?' OR 'pharmacological therap*' OR 'pharmacological treatment?' OR 'pharmacotherap*' OR 'pharmacotreatment?'):ti,ab ('drug prescribing' OR 'drug prescription' OR 'drug prescriptions' OR 'prescription' OR 'prescriptions'):ti,ab 'prescription drug':ti,ab
Deprescribing	vyhled. pro PUBMED ((deprescri*[tiab] OR "de prescri*"[tiab] OR unprescri*[tiab] OR "un prescri*"[tiab] OR "reduce medication*"[tiab] OR "reduce prescri*"[tiab] OR "reducing medication*"[tiab] OR "reducing prescri*" OR "reducing drug"[tiab] OR "reducing drugs"[tiab] OR "reduced medication*"[tiab] OR "reduced prescri*"[tiab] OR "reduced drug"[tiab] OR "reduced drugs"[tiab] OR ((withdraw*[tiab] OR discontinu*[tiab] OR cease[tiab] OR ceased[tiab] OR ceases[tiab] OR ceasing[tiab] OR cessation*[tiab]) AND (medication*[tiab] OR prescri*[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab]))) pro frailty se podívat na weby USDeN, CADen, EUDeN a AUDeN
Polypharmacy	(polypharmacy[tiab] OR "poly pharmacy"[tiab] OR polymedication*[tiab] OR "poly medication*"[tiab] OR multimedicat*[tiab] OR multidrug[tiab] OR polydrug[tiab] OR "poly drug"[tiab] OR polypragmas*[tiab] OR hyperpolypharmacy[tiab] OR "over prescri*"[tiab] OR overprescri*[tiab] OR "excessive drugs"[tiab] OR "excessive medicat*"[tiab] OR "excessive prescri*"[tiab] OR "excess drugs"[tiab] OR "excess medicat*"[tiab] OR "excess prescri*"[tiab] OR "multiple drug"[tiab] OR "multiple drugs"[tiab] OR "multiple medicat*"[tiab] OR "multiple prescri*"[tiab] OR
Inappropriate prescribing	"inappropriate prescribing" OR "inappropriate medications" OR "potentially inappropriate medications" OR "potentially inappropriate prescribing"
Heart failure (HFREF)	"Heart Failure"[Mesh] OR "cardiac failure" OR "HFrEF" OR "HFpEF" OR "reduced ejection fraction" OR "reduced EF" OR "impaired EF" OR "impaired ejection fraction" OR "decreased EF" or "decreased ejection fraction" OR "cardiomyopathy" OR "Cardio-Renal Syndrome" OR "Cardio-Renal Failure" OR "cardiorenal syndrome" OR "heart failure with renal impairment" OR "cardiac and renal failure" OR "systolic dysfunction" OR "diastolic dysfunction" OR "pulmonary oedema" OR "lung oedema"

AKI and CKD	"Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury"[Mesh] OR "Kidney insufficiency" OR "Kidney Failure" OR "Renal Failure" OR "Renal impairment" or "Kidney impairment" OR "Reduced kidney function*" OR "Reduced renal function*" OR "Reno-cardio syndrom" OR "Reno-cardial syndrom" OR "reno-cardial impairment" OR "reno-hepato-cardio syndrom" OR "reno-hepato-cardio impairment" OR "renal-hepatal syndrom" OR renal-hep* impairment" OR "kidney-hep* impairment" OR "kidney-hep*c insufficiency", :Chronic Kidney Disease*" OR "CKD" OR "Dialysis" OR "predialysis" OR "ESRD" OR "ESKD" OR "hemodialysis" OR "end-stage renal disease" OR "transplant patients" OR "AKI"
Hepatic failure	"Hepatorenal Syndrome"[Mesh]) OR "Hepatic Insufficiency"[Mesh]" OR "Hepatal insufficiency" OR "Hepatic Failure" OR "Hepatal Failure" OR "Hepatic impairment" or "Hepatal impairment" OR "Reduced hepatic function*" OR "Reduced hepatal function*" OR "Hepato-reno syndrom" OR "hepatal-renal syndrom" OR "hepato-reno impairment" OR "hepatal-renal impairment" OR "hepar-kidney syndrom" OR "hepar-kidney impairment" OR "hepar-kidney disease" OR "chronic hepatits" OR "chronic livr disease" OR "steatosis" OR "cirhosis" OR "Liver Cirrhosis"[Mesh]

Tabulky s ATC kódy léčiv použité k analýze

V tabulkách jsou všechny ATC kódy léčiv, které byly analyzovány. Barevně vyznačené jsou ATC kódy, které byly k analýze využity. V případě, že bylo možné analyzovat celou skupinu léčivých látek zařazených pod stejnou počínající kombinací ATC kódu, pak je vybarvena pouze tato nadřazená skupina, která v sobě obsahuje všechny léčivé látky, které byly analyzovány.

Příloha č.2 Tabulky s ATC kódy

A1) diuretika

ATC kód	název
A06AD16	mannitol
B05BC	Solutions producing osmotic diuresis
B05BC01	mannitol
B05BC02	carbamide
B05CX04	mannitol
C02LA	Rauwolfia alkaloids and diuretics in combination
C02LA01	reserpine and diuretics
C02LA02	rescinnamine and diuretics
C02LA03	deserpidine and diuretics
C02LA04	methoserpidine and diuretics

C02LA07	bietaserpine and diuretics
C02LA08	rauwolfia alkaloids, whole root and diuretics
C02LA09	syrosingopine and diuretics
C02LA50	combination of rauwolfia alkaloids and diuretics incl. other combinations
C02LA51	reserpine and diuretics, combinations with other drugs
C02LA52	rescinnamine and diuretics, combinations with other drugs
C02LA71	reserpine and diuretics, combinations with psycholeptics
C02LB	Methyldopa and diuretics in combination
C02LB01	methyldopa (levorotatory) and diuretics
C02LC	Imidazoline receptor agonists in combination with diuretics
C02LC01	clonidine and diuretics
C02LC05	moxonidine and diuretics
C02LC51	clonidine and diuretics, combinations with other drugs
C02LK	Alkaloids, excl. rauwolfia, in combination with diuretics
C02LK01	veratrum and diuretics
C02LL	MAO inhibitors and diuretics
C02LL01	pargyline and diuretics
C02LN	Serotonin antagonists and diuretics
C03A	LOW-CEILING DIURETICS, THIAZIDES
C03AA	Thiazides, plain
C03AA01	bendroflumethiazide
C03AA02	hydroflumethiazide
C03AA03	Hydrochlorothiazide
C03AA04	chlorothiazide
C03AA05	polythiazide
C03AA06	trichlormethiazide
C03AA07	cyclopenthiazide
C03AA08	methyclothiazide
C03AA09	cyclothiazide
C03AA13	mebutizide
C03AB	Thiazides and potassium in combination
C03AB01	bendroflumethiazide and potassium
C03AB02	hydroflumethiazide and potassium
C03AB03	hydrochlorothiazide and potassium
C03AB04	chlorothiazide and potassium
C03AB05	polythiazide and potassium
C03AB06	trichlormethiazide and potassium
C03AB07	cyclopenthiazide and potassium
C03AB08	methyclothiazide and potassium
C03AB09	cyclothiazide and potassium
C03AH	Thiazides, combinations with psycholeptics and/or analgesics
C03AH01	chlorothiazide, combinations
C03AH02	hydroflumethiazide, combinations
C03AX	Thiazides, combinations with other drugs
C03AX01	hydrochlorothiazide, combinations

C03BA	Sulfonamides, plain
C03BA02	quinethazone
C03BA03	clopamide
C03BA04	chlortalidone
C03BA05	mefruside
C03BA07	clofenamide
C03BA08	metolazone
C03BA09	meticrane
C03BA10	xipamide
C03BA11	indapamide
C03BA12	clorexolone
C03BA13	fenquizone
C03BA82	clorexolone, combinations with psycholeptics
C03BB	Sulfonamides and potassium in combination
C03BB02	quinethazone and potassium
C03BB03	clopamide and potassium
C03BB04	chlortalidone and potassium
C03BB05	mefruside and potassium
C03BB07	clofenamide and potassium
C03BC	Mercurial diuretics
C03BC01	mersalyl
C03BK	Sulfonamides, combinations with other drugs
C03BX	Other low-ceiling diuretics
C03BX03	cicletanine
C03C	HIGH-CEILING DIURETICS
C03CA	Sulfonamides, plain
C03CA01	furosemide
C03CA02	bumetanide
C03CA03	piretanide
C03CA04	torasemide
C03CB	Sulfonamides and potassium in combination
C03CB01	furosemide and potassium
C03CB02	bumetanide and potassium
C03CC	Aryloxyacetic acid derivatives
C03CC01	etacrynic acid
C03CC02	tienilic acid
C03CD	Pyrazolone derivatives
C03CD01	muzolimine
C03CX	Other high-ceiling diuretics
C03CX01	etozolin
C03D	ALDOSTERONE ANTAGONISTS AND OTHER POTASSIUM-SPARING AGENTS
C03DA	Aldosterone antagonists
C03DA01	spironolactone
C03DA02	potassium canrenoate
C03DA03	canrenone

C03DA04	eplerenone
C03DA05	finerenone
C03DB	Other potassium-sparing agents
C03DB01	amiloride
C03DB02	triamterene
C03E	DIURETICS AND POTASSIUM-SPARING AGENTS IN COMBINATION
C03EA	Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents
C03EA01	hydrochlorothiazide and potassium-sparing agents
C03EA02	trichlormethiazide and potassium-sparing agents
C03EA03	epitizide and potassium-sparing agents
C03EA04	altizide and potassium-sparing agents
C03EA05	mebutizide and potassium-sparing agents
C03EA06	chlortalidone and potassium-sparing agents
C03EA07	cyclopenthiazide and potassium-sparing agents
C03EA12	metolazone and potassium-sparing agents
C03EA13	bendroflumethiazide and potassium-sparing agents
C03EA14	butizide and potassium-sparing agents
C03EB	High-ceiling diuretics and potassium-sparing agents
C03EB01	furosemide and potassium-sparing agents
C03EB02	bumetanide and potassium-sparing agents
C03X	OTHER DIURETICS
C03XA	Vasopressin antagonists
C03XA01	tolvaptan
C03XA02	conivaptan
C07BB02	metoprolol and thiazides
C07BB03	atenolol and thiazides
C07BB04	acebutolol and thiazides
C07BB06	bevantolol and thiazides
C07BB07	bisoprolol and thiazides
C07BB52	metoprolol and thiazides, combinations
C07CB	Beta blocking agents, selective, and other diuretics
C07CB02	metoprolol and other diuretics
C07CB03	atenolol and other diuretics
C07CB53	atenolol and other diuretics, combinations
C07D	BETA BLOCKING AGENTS, THIAZIDES AND OTHER DIURETICS
C07DB	Beta blocking agents, selective, thiazides and other diuretics
C07DB01	atenolol, thiazides and other diuretics
C08GA02	amlodipine and diuretics

A2) gliflozíny

ATC kód	název
A10BD15	metformin and dapagliflozin
A10BD16	metformin and canagliflozin

A10BD19	linagliptin and empagliflozin
A10BD20	metformin and empagliflozin
A10BD21	saxagliptin and dapagliflozin
A10BD23	metformin and ertugliflozin
A10BD24	sitagliptin and ertugliflozin
A10BD25	metformin, saxagliptin and dapagliflozin
A10BD27	metformin, linagliptin and empagliflozin
A10BD29	sitagliptin and dapagliflozin
A10BD30	gemigliptin and dapagliflozin
A10BK	Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors
A10BK01	dapagliflozin
A10BK02	canagliflozin
A10BK03	empagliflozin
A10BK04	ertugliflozin
A10BK05	ipragliflozin
A10BK06	sotagliflozin
A10BK07	luseogliflozin
A10BK08	bexagliflozin
A10BK09	enavogliflozin

A3) laktulóza

ATC kód	název
A06AD11	lactulose
A06AD61	lactulose, combinations

A4) hypovolemizující léčiva

ATC kód	název
nemá samostatný kód, pouze v kombinaci s valsartanem	sacubitril

B1) NSAIDs

ATC kód	název
A01AD05	acetylsalicylic acid
B01AC06	acetylsalicylic acid
B01AC56	acetylsalicylic acid, combinations with proton pump inhibitors
B01AF51	rivaroxaban and acetylsalicylic acid

C01EB03	indometacin
C01EB16	ibuprofen
C07FX03	metoprolol and acetylsalicylic acid
C07FX04	bisoprolol and acetylsalicylic acid
C08CA51	amlodipine and celecoxib
C10BX01	simvastatin and acetylsalicylic acid
C10BX02	pravastatin and acetylsalicylic acid
C10BX05	rosuvastatin and acetylsalicylic acid
C10BX08	atorvastatin and acetylsalicylic acid
D11AX18	diclofenac
G02CC	Antiinflammatory products for vaginal administration
G02CC01	ibuprofen
G02CC02	naproxen
G02CC03	benzydamine
G02CC04	flunoxaprofen
L01XX33	celecoxib
M01AA	Butylpyrazolidines
M01AA01	phenylbutazone
M01AA02	mofebutazone
M01AA03	oxyphenbutazone
M01AA05	clofezone
M01AA06	kebuzone
M01AB	Acetic acid derivatives and related substances
M01AB01	indometacin
M01AB02	sulindac
M01AB03	tolmetin
M01AB04	zomepirac
M01AB05	diclofenac
M01AB06	alclofenac
M01AB07	bumadizone
M01AB08	etodolac
M01AB09	lonazolac
M01AB10	fentiazac
M01AB11	acemetacin
M01AB12	difenpiramide
M01AB13	oxametacin
M01AB14	proglumetacin
M01AB15	ketorolac
M01AB16	aceclofenac
M01AB17	bufexamac
M01AB51	indometacin, combinations
M01AB55	diclofenac, combinations
M01AC	Oxicams
M01AC01	piroxicam
M01AC02	tenoxicam
M01AC04	droxicam

M01AC05	lornoxicam
M01AC06	meloxicam
M01AC56	meloxicam, combinations
M01AE01	ibuprofen
M01AE02	naproxen
M01AE03	ketoprofen
M01AE04	fenoprofen
M01AE05	fenbufen
M01AE06	benoxaprofen
M01AE07	suprofen
M01AE08	pirprofen
M01AE09	flurbiprofen
M01AE10	indoprofen
M01AE11	tiaprofenic acid
M01AE12	oxaprozin
M01AE13	ibuproxam
M01AE14	dexibuprofen
M01AE15	flunoxaprofen
M01AE16	alminoprofen
M01AE17	dexketoprofen
M01AE18	naproxcinod
M01AE19	loxoprofen
M01AE20	pelubiprofen
M01AE51	ibuprofen, combinations
M01AE52	naproxen and esomeprazole
M01AE53	ketoprofen, combinations
M01AE57	naproxen and diphenhydramine
M01AG	Fenamates
M01AG01	mefenamic acid
M01AG02	tolfenamic acid
M01AG03	flufenamic acid
M01AG04	meclofenamic acid
M01AH	Coxibs
M01AH01	celecoxib
M01AH02	rofecoxib
M01AH03	valdecoxib
M01AH04	parecoxib
M01AH05	etoricoxib
M01AH06	lumiracoxib
M01AH07	polmacoxib
M01AX01	nabumetone
M01AX02	niflumic acid
M01AX04	azapropazone
M01AX07	benzydamine
M01AX13	proquazone
M01AX14	orgotein

M01AX17	nimesulide
M01AX18	feprazone
M01AX21	diacerein
M01AX22	morniflumate
M01AX23	tenidap
M01AX24	oxaceprol
M01AX68	feprazone, combinations
M01B	ANTIINFLAMMATORY/ANTIRHEUMATIC AGENTS IN COMBINATION
M01BA	Antiinflammatory/antirheumatic agents in combination with corticosteroids
M01BA01	phenylbutazone and corticosteroids
M01BA02	dipyrocetyl and corticosteroids
M01BA03	acetylsalicylic acid and corticosteroids
M01BX	Other antiinflammatory/antirheumatic agents in combination with other drugs
M02AA	Antiinflammatory preparations, non-steroids for topical use
M02AA01	phenylbutazone
M02AA02	mofebutazone
M02AA03	clofezone
M02AA04	oxyphenbutazone
M02AA05	benzydamine
M02AA06	etofenamate
M02AA07	piroxicam
M02AA08	felbinac
M02AA09	bufexamac
M02AA10	ketoprofen
M02AA11	bendazac
M02AA12	naproxen
M02AA13	ibuprofen
M02AA14	fentiazac
M02AA15	diclofenac
M02AA16	feprazone
M02AA17	niflumic acid
M02AA18	meclofenamic acid
M02AA19	flurbiprofen
M02AA21	tolmetin
M02AA22	suxibuzone
M02AA23	indometacin
M02AA24	nifenazone
M02AA25	aceclofenac
M02AA26	nimesulide
M02AA27	dexketoprofen
M02AA28	piketoprofen
M02AA29	esflurbiprofen
M02AA31	loxoprofen
M02AC	Preparations with salicylic acid derivatives

N01BB59	bupivacaine and meloxicam
N02AJ02	dihydrocodeine and acetylsalicylic acid
N02AJ03	dihydrocodeine and other non-opioid analgesics
N02AJ07	codeine and acetylsalicylic acid
N02AJ08	codeine and ibuprofen
N02AJ09	codeine and other non-opioid analgesics
N02AJ14	tramadol and dexketoprofen
N02AJ15	tramadol and other non-opioid analgesics
N02AJ16	tramadol and celecoxib
N02AJ18	oxycodone and acetylsalicylic acid
N02AJ19	oxycodone and ibuprofen
N02AJ23	hydrocodone and ibuprofen
N02BA	Salicylic acid and derivatives
N02BA01	acetylsalicylic acid
N02BA02	aloxiprin
N02BA03	choline salicylate
N02BA04	sodium salicylate
N02BA05	salicylamide
N02BA06	salsalate
N02BA07	ethenzamide
N02BA08	morpholine salicylate
N02BA09	dipyrocetyl
N02BA10	benorilate
N02BA11	diflunisal
N02BA12	potassium salicylate
N02BA14	guacetisal
N02BA15	carbasalate calcium
N02BA16	imidazole salicylate
N02BA51	acetylsalicylic acid, combinations excl. psycholeptics
N02BA55	salicylamide, combinations excl. psycholeptics
N02BA57	ethenzamide, combinations excl. psycholeptics
N02BA59	dipyrocetyl, combinations excl. psycholeptics
N02BA65	carbasalate calcium combinations excl. psycholeptics
N02BA67	magnesium salicylate, combinations excl. psycholeptics
N02BA71	acetylsalicylic acid, combinations with psycholeptics
N02BA75	salicylamide, combinations with psycholeptics
N02BA77	ethenzamide, combinations with psycholeptics
N02BA79	dipyrocetyl, combinations with psycholeptics
N02BB	Pyrazolones
N02BB01	phenazone
N02BB02	metamizole sodium
N02BB03	aminophenazone
N02BB04	propyphenazone
N02BB05	nifenazone
N02BB51	phenazone, combinations excl. psycholeptics
N02BB52	metamizole sodium, combinations excl. psycholeptics

N02BB53	aminophenazone, combinations excl. psycholeptics
N02BB54	propyphenazone, combinations excl. psycholeptics
N02BB71	phenazone, combinations with psycholeptics
N02BB72	metamizole sodium, combinations with psycholeptics
N02BB73	aminophenazone, combinations with psycholeptics
N02BB74	propyphenazone, combinations with psycholeptics
N02CC51	sumatriptan and naproxen
N04AA05	profenamine

B2) ACEi

ATC kód	Název
C09A	ACE INHIBITORS, PLAIN
C09AA	ACE inhibitors, plain
C09AA01	captopril
C09AA02	enalapril
C09AA03	lisinopril
C09AA04	perindopril
C09AA05	ramipril
C09AA06	quinapril
C09AA07	benazepril
C09AA08	cilazapril
C09AA09	fosinopril
C09AA10	trandolapril
C09AA11	spirapril
C09AA12	delapril
C09AA13	moexipril
C09AA14	temocapril
C09AA15	zofenopril
C09AA16	imidapril
C09BB02	enalapril and lercanidipine
C09BB03	lisinopril and amlodipine
C09BB04	perindopril and amlodipine
C09BB05	ramipril and felodipine
C09BB06	enalapril and nitrendipine
C09BB07	ramipril and amlodipine
C09BB12	delapril and manidipine
C09BB13	benazepril and amlodipine
C09BX02	perindopril and bisoprolol
C09BX04	perindopril, bisoprolol and amlodipine
C09BX05	ramipril and bisoprolol
C10BX07	rosuvastatin, amlodipine and lisinopril

C10BX11	atorvastatin, amlodipine and perindopril
C10BX14	rosuvastatin, amlodipine and perindopril
C10BX15	atorvastatin and perindopril
C10BX17	rosuvastatin and ramipril
C10BX18	atorvastatin, amlodipine and ramipril
C10BX21	rosuvastatin and perindopril

B3) sartany

ATC kód	Název
C09C	ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS (ARBs), PLAIN
C09CA	Angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain
C09CA01	losartan
C09CA02	eprosartan
C09CA03	valsartan
C09CA04	irbesartan
C09CA05	tasosartan
C09CA06	candesartan
C09CA07	telmisartan
C09CA08	olmesartan medoxomil
C09CA09	azilsartan medoxomil
C09CA10	fimasartan
C09DB	Angiotensin II receptor blockers (ARBs) and calcium channel blockers
C09DB01	valsartan and amlodipine
C09DB02	olmesartan medoxomil and amlodipine
C09DB04	telmisartan and amlodipine
C09DB05	irbesartan and amlodipine
C09DB06	losartan and amlodipine
C09DB07	candesartan and amlodipine
C09DB08	valsartan and lercanidipine
C09DB09	fimasartan and amlodipine
C10BX10	rosuvastatin and valsartan
C10BX16	rosuvastatin and fimasartan
C10BX19	atorvastatin, amlodipine and candesartan
C10BX20	rosuvastatin and telmisartan

B4) inhibitory reninu

ATC kód	název

C09XA01	remikiren
C09XA02	aliskiren
C09XA53	aliskiren and amlodipine

C1) neselektivní beta-blokátory

ATC kód	název
C07AA	Beta blocking agents, non-selective
C07AA01	alprenolol
C07AA02	oxprenolol
C07AA03	pindolol
C07AA05	propranolol
C07AA06	timolol
C07AA07	sotalol
C07AA12	nadolol
C07AA14	mepindolol
C07AA15	carteolol
C07AA16	tertatolol
C07AA17	bopindolol
C07AA19	bupranolol
C07AA23	penbutolol
C07AA27	cloranolol
C07AG	Alpha and beta blocking agents
C07AG01	labetalol
C07AG02	carvedilol
C07EA	Beta blocking agents, non-selective, and vasodilators
C07FX01	propranolol and other combinations
C07FX06	carvedilol and ivabradine

C2) verapamil a diltiazem

ATC kód	název
C05AE03	diltiazem
C08DA01	verapamil
C08DA51	verapamil, combinations
C08DB01	diltiazem

D1) prostaglandiny

ATC kód	název
A02BB	Prostaglandins
A02BB01	misoprostol
A02BB02	enprostil
A06AX03	lubiprostone
B01AC09	epoprostenol
B01AC11	iloprost
B01AC19	beraprost
B01AC21	treprostinil
B01AC27	selexipag
B01AC28	limaprost
C01EA	Prostaglandins
C01EA01	alprostadil
G02AD	Prostaglandins
G02AD01	dinoprost
G02AD02	dinoprostone
G02AD03	gemeprost
G02AD04	carboprost
G02AD05	Sulprostone
G02AD06	Misoprostol
G04BE01	alprostadil

D2) alfa1-sympatolytika

ATC kód	Název
C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists
C02CA01	prazosin
C02CA02	indoramin
C02CA03	trimazosin
C02CA04	doxazosin
C02CA06	urapidil
C07AG	Alpha and beta blocking agents
C07AG01	labetalol
C07AG02	carvedilol
C07FX06	carvedilol and ivabradine
G04BE06	Moxisylyte
G04CA01	alfuzosin
G04CA02	tamsulosin
G04CA03	terazosin
G04CA04	silodosin

G04CA51	alfuzosin and finasteride
G04CA52	tamsulosin and dutasteride
G04CA53	tamsulosin and solifenacin
G04CA55	doxazosin and finasteride

D3) PDE5i

ATC kód	název
A03AD01	papaverine
B01AC07	dipyridamole
B01AC23	cilostazol
C03BD	Xanthine derivatives
C03BD01	theobromine
C04AD	Purine derivatives
C04AD01	pentifylline
C04AD02	xantinol nicotinate
C04AD03	pentoxifylline
C04AD04	etofylline nicotinate
D11AX26	caffeine
G04BE02	papaverine
G04BE03	sildenafil
G04BE04	yohimbine
G04BE07	apomorphine
G04BE08	tadalafil
G04BE09	vardenafil
G04BE10	avanafil
G04BE11	udenafil
G04BE30	combinations
G04BE52	papaverine, combinations
G04CB51	finasteride and tadalafil
N06BC	Xanthine derivatives
N06BC01	Caffeine
N06BC02	Propentofylline
N06BX18	Vinpocetine
R03DA	Xanthines
R03DA01	diprophylline
R03DA02	choline theophyllinate
R03DA03	proxyphylline
R03DA04	theophylline
R03DA05	aminophylline
R03DA06	etamiphylline
R03DA07	theobromine
R03DA08	bamifylline
R03DA09	acefylline piperazine

R03DA10	bufylline
R03DA11	doxofylline
R03DA12	mepyramine theophyllinacetate
R03DA20	combinations of xanthines
R03DA51	diprophylline, combinations
R03DA54	theophylline, combinations excl. psycholeptics
R03DA55	aminophylline, combinations
R03DA57	theobromine, combinations
R03DA74	theophylline, combinations with psycholeptics
R03DB	Xanthines and adrenergics
R03DB01	diprophylline and adrenergics
R03DB02	choline theophyllinate and adrenergics
R03DB03	proxyphylline and adrenergics
R03DB04	theophylline and adrenergics
R03DB05	aminophylline and adrenergics
R03DB06	etamiphylline and adrenergics
V04CG30	caffeine and sodium benzoate

D4) léčiva ovlivňující endothelin

ATC kód	název
C02KX01	bosentan
C02KX02	ambrisentan
C02KX03	sitaxentan
C02KX04	macitentan
C02KX05	riociguat
C02KX06	sotatercept

D5) nifedipin

ATC kód	název
C07FB03	atenolol and nifedipine
C08CA05	nifedipine
C08CA55	nifedipine, combinations

D6) nitráty

ATC kód	název

A02BX12	bismuth subnitrate
C01DA	Organic nitrates
C01DA02	glyceryl trinitrate
C01DA04	methylpropylpropanediol dinitrate
C01DA05	pentaerithrityl tetranitrate
C01DA07	propatylnitrate
C01DA08	isosorbide dinitrate
C01DA09	trolnitrate
C01DA13	eritrityl tetranitrate
C01DA14	isosorbide mononitrate
C01DA20	organic nitrates in combination
C01DA38	tenitramine
C01DA52	glyceryl trinitrate, combinations
C01DA54	methylpropylpropanediol dinitrate, combinations
C01DA55	pentaerithrityl tetranitrate, combinations
C01DA57	propatylnitrate, combinations
C01DA58	isosorbide dinitrate, combinations
C01DA59	trolnitrate, combinations
C01DA63	eritrityl tetranitrate, combinations
C01DA70	organic nitrates in combination with psycholeptics
C01DX12	Molsidomine
C02DD	Nitroferricyanide derivatives
C02DD01	nitroprusside
C05AE01	glyceryl trinitrate
C05AE02	isosorbide dinitrate
D08AL01	silver nitrate
D09AA04	phenylmercuric nitrate
N01AX13	nitrous oxide
N01AX63	nitrous oxide, combinations
R07AX01	nitric oxide
V03AB08	sodium nitrite
V03AB22	amyl nitrite

D7) jiná přímá vazodilatancia

ATC kód	název
C02DB	Hydrazinophthalazine derivatives
C02DB01	dihydralazine
C02DB02	hydralazine
C02DB03	endralazine
C02DB04	cadralazine
C02DG	Guanidine derivatives

C02DG01	pinacidil

D8) nebivolol

ATC kód	název
C07AB12	nebivolol
C07FB12	nebivolol and amlodipine
C10BX22	rosuvastatin and nebivolol

D9) guanidinové deriváty

ATC kód	název
C02CC	Guanidine derivatives
C02CC01	betanidine
C02CC02	guanethidine
C02CC03	guanoxan
C02CC04	debrisoquine
C02CC05	guanoclor
C02CC06	guanazodine
C02CC07	guanoxabenz

Příloha č.3 ATC kódy kombinací léčiv

Následující tabulky jsou tabulky s ATC kódy léčiv, které obsahují kombinaci léčiv, jež obě ovlivňují renální hemodynamiku a obě léčiva z kombinace byla zároveň analyzovaná samostatně.

a) A1) + B2)

ATC kód	název
C09BA	ACE inhibitors and diuretics
C09BA01	captopril and diuretics
C09BA02	enalapril and diuretics
C09BA03	lisinopril and diuretics
C09BA04	perindopril and diuretics
C09BA05	ramipril and diuretics
C09BA06	quinapril and diuretics

C09BA07	benazepril and diuretics
C09BA08	cilazapril and diuretics
C09BA09	fosinopril and diuretics
C09BA12	delapril and diuretics
C09BA13	moexipril and diuretics
C09BA15	zofenopril and diuretics
C09BX01	perindopril, amlodipine and indapamide
C09BX03	ramipril, amlodipine and hydrochlorothiazide
C09BX06	perindopril, bisoprolol, amlodipine and indapamide
C10BX13	rosuvastatin, perindopril and indapamide

b) A1) + B3)

ATC kód	název
C09DA	Angiotensin II receptor blockers (ARBs) and diuretics
C09DA01	losartan and diuretics
C09DA02	eprosartan and diuretics
C09DA03	valsartan and diuretics
C09DA04	irbesartan and diuretics
C09DA06	candesartan and diuretics
C09DA07	telmisartan and diuretics
C09DA08	olmesartan medoxomil and diuretics
C09DA09	azilsartan medoxomil and diuretics
C09DA10	fimasartan and diuretics
C09DX01	valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide
C09DX03	olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide
C09DX06	candesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide
C09DX07	irbesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide
C09DX08	telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide

c) A1) + B4)

ATC kód	název
C09XA52	aliskiren and hydrochlorothiazide
C09XA54	aliskiren, amlodipine and hydrochlorothiazide

d) A1) + C1)

ATC kód	název
C07BA	Beta blocking agents, non-selective, and thiazides

C07BA02	oxprenolol and thiazides
C07BA05	propranolol and thiazides
C07BA06	timolol and thiazides
C07BA07	sotalol and thiazides
C07BA12	nadolol and thiazides
C07BA68	metipranolol and thiazides, combinations
C07BG	Alpha and beta blocking agents and thiazides
C07BG01	labetalol and thiazides
C07CA	Beta blocking agents, non-selective, and other diuretics
C07CA02	oxprenolol and other diuretics
C07CA03	pindolol and other diuretics
C07CA17	bopindolol and other diuretics
C07CA23	penbutolol and other diuretics
C07CG	Alpha and beta blocking agents and other diuretics
C07CG01	labetalol and other diuretics
C07DA	Beta blocking agents, non-selective, thiazides and other diuretics
C07DA06	timolol, thiazides and other diuretics

e) A1) + D2)

ATC kód	název
C02LE	Alpha-adrenoreceptor antagonists and diuretics
C02LE01	prazosin and diuretics
C07BG	Alpha and beta blocking agents and thiazides
C07BG01	labetalol and thiazides
C07CG	Alpha and beta blocking agents and other diuretics
C07CG01	labetalol and other diuretics

f) A1) + D5)

ATC kód	název
C08GA01	nifedipine and diuretics

g) A1) + D7)

ATC kód	název
C02LG	Hydrazinophthalazine derivatives and diuretics
C02LG01	dihydralazine and diuretics
C02LG02	hydralazine and diuretics

C02LG03	picodralazine and diuretics
C02LG51	dihydralazine and diuretics, combinations with other drugs
C02LG73	picodralazine and diuretics, combinations with psycholeptics
C02LX	Other antihypertensives and diuretics
C02LX01	pinacidil and diuretics

h) A1) + D9)

ATC kód	Název
C02LF	Guanidine derivatives and diuretics
C02LF01	guanethidine and diuretics

i) A1) + D8)

ATC kód	název
C07BB12	nebivolol and thiazides

j) A4) + B3)

ATC kód	název
C09DX04	valsartan and sacubitril

k) B1) + B2)

ATC kód	Název
C10BX04	simvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril
C10BX06	atorvastatin, acetylsalicylic acid and ramipril
C10BX12	atorvastatin, acetylsalicylic acid and perindopril

l) B1) + C1)

ATC kód	název

C07FX02	sotalol and acetylsalicylic acid

m) B1) + D1)

ATC kód	název
M01AE56	naproxen and misoprostol

n) B2) + C2)

ATC kód	název
C09BB10	trandolapril and verapamil

o) B2) + D8)

ATC kód	název
C09BX07	zofenopril and nebivolol

p) B3) + B4)

ATC kód	název
C09DX02	valsartan and aliskiren

q) B3) + D8)

ATC kód	název
C09DX05	valsartan and nebivolol

r) D2) + D3)

ATC kód	název
G04CA54	tamsulosin and tadalafil

s) D3) + D4)

ATC kód	název
C02KX52	ambrisentan and tadalafil
C02KX54	macitentan and tadalafil