

# Glifloziny z pohledu nefrologa

**Petr Tábořský**

Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha  
Affidea Praha, s. r. o.

Glifloziny jsou skupinou léků, které byly původně uvedeny na trh jako antidiabetika, ale později řada studií prokázala jejich příznivý efekt u srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin. Jejich zavedení do praxe umožnilo včasnou léčbu těchto onemocnění a omezení jejich pozdních komplikací. V nefrologii se uplatňují jako nefroprotektiva, diuretika a léčba kardio-renálního syndromu. Nefroprotektice znamená nejenom oddálení konečného selhání ledvin, ale i snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací spojených s poruchou funkce ledvin. Použití gliflozinů jako diuretika umožňuje snížit dávku kličkových diuretik a tím snížit riziko jejich nežádoucích účinků. Včasná léčba srdečního selhání brání rozvoji kardio-renálního syndromu, který je častou příčinou hospitalizací. Konečně použití gliflozinů přimělo lékaře překročit hranice svých úzkých specializací a vidět metabolicko-kardio-renální syndrom jako chorobu, která se může vyskytovat v různých podobách, ale přesto mít společnou léčbu.

**Klíčová slova:** glifloziny, chronické onemocnění ledvin, kardio-renální syndrom, nefroprotektice.

## Gliflozins – the nephrologist's point of view

Gliflozins are a group of agents that were originally marketed as antidiabetic drugs, but later several studies demonstrated their beneficial effect in heart failure and chronic kidney disease. Their introduction into practice has allowed early treatment of these diseases and a reduction in their late complications. In nephrology they are applied as nephroprotective agents, diuretics and treatment of cardio-renal syndrome. Nephroprotection means not only delaying end-stage renal failure but also reducing the incidence of cardiovascular complications associated with renal dysfunction. The use of gliflozins as a diuretic allows for a reduction in the dose of loop diuretics and thus reducing the risk of their adverse effects. Early treatment of heart failure prevents the development of cardio-renal syndrome, which is a frequent cause of hospitalization. Finally, the use of gliflozins has forced physicians to go beyond the boundaries of their narrow specialties and see metabolic-cardio-renal syndrome as a disease that can occur in different forms but still have a common treatment.

**Key words:** gliflozins, cardio-renal syndrome, chronic kidney disease, nephroprotection.

Nemoci ledvin se dostávají v posledních letech do popředí zájmu veřejnosti i médií z důvodů, které nás nemohou těšit. Chronické onemocnění ledvin (CKD) se podle kvalifikovaného odhadu odborníků Světové zdravotnické organizace dostává stále výše na žebříčku příčin úmrtí. Ze zkoumaných 250 možných příčin úmrtí je celosvětově většina na ústupu, ale 36 z nich má prognózu opačnou. CKD se stává pomyslným „skokanem roku“, ze 16. místa v pořadí příčin úmrtí v roce 2016 je projektováno 5. místo v roce 2040 (1). Srovnatelný vzestup má pouze Alzheimerova choroba. Léčení pokročilých stadií onemocnění ledvin je obtížné a nákladné, náhrada funkce ledvin patří mezi finančně nej-

náročnější léčebné postupy. Nejčastěji citovaným slovem v nefrologii posledních let je proto nefroprotektice. Opatření, která mohou zpomalit průběh CKD, mají zásadní význam pro pacienty samotné i pro společnost jako celek. Nejstarším nefroprotektivním opatřením je nízkobílkovinná dieta. Z farmakologických postupů se již více než 20 let používá blokáda renin-angiotensinového systému. Posledním příspěvkem jsou léky původně uvedené na trh jako antidiabetika, které později ukázaly velký léčebný potenciál i pro nediabetické pacienty. Standardem léčby CKD se staly především inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT) v ledvinách, glifloziny.

Glifloziny mají velmi zajímavou historii (2). Jejich základem je florizin, který byl objeven v první polovině 19. století jako sloučenina obsažená v kůře jabloní. Chemicky patří mezi polyfenoly a vedle kůry je obsažen i v nezralých plodech a listech jabloně. V 19. století ještě neexistoval farmaceutický průmysl, a proto byla snaha najít sloučeniny s léčebným účinkem v přírodě. U florizinu se v té době zdálo, že jde o slepou uličku, po podání experimentálním zvířatům i zdravým dobrovolníkům působil glykosurií. V době, kdy inzulin stále ještě čekal na svůj objev a patofyziologie diabetu byla zcela neznámá, se zdálo, že florizin je sloučenina diabetogenní. V roce 1886 si von Mering poprvé všiml, že florizin snižuje hladinu cukru v krvi pokusných psů (3). Ve 30. letech 20. století používal florizin k výzkumným účelům Homer Smith, „otec moderní nefrologie“, po dalších 30 letech byl objasněn mechanismus účinku florizinu na buněčné úrovni: blokáda sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT). Pomohlo k tomu studium renální glykosurie, která je způsobena genetickým defektem SGLT. Vedle transportéru v ledvinách, nyní označovaného jako SGLT2, byl objeven i podobný mechanismus ve střevě, označovaný jako SGLT1.

Florizin sám o sobě je jako lék pro klinickou praxi nepoužitelný, především pro nízkou biologickou dostupnost po perorálním podání. V roce 2002 byl syntetizován první syntetický analog florizinu vhodný pro klinické použití – selektivní inhibitor SGLT2, dapagliflozin. V Evropě byl schválen k léčbě diabetu 2. typu v roce 2012, v USA o 2 roky později. Krátce poté následovaly další podobné molekuly – kanagliflozin v roce 2013 a empagliflozin schválený 2014. V roce 2015 byla publikována studie EMPA-REG OUTCOME, která jako první ukázala příznivé účinky blokády SGLT mimo efekt na diabetes: 38% snížení relativního rizika úmrtí na kardiovaskulární komplikace (KVK), 35% redukci hospitalizací pro srdeční selhání a 32% redukci mortality z jakékoliv příčiny (4). Všechny počáteční studie s glifloziny ukazovaly i příznivý efekt na ledviny, především snížení proteinurie. V roce 2020 byla publikována první velká studie s dapagliflozinem zaměřená na ledviny bez ohledu na přítomnost diabetu: DAPA-CKD (5). Ukázala 44% snížení relativního rizika renálně-specifického výstupu, tj. 50% snížení odhadované glomerulární filtrace (eGF), selhání ledvin s potřebou náhrady funkce ledvin dialýzou nebo úmrtí z renálních příčin. Vedle toho potvrdila pokles rizika úmrtí z jakékoliv příčiny, prakticky ve stejném rozsahu jako předchozí studie, tentokrát o 31 %. Meta-analýza z roku 2022 identifikovala celkem 13 velkých studií s glifloziny, které zahrnovaly celkem 90 409 diabetických i nediabetických pacientů (6). Souhrnný efekt byla 37% redukce rizika progresu renálního onemocnění. Progrese byla definována jako více než 50% pokles eGF od randomizace, trvalý pokles eGF pod 15 ml/min (= 0,25 ml/s), potřeba náhrady funkce ledvin dialýzou nebo transplantací ledviny a úmrtí na selhání ledvin. Období 2015 až 2022 tak zcela nově definovalo pojem nefroprotektce a zásadně změnilo pohled na CKD.

Pojďme se podívat na to, co je příčinou tohoto převratu a proč mají nefrologové glifloziny tak rádi. Fyziologickou funkcí SGLT2 je reabsorpce glukózy v proximálním tubulu ledviny. Za normálních okolností jde o cca 90% glukózy profiltrované v glomerulech. SGLT1 je v průběhu nefronu umístěn více distálně, vychytává pouze 10% glukózy, která unikla reabsorpci pomocí SGLT2. Při selektivní blokáde SGLT2 se aktivita SGLT1 zvýší až na 40 %. To má v praxi velký význam, užívání gliflozinů nevede ke

kompletní ztrátě glukózy a pacient tak není ohrožen hypoglykemií (7). Glifloziny uvedené na trh se liší právě v poměru inhibice SGLT1 a SGLT2. Dosud popsáný efekt je přínosem hlavně pro diabetology, vylučování glukózy močí zlepšuje kontrolu diabetu.

Pro vysvětlení nefroprotektivního efektu musíme jít dále do fyziologie ledvin. Klíčovým mechanismem nefroprotektce je snížení intraglomerulárního tlaku, tento děj poprvé popsal Brenner před více než 40 lety (8). Částečná ztráta funkce ledvin z jakékoliv příčiny vede k adaptivním hemodynamickým změnám, které přispívají ke konečné destrukci zbylých glomerulů, nezávisle na původním onemocnění. Ztráta glomerulů vede ke zvýšení krevního průtoku ve zbytku ledviny, zvýšení intraglomerulárního tlaku a postupně i k morfologickým změnám (9). Ty jsou nejprve ultrastrukturální, splývání pedicel epiteliálních buněk (podocytů), později jsou patrné i ve světelné mikroskopii. Tady můžeme vidět expanzi mesangia, jeho hyalinizaci a v konečné fázi sklerotizaci celého glomerulu. Jednoduchým jazykem můžeme říct, že zbytek ledviny se snaží nahradit ztracenou tkáň zvýšeným výkonem a jako u každého stroje vede i u ledvin tento zvýšený výkon k rychlejšímu opotřebení a posléze poškození. Ledvina se „chová“ tak, že pro okamžité zvýšení GF po ztrátě části glomerulů obětuje svoji budoucnost. První známkou popsaného děje, kterou můžeme zachytit v klinické praxi, je narůstající proteinurie. Poškozené glomeruly propouštějí bílkoviny, nejdříve o malé velikosti, proto je nejcitlivějším testem vyšetření albuminurie.

Patofyziologickým mechanismem, který se zde uplatňuje, je tubuloglomerulární zpětná vazba. To je zpětnovazební mechanismus, který slouží k udržení stabilní hodnoty GF za podmínek kolísání systémového krevního tlaku. V situaci, kdy krevní tlak poklesne, sníží se GF a do oblasti makula densa (MD) se dostává menší množství natria. Tento signál vede k aktivaci juxtaglomerulárního aparátu (JGA), který je „výkonnou“ složkou autoregulace. Čím je možné filtraci v glomerulech zvýšit? Na úrovni organismu zvýšením krevního tlaku, na úrovni ledvin otevřením přírodní tepénky glomerulu (vazodilatací vas afferens). Zvýšení systémového tlaku obstará aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), zvýšení průtoku krve glomerulem zajišťuje souhra několika parakrinně působících látek jako jsou prostaglandiny, dopamin, kalcium a angiotensin II. Tím se zvýší filtrační tlak a předchází úroveň GF je zachována. Pokud jde o krátkodobý jev, je všechno v pořádku.

Problém nastává, když se jedná o dlouhodobou aktivaci JGA. K lepšímu pochopení je vhodný popis tohoto děje u diabetika. Při hyperglykemii je zvýšené množství glukózy profiltrováno v glomerulech do primitivní moči a SGLT2 ve snaze vrátit co největší podíl zpět do oběhu, musí společně s glukózou transportovat i velké množství sodíku, jde o sodíko-glukózový kotransport, obě molekuly jsou transportovány současně a ve stejném směru. Tím se sníží koncentrace sodíku, který se dostává v primitivní moči do oblasti MD. Snížená koncentrace sodíku v moči je „překládána“ jako ohrožení GF. Snížilo se množství sodíku, tudíž byla nižší filtrace, je třeba začít něco dělat pro její zvýšení, to je „úvaha“ autoregulačního mechanismu. Přichází již popsaná aktivace JGA a zvýšení filtračního tlaku. Diabetes ale vyléčit neumíme, takže aktivace JGA trvá dlouhé roky. A tady je právě místo pro nefroprotektivní účinek gliflozinů. Zablokováním SGLT2 zvýší koncentraci sodíku v proximálním tubulu, MD dostává signál „vše je v pořádku“ a aktivace JGA se nekoná,

INZERCE

autoregulační mechanismus je zablokován. Na úrovni organismu to poznáme podle toho, že se úroveň GF krátkodobě sníží.

Pozorného čtenáře na tomto místě jistě napadne otázka, jak to funguje u pacienta ne-diabetika, kde není přítomna hyperglykemie? Glifloziny se podávají jako nefroprotektce pacientům se sníženou funkcí ledvin. Ztráta části glomerulů vede k Brennerově hyperfiltraci ve zbylých nefronech, která je poháněna stejným mechanismem jako hyperfiltrace u diabetika. Také tady dojde po podání gliflozinu ke snížení GF, ale z nižšího základu. Bylo to popsáno ve všech studiích s glifloziny, bezprostřední reakcí na jejich podání bylo vždy snížení aktuální hodnoty GF. Nefroprotektce spočívá v tom, že se tím sníží rychlost poklesu funkce ledvin v delším časovém horizontu. Hodnotu GF nikdy nemůžeme vrátit zpět, zaniklé glomeruly žádný léčebný postup k funkci nevrátí. Hlavním benefitem pro pacienta je zde zpomalení progresu CKD. Čím dříve začneme, tím je oddálení konečného stadia selhání ledvin větší. V časných stadiích CKD je prostě počet zachovalých glomerulů, které můžeme nefroprotekticky zachraňovat, větší. Snížení hyperfiltrace zpomalí morfologické změny v glomerulech a sníží rychlost úbytku funkce ledvin. Ve studii DAPA-CKD byl pokles GF ve skupině léčené dapagliflozinem 1,67 ml/min/rok, ve skupině s placebem 3,59 ml/min/rok, tedy více než dvojnásobný.

Malá odbočka do praktického života. O tom, že výše popsaný mechanismus funguje a jde skutečně o zvýšení filtrace v glomerulech, se můžeme přesvědčit u mladých diabetiků 1. typu, kde krátce po manifestaci diabetu lze prokázat hyperfiltraci, při běžném vyšetření dostáváme vyšší hodnotu GF, než je norma. Tady ale zasáhnout pomocí gliflozinů zatím nemůžeme. Indikační kritéria gliflozinů pracují v případě diabetiků pouze s diabetem 2. typu a u všech typů nemocných jen se sníženou funkcí ledvin. Je tomu tak především proto, že do studií s glifloziny byli zařazováni právě tyto pacienti. U nemocných s diabetem 1. typu se podávání gliflozinů nedoporučuje, je zde obava z diabetické ketoacidózy, hyperfiltraci u diabetiků 2. typu obvykle v praxi nezastihneme.

Abychom byli spravedliví, idea nefroprotektce nepřišla s glifloziny, snaha snížit intraglomerulární tlak trvá minimálně od zmíněných Brennerových studií. V době, kdy je autor publikoval, nebyl znám žádný farmakologický mechanismus, jak hyperfiltraci ovlivnit. Sám Brenner si všímá omezení bílkovin v dietě, které funguje podobným způsobem. Už Thomas Addis v 1. polovině 20. století pozoroval, že ledviny experimentálních zvířat krmených masem hypertrofují, a postuloval ideu, že vylučování močoviny vyžaduje „práci“ (v originále „renal work“). V akutním pokusu se u psů po podání masa v dávce 10 g na kg váhy zvířete zvýšila GF o 40 až 100 % (10). Později byl podobný efekt pozorován i u lidí. Brenner to vysvětluje evoluční potřebou přechodně zvyšovat vylučovací schopnost ledvin při nárazovém příjmu bílkovin u pravěkých lovců. Trvalé zvýšení u moderních lidí, kteří konzumují bílkoviny denně ve velkém množství, vidí jako rizikový faktor a příčinu poklesu GF s věkem. Z tohoto důvodu zkoumal nízkobílkovinnou dietu jako metodu nefroprotektce. Omezený příjem bílkovin sníží hyperfiltraci v reziduálních nefronech a zpomalí proces jejich zániku. Shodou okolností funguje nízkobílkovinná dieta na stejném místě nefronu jako glifloziny, snižuje přítok krve do glomerulu afferentní arterioulou.

Deset let po klíčovém Brennerově článku se dostaly na trh inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEI) a později sartany neboli blokátory receptoru pro angiotensin II (ARB). Obě skupiny léků mají společnou blokádu RAAS, která se mimo jiné projevuje vazodilací odvodné cévy glomerulu, *vas efferens*. A byl to opět Barry M. Brenner, který publikoval v roce 2001 článek o nefroprotektivním účinku losartanu. Ve studii uveřejněné v *The New England Journal of Medicine* snížil losartan po 42 měsících sledování riziko zvýšení kreatininu na dvojnásobek o 25 % a riziko dosažení konečného stadia selhání ledvin o 28 %. Pro nás je důležité, že studie s glifloziny proběhly u pacientů, kteří již měli nefroprotektici ACEI nebo ARB. Glifloziny nefroprotektici dále navyšují, jejich účinek se s účinkem blokátorů RAAS počítá.

Dalším důvodem, proč mají nefrologové rádi glifloziny, je kardio-renální syndrom (KRS). Kombinace srdeční hypertrofie a onemocnění ledvin s proteinurií si všiml již v první polovině 19. století Richard Bright. V době, kdy jedinou diagnostickou metodou bylo u srdce fyzikální vyšetření a u ledvin zkouška moči varem, to byl obdivuhodný výkon. Na druhé straně byl Bright v určité výhodě, protože v *Guy's Hospital* v Londýně pracoval ve třech odbornostech zároveň. Byl klinikem, internistou, který sám ošetřoval své pacienty, ale zároveň byl i biochemikem, který prováděl laboratorní vyšetření. A nakonec byl i patologem, který zemřelé pacienty pitval. Jako Brightova choroba byla označována onemocnění ledvin s proteinurií ještě 100 let po Brightově smrti. Poté byl název opuštěn, protože se ukázalo, že se nejedná o nozologickou jednotku, ale o klinický syndrom, jehož část tvoří právě kardio-renální pacienti. Klasifikaci KRS vytvořila pracovní skupina, jejíž vůdčí osobností byl italský nefrolog Claudio Ronco, publikována byla v roce 2008. Podstatou této klasifikace je na prvním místě třídění podle orgánu, který je postižen jako první – syndrom kardio-renální a syndrom reno-kardiální. Obě skupiny se potom dělí podle časového průběhu na akutní a chronické. Internista se setkává především s chronickými formami. Pacientů s chronickým selháním srdce (CHSS) přibývá, především proto, že díky zlepšené kardiologické péči pacienti přežívají akutní stadia postižení srdce nejrozličnější etiologie. Snížený srdeční výkon ale není bez následku pro ledviny, proto přibližně polovina pacientů s CHSS má také sníženou funkci ledvin. Tato kategorie pacientů zatím není příliš statisticky zpracována, ale z každodenní praxe je zřejmé, že se stávají velmi často závislými na náhradě funkce ledvin dialýzou, transplantace ledviny je zde jen velmi málo pravděpodobná. Postižení srdce u nemocných s CKD bylo prorocky popsáno již v článku z roku 1974, kde si autoři všimli u dialyzovaných pacientů zvýšeného výskytu infarktu myokardu a srdečního selhání (11). Nazvali to akcelеровanou aterosklerózou v důsledku selhání ledvin. U dialyzovaných pacientů bylo postižení srdce nápadně časté už v době, kdy výskyt ischemické choroby srdeční byl vysoký i v obecné populaci. Postupem času s příchodem nových léčebných metod se začala situace zlepšovat, ale rozdíl ve výskytu KVK mezi nemocnými s normální funkcí ledvin a nemocnými s CKD zůstal zachován. Ukázalo se, že CKD je jedním z nejdůležitějších rizik pro vznik těchto komplikací. Výskyt infarktu myokardu, srdečního selhání, mozkové mrtvice nebo aterosklerotického postižení periferních tepen je u nemocných s CKD dokonce vyšší než u diabetiků. Podrobnější

rozbór všech aspektů KRS je mimo možnosti tohoto článku. Vraťme se ke gliflozinům a jejich roli při léčbě KRS.

Při KRS typ 2 se jedná primárně o postižení srdce. Ledvinami prochází 20–25 % krve, kterou srdce přečerpává, je tudíž logické, že při sníženém srdečním výdeji funkce ledvin trpí. Dlouhou dobu převládal názor, že příčinou zhoršené funkce ledvin při CHSS je snížená perfuse ledvin (12). Katetrizační studie ukázaly, že hlavní příčinou je žilní městnání v ledvinách. Porucha funkce ledvin nejlépe korelovala s tlakem v pravé síni nebo s centrálním žilním tlakem, nikoliv se srdečním indexem (13). KRS typ 4 začíná onemocněním ledvin s postupným poklesem GF (14). Srdce je postiženo sekundárně, a to jak klasickými rizikovými faktory častými právě u CKD, tak i netradičními rizikovými faktory specifickými pro CKD. Klasickými rizikovými faktory rozumíme ty, které se vyskytují i v obecné populaci nezávisle na funkci ledvin. Patří sem především hypertenze, diabetes a dyslipidemie. Jako netradiční rizikové faktory jsou označovány komplikace CKD, které mají podíl na vzniku postižení srdce a cév. Patří sem chronický mikrozánět, porucha metabolismu vápníku a fosforu, sekundární hyperparatyreóza, anémie, vliv uremických toxinů, převodnění. Tady se setkává téma nefroprotektce s kardio-renálním syndromem (15). Musíme mít na paměti, že zvýšené riziko KVK plynule stoupá s postupujícím selháním ledvin. V roce 2004 publikoval Go studii, která na velkém počtu osob ukázala, že riziko KVK je při hodnotě GF nižší než 0,25 ml/s (CKD 5) 3,4x vyšší než při hodnotách GF vyšších než 1 ml/s (CKD 1 a 2) (16). Další studie potvrdily přímou úměru mezi albuminurií jako známkou poškození ledvin a frekvencí KVK, resp. mortalitou na tyto komplikace (17). To znamená, že nefroprotektou nejenže oddalujeme konečné stadium selhání ledvin s potřebou dialýzy, ale zároveň i snižujeme riziko úmrtí na infarkt myokardu nebo selhání srdce.

Kombinace postižení dvou různých orgánů pochopitelně zhoršuje prognózu pacientů. Působení orgánů je vzájemné, selhávající ledviny dále přispívají ke zhoršenému výkonu srdce, přežití pacientů s CHSS je závislé na úrovni funkce ledvin. Podle převládajících klinických rysů můžeme odlišit 2 fenotypy, které se částečně kryjí s kategoriemi KRS (18). Nemocní s KRS typ 2 jsou relativně mladší, spíše muži, mají nižší BMI, nižší krevní tlak a vyšší hodnoty atriálních natriuretických faktorů (ANF). Jejich srdeční selhání je častěji charakterizováno omezenou ejekční frakcí levé komory srdeční (HFrEF). Ve srovnání s tím je KRS typ 4 častější ve vyšším věku, u žen s vyšším BMI, s hypertenzí nebo diabetem, zvýšení ANF je mírnější. U těchto pacientů převládá srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF).

Pro oba zmíněné typy KRS je typické, že pacienti špatně tolerují větší změny hydratace. Typický scénář vypadá tak, že u pacienta se srdečním selháním je nastavena diuretická léčba, po které se sníží hydratace, resp. městnání v kritických orgánech (19). U pacientů s KRS typ 4 velmi často pokles hydratace zvýší hodnotu sérového kreatininu. Nejedná se o progresi renálního onemocnění v pravém slova smyslu, stav ledvin se nezměnil. Angličtina v této souvislosti používá přímo termín zhoršení funkce ledvin (worsening kidney function, WKF), jako odlišení od progresu CKD, ale i od akutního selhání ledvin (AKI). V této chvíli jde o nastavení euvolemie, jako stavu hydratace, který vyhovuje oběma orgánům (20). Euvolemie je termín, který používá častěji kardiologická literatura, nefrologům je bližší termín „suchá váha“, protože

se se stejným problémem setkávají u dialyzovaných pacientů, kde je historicky tento pojem zavedený. Jde vlastně o hledání o hledání kompromisu mezi opačnými požadavky na hydrataci u obou orgánů. V minulosti byla hlavním a často jediným prostředkem k dosažení suché váhy kličková diuretika, obvykle ve vyšších dávkách, které mají mnoho nežádoucích účinků. Kombinace kličkových diuretik s thiazidy má silnější efekt za cenu vyšší frekvence nežádoucích účinků (hyponatremie, hypokalemie, hyperurikemie, zhoršení funkce ledvin). Kombinace s glifloziny nežádoucí účinky naopak eliminuje, metabolické efekty jsou menší, funkce ledvin zůstává stejná i po snížení hydratace. Je to způsobeno výše popsáním efektem na tubuloglomerulární zpětnou vazbu. Někdy se mluví o šetřícím účinku gliflozinů na kličková diuretika, přidání gliflozinu umožňuje snížit jejich dávku.

U pacientů s KRS typ 4 je kompromisní pásmo hydratace velmi úzké a již malé vybočení od suché váhy v rozsahu 2 kg v obou směrech vede ke komplikacím. Jednou z příčin je snížená elasticita cév postižených kalcifikacemi, která je častá u nemocných s CKD. Mluvíme o snížené arteriální complianci a žilní kapacitanci. A tady mají glifloziny opět své nezastupitelné místo, studie CAMEO-DAPA ukázala pozitivní vliv dapagliflozinu na toleranci zátěže u nemocných s HFpEF (21). Tento efekt je zprostředkován právě ovlivněním elasticity cév.

Vedle praktického dopadu na nefroprotektu a léčení KRS přineslo používání gliflozinů několik systémových změn. Jako první bych viděl větší spolupráci mezi diabetology, kardiology a nefrology. Glifloziny přispěly k rozšíření pojmu metabolicko-kardio-renální syndrom, specialisté různých oborů si uvědomili, že u velké části pacientů onemocnění sice začíná jako diabetes, srdeční selhání nebo porucha funkce ledvin, ale postupně se k primární diagnóze přidávají další a pacient má po čase všechny formy této nemoci společně. Kardiolog si najednou mnohem více uvědomuje, že jeho pacient má s velkou pravděpodobností i postižení ledvin a aktivně vyšetřuje albuminurii. Podobně nefrolog pátrá po časných známkách srdečního selhání u svých pacientů a vyšetřuje ANF.

Druhá systémová změna je v chápání časového průběhu onemocnění. Dlouhou dobu nás časná stadia jak CKD, tak CHSS nechávala v klidu. Převládající obraz je kardiak trávící noc v křesle, protože pro dušnost nemůže spát vleže. Podobně pacient se selháním ledvin byl pro nás starší člověk s oteklými nohama při nefrotickém syndromu. To je ale v obou případech jen špička ledovce, konečné stadium mnohaletého vývoje. Zavedení moderní terapie nás přimělo zabývat se časnou diagnózou. Častým obrázkem z nefrologické ambulance je pacient, který přichází na doporučení praktického lékaře pro zvýšený kreatinin, ale sám žádné potíže nemá. Takového pacienta léčíme glifloziny, protože víme, že už v časných stadiích CKD stoupá riziko KVK a jakékoliv snížení progresu CKD sníží i riziko těchto komplikací.

Třetí změna se týká samotných pacientů. Preventivní léčba v časných stadiích onemocnění je pro laika náročná k pochopení. Především u starších pacientů je zažitý vzorec chování „k doktorovi jdu, až když je mi špatně“. Motivovat někoho k užívání nového léku dříve, než přijdou potíže, je často obtížné. Tady můžeme jen závidět kolegům chirurgům. Po několika biliárních kolikách prakticky nikdo o nutnosti cholecystektomie nepochybuje. Motivovat pacienta k uží-

vání léků s tím, že oddálí potřebu dialýzy, která je zatím někde v daleké budoucnosti, vyžaduje od lékaře především trpělivost a velkou přesvědčivost ve vyjadřování.

Jako shrnutí několik důležitých pravidel pro práci s glifloziny:

1. Jejich nasazení by mělo přijít co nejdříve, mějme na paměti, že riziko KVK stoupá již v raných stádiích CKD.
2. Po časných známkách CKD a CHSS je třeba aktivně pátrat, pacient je v tomto stadiu onemocnění často asymptomatický.
3. Současná doporučení říkají, že gliflozin by měl dostávat společně s inhibitorem RAAS a statinem každý pacient s CKD až na taxativně vymezené výjimky. Česká verze doporučení byla publikována v tomto časopise před 3 roky (22).
4. Léčba gliflozinem by měla trvat až do konečného stadia selhání ledvin, tj. do přechodu na dialýzu nebo do transplantace ledviny.
5. Efektivita gliflozinu se posuzuje podle dlouhodobého poklesu funkce ledvin, nikoliv podle jejich akutních a přechodných změn.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–2090.
2. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(1):31–38.
3. Jörgens V. The roots of SGLT inhibition: Laurent-Guillaume de Koninck, Jean Servais Stas and Freiherr Josef von Mering. *Acta Diabetol*. 2019;56(1):29–31.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128.
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–1446.
6. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788–1801.
7. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50 % of filtered glucose load in humans. *Diabetes*. 2013;62(10):3324–3328.
8. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*. 1981;241(1):F85–F93.
9. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*. 1982;307(11):652–659.
10. MacKay, Eaton M., MacKay, Lois Lockard and Addis, T. FACTORS WHICH DETERMINE RENAL WEIGHT. *American Journal of Physiology-Legacy Content* September 1928 86(2):459
11. Lindner, A., Charra, B., Sherrard, D. J., & Scribner, B. H. (1974). Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 1974;290(13):697–701.
12. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1268–1274.
13. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589–596.
14. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527–1539.
15. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation*. 2020;142(11):1028–1039.
16. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–1305.
17. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341–1352.
18. Rasalam R, Sindone A, Deed G, Audehm RG, Atherton JJ. State of precision medicine for heart failure with preserved ejection fraction in a new therapeutic age. *ESC Heart Fail*. Published online January 23, 2025. doi:10.1002/ehf2.15205
19. Chandramohan D, Simhadri PK, Jena N, Palleti SK. Strategies for the Management of Cardiorenal Syndrome in the Acute Hospital Setting. *Hearts*. 2024; 5(3):329–348.
20. Katz SD. In search of euvolemia in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2(3):306–307.
21. Tada A, Burkhoff D, Naser JA, et al. Dapagliflozin Enhances Arterial and Venous Compliance During Exercise in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the CAMEO-DAPA Trial. *Circulation*. 2024;150(13):997–1009.
22. Viklický O, Ryšavá R, Tesař V, Rychlík I, Prázný M, Česka R, Haluzík M. Expertní stanovisko ke spolupráci diabetologů a internistů s nefrology v péči o nemocné s chronickým onemocněním ledvin. *Vnitř Lek*. 2022;68(7):426–431.