

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 nefroprotektí 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 tito 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 močovin 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 vazodilatací 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 sčítá.

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 zemiřel 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 nejrůznější 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 akcelerovanou 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