



Obrázek 1 znázorňuje tyto mechanismy a zároveň ukazuje, jak jsou tyto mechanismy blokovány při podávání NSA a RAASi (ACE-inhibitorů nebo sartanů). Jednak NSA utlumí produkci prostaglandinů a sníží tak vazodilataci aferentní arterioly a jednak RAASi utlumí vazokonstrikci eferentní arterioly. Kombinace těchto dvou lékových skupin s diuretiky (která mohou přispět ke vzniku hypovolemie) se nazývá triple whammy, což lze přeložit jako trojitá facka (Vachek takovou kombinaci přilehavě označuje jako „trio infernal“).

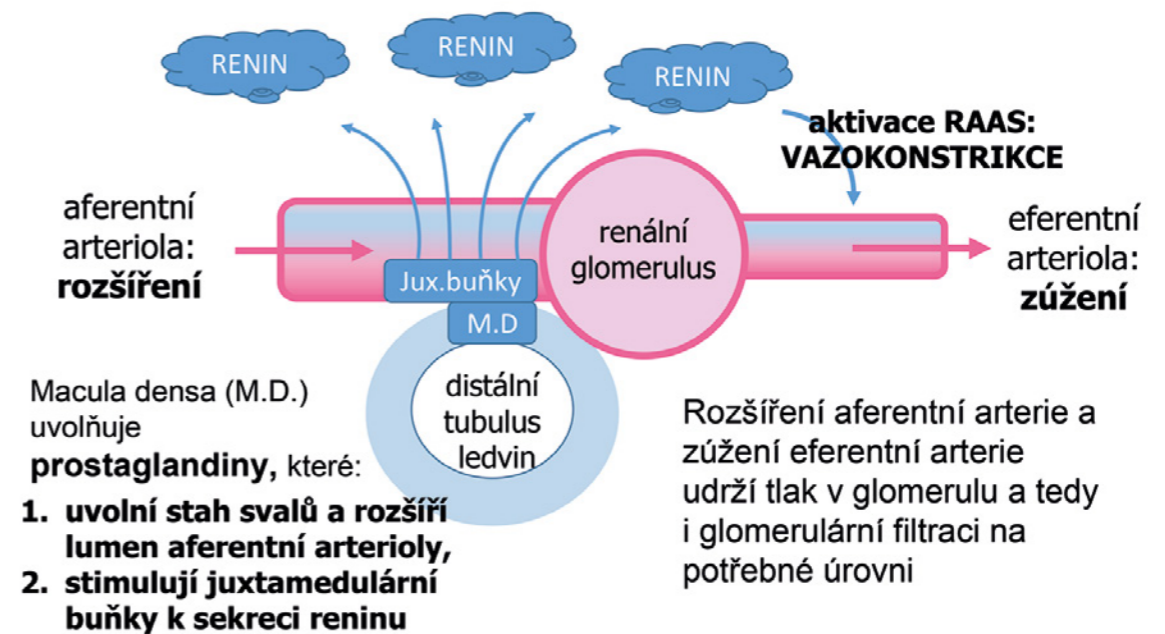
Na prerenálním poškození se kromě snížení intraglomerulárního tlaku podílí i další mechanismy, z nichž nejdůležitější je hypoxie. Ta při hypoperfuzi ledvin souvisí se vznikem funkčních zkratů mezi paralelně probíhajícími arteriálními a venózními vasa recta, která tvoří tzv. protiproudový systém. Arteriální krev je pak v určitých oblastech ledvin chudší na kyslík (4). Dalšími léky, které mohou navodit na dávce závislou vazokonstrikci aferentní arterioly glomerulu, jsou cyklosporin a takrolimus.

Interakci inhibitorů RAAS, NSA a diuretik popisuje řada studií z reálné klinické praxe, poškodit ledviny může i kombinace pouze dvou z uvedených lékových skupin, jak je zřejmé ze studie Camin et al. 2015 (10) nad databází chorobopisů v jedné okresní nemocnici ve Španělsku, viz tabulka 2, která uvádí incidenci AKI při užívání jednotlivých rizikových léků i jejich kombinací.

Z tabulky 3 je zřejmé, že většina pacientů, u kterých došlo k AKI, byla starší 80 let, u více než poloviny byla zřejmá vyvolávající příčina vedoucí k dehydrataci a téměř polovina pacientů již před příhodou trpěla chronickým renálním onemocněním a/nebo chronickým srdečním selháním.

Pravděpodobně nejvyšší sílu důkazů na téma triple whammy přináší studie autorů Dreischulte et al. 2015 (11) nad databází zdravotních záznamů

**Obr. 1.** Reakce organismu na snížení glomerulární filtrace



obyvatel regionu Tayside (Velká Británie) s cca 400 000 obyvateli. Tabulka 4 uvádí počty pacientů užívajících příslušné kombinace léků, potřebné k výskytu jednoho poškození pacienta za rok (NNH, tedy Number Needed to Harm). Z toho je zřejmé, že trojkombinace rizikových léků skutečně představuje vyšší riziko než dvojkombinace.

### Toxické poškození renálních buněk

Postiženy mohou být všechny typy buněk tvořících glomeruly, tubuly i jiné struktury ledvin (1). Buňky renálních tubulů, a to zejména proximálních tubulů, jsou zvláště zranitelné vůči toxickému poškození, protože jsou vystaveny lokálně vysokým koncentracím toxinů včetně léků. Léky působí toxické poškození tubulárních buněk prostřednictvím poškození mitochondrií, interferencí s tubulárním transportem, zvyšováním oxidativního stresu a/nebo tvorbou volných radikálů (12, 13). Léky spojované