

fibrózy a zrychlenou progresí chronického onemocnění ledvin do selhání ledvin.

Vzniká tak bludný kruh, který významným způsobem přispívá k progresi chronické renální insuficience do terminálního selhání ledvin vyžadujícího léčbu dialýzou nebo transplantací. Snížení glomerulárního tlaku dilatací eferentní arterioly nebo konstrikcí dilatované aferentní arterioly tak sice akutně snižuje glomerulární filtraci, ale z dlouhodobého hlediska renální funkci stabilizuje, resp. významným způsobem zpomaluje rychlost ztráty glomerulární filtrace.

Inhibice systému renin-angiotenzin a progresu chronického onemocnění ledvin

Důležitou roli ve vzestupu glomerulárního tlaku hraje systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Angiotenzin II zvyšuje glomerulární tlak konstrikcí eferentní arterioly.

U pacientů s diabetem 2. typu bylo postupně prokázáno, že blokátor receptoru typu 1 pro angiotenzin II irbesartan snižuje u pacientů s albuminurií 30–300 mg/24 hodin riziko vývoje manifestní proteinurie (2) a irbesartan i losartan zpomalují u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin rychlost ztráty glomerulární filtrace o cca 20–30 % (3, 4). Léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) trandolaprillem snížila u normoalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu riziko vzestupu albuminurie nad 30 mg/24 hodin (5). Inhibice systému RAAS by tak u pacientů s diabetem 2. typu měla být zahájena co nejdříve.

Pacienti s nediabetickým onemocněním ledvin představují nehomogenní skupinu, u které mohou být kromě výše popsaných hemodynamických změn další mechanismy progresu typické pro jednotlivé renální onemocnění (např. růst cyst u autosomálně dominantních polycystických ledvin). Příznivý vliv léčby inhibitory ACE benazeprilem (6) a ramiprillem (7) byl ale prokázán i pro pacienty s nediabetickým onemocněním ledvin.

Snaha o intenzivnější blokádu systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací inhibitoru ACE a ARB (8) nebyla úspěšná, zejména v důsledku zvýšeného výskytu hyperkalemie a akutního zhoršení renální funkce.

Renoprotektivní účinky inhibice mineralokortikoidního receptoru

Stupeň blokády RAAS lze také zvýšit kombinací inhibitoru ACE nebo ARB s blokátorem mineralokortikoidního receptoru. Široké využití nejstaršího, již více než padesát let dostupného, inhibitoru mineralokortikoidního receptoru spironolaktonu bylo ale vždy omezeno jeho nežádoucími účinky, souvisejícími se současnou blokádu receptoru pro androgeny a progesteron, např. gynekomastií, impotencí nebo nepravidelností menstruačního cyklu.

Proto byla vyvinuta druhá generace antagonistů aldosteronu, kterou představuje selektivní inhibitor mineralokortikoidního receptoru eplerenon a třetí generace zastoupená recentně vyvinutým vysoce selektivním nesteroidním inhibitory mineralokortikoidního receptoru finerenonem.

Studie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD prokázaly u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin renoprotektivní i kardioprotektivní účinky finerenonu

Recentně publikovaná dvojslepá randomizovaná placebem kontrovaná studie fáze 3 FIDELIO-DKD (9) srovnávala účinek finerenonu a placeba (přidaných navíc ke standardní léčbě včetně inhibitoru ACE) na progresi onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu a klinickou diagnózou diabetického onemocnění ledvin (perzistující albuminurii na léčbě inhibitory ACE nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin v maximální tolerované dávce).

5 734 pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin s albuminurií 30–300 mg/g kreatininu, odhadovanou glomerulární filtrací 0,41–1 ml/s/1,73 m² a diabetickou retinopatií nebo albuminurií 300–5000 mg/g kreatininu a odhadovanou glomerulární filtrací 0,41–1,25 ml/s/1,73 m² bylo randomizováno k léčbě finerenonem nebo placebem. Před vstupem do studie museli být všichni pacienti léčeni inhibitory ACE nebo ARB v maximální dávce doporučené výrobcem (pokud tato dávka nevyvolávala nepřijatelné nežádoucí účinky).

Primárním složeným cílovým parametrem byl trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o $\geq 40\%$ proti vstupní hodnotě nebo selhání ledvin nebo smrt ve vztahu k onemocnění ledvin. Hlavním sekundárním sledovaným parametrem byl kompozit kardiovaskulární morbidity, nefatálního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání.

Průměrný věk pacientů ve studii byl 65,6 let, 70 % z nich byli muži, 63 % běloši, 25 % Asiaté, diabetes trval u pacientů v průměru více než 16 let, kompenzace diabetu i kontrola krevního tlaku byla uspokojivá. Průměrná odhadovaná glomerulární filtrace byla 0,73 ml/s/1,73 m², 33 % pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci 0,75–1 ml/s/1,73 m² a 53 % pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci 0,41–0,75 ml/s/1,73 m². Průměrná albuminurie byla 852 mg/g kreatininu. Průměrná kalemie před vstupem do studie byla 4,37 mmol/l.

Před vstupem do studie bylo 34,2 % pacientů léčeno inhibitory ACE, 65,7 % blokátory receptoru 1 pro angiotenzin, 56,6 % diuretiky a 74,3 % statiny. Z hlediska terapie diabetu bylo 64,1 % pacientů léčeno inzulinem, 6,9 % agonisty GLP-1 a jen 4,6 % inhibitory SGLT2.

Pacienti v aktivní a placebové větvi se nelišili ve vstupních charakteristikách, více než 98 % pacientů bylo léčeno ACEI nebo ARB v maximální doporučené dávce. Během doby sledování přerušilo účast ve studii 29 % pacientů léčených finerenonem a 28,2 % pacientů v placebové větvi.

Po střední době sledování 2,6 roku se primárním sledovaným parametrem vyskytl u 17,8 % pacientů léčených finerenonem a u 21,1 % pacientů v placebové větvi (relativní riziko 0,82, $p = 0,001$). Vliv finerenonu byl srovnatelný ve všech prespecifikovaných skupinách pacientů. K zabránění jednomu primárnímu endpointu bylo nutno léčit 29 pacientů. U pacientů léčených finerenonem došlo ve srovnání s pacienty léčenými placebem k většímu (o 31 %) poklesu poměru albumin/kreatinin v moči. Rozdíl mezi finerenonem a placebem byl numericky ještě o trochu větší při použití sekundárního renálního a kompozitního cílového parametru