

(selhání ledvin, trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o více než 57 % nebo smrt z renálních příčin – relativní riziko 0,76).

Hlavní sekundární (kardiovaskulární) cílový parametr se vyskytl u 13 % pacientů na finerenonu a u 14,8 % pacientů v placebové skupině (relativní riziko 0,86, $p = 0,03$).

Výskyt nežádoucích účinků byl podobný v aktivní i placebové větvi, pacienti léčení finerenonem měli ale ve srovnání s pacienty léčenými placebem častěji (2,3 % vs. 0,9 %) hyperkalemii vyžadující vysazení léku a také častější nežádoucí účinky související s hyperkalemií (18,3 % vs. 9 %). Nevyskytla se ale žádná fatální hyperkalemie.

Iniciální dávka finerenonu byla 10 mg denně u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 1 ml/s/1,73 m² a 20 mg denně u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací vyšší než 1 ml/s/1,73 m² se snahou dle tolerance zvýšit dávku finerenonu u všech pacientů na 20 mg denně.

Finerenon byl ve studii FIDELIO-DKD velmi dobře tolerován. Na rozdíl od kombinace ACEi a ARB, lisinoprilu s losartanem (8) nevedlo přidání finerenonu k inhibitoru RAS ke zvýšenému výskytu hypotenzí a akutního zhoršení renální funkce. Ve studii FIDELIO-DKD se také podstatně méně často vyskytovala hyperkalemie, která vedla k vysazení studijní medikace (2,3 % ve studii FIDELIO-DKD a 9,2 % ve studii VA NEPHRON-D).

Do studie FIDELIO-DKD nebyli zařazeni normoalbuminurictí pacienti s diabetem a také pacienti s jinými typy chronického onemocnění ledvin, nevíme tedy, zda by mohl být finerenon i u těchto pacientů účinný.

U pacientů s diabetickým onemocněním ledvin a významným snížením glomerulární filtrace léčených inhibicí systému renin-angiotenzin vedla tedy léčba finerenonem ke statisticky významnému poklesu renálních i kardiovaskulárních událostí. Příznivý vliv na progresi renální insuficience byl patrný již po roce léčby, kardiovaskulární příhody byly ovlivněny již po 1 měsíci léčby.

Renoprotektivní účinky finerenonu byly nedávno potvrzeny i u pacientů s nižším renálním rizikem v primárně kardiovaskulární studii FIGARO-DKD (10). Studie randomizovala 7 437 pacientů s diabetem 2. typu na léčbě inhibitory RAS a poměrem albumin/kreatinin v moči 30–300 mg/g a odhadovanou glomerulární filtrací 0,41–1,5 ml/s/1,73 m² nebo s poměrem albumin/kreatinin 300–5000 mg/g a odhadovanou glomerulární filtrací vyšší než 1 ml/s/1,73 m² k léčbě finerenonem 10 mg denně nebo placebem. Finerenon nejenže příznivě ovlivnil primární i sekundární kardiovaskulární endpointy, ale významně také (o 23 %) snížil riziko ≥ 57 % poklesu odhadované glomerulární filtrace. Efekt finerenonu byl více vyjádřen u pacientů s vyšší albuminurií. Finerenon tedy snižuje riziko progresu renální insuficience u pacientů s vyšším i nižším kardiovaskulárním rizikem, tedy již od časných stadií chronické renální insuficience.

Nedávno publikovaná kombinovaná (FIDELITY) analýza dat ze studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD (11) zahrnující celkem 13 026 pacientů sledovaných v průměru 3 roky potvrdila snížení kompozitního renálního endpointu o 23 %. Nejvíce obávaným nežádoucím účinkem byla hyperkalemie, která ale vedla k vysazení medikace jen u 1,7 % pacientů léčených finerenonem.

V současné době je finerenon testován v klinické studii fáze 3 (FIND) i u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin.

Inhibitory SGLT2 a progresu chronického onemocnění ledvin

Glifloziny (inhibitory sodíko-glukózového kontrastu – SGLT2) dramatickým způsobem snížily u pacientů s diabetem 2. typu a různým stupněm kardiovaskulárního rizika kardiovaskulární morbiditu, hospitalizace pro srdeční selhání a v některých studiích i celkovou a kardiovaskulární mortalitu.

Již tyto časně primárně kardiovaskulární studie u pacientů s nízkým renálním rizikem ukázaly, že glifloziny jsou také renoprotektivní, a renoprotektivita SGLT2 inhibitorů pak byla potvrzena ve studiích u pacientů s vysokým renálním rizikem a primárně renálními endpointy, a to jak u diabetiků 2. typu (studie CREDENCE a DAPA-CKD), tak i u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin (studie DAPA-CKD).

Ve studii CREDENCE (12) snížil kanagliflozin ve srovnání s placebem u pacientů s diabetem 2. typu a odhadovanou glomerulární filtrací v rozmezí 0,5–1,5 ml/s/1,73 m² a albuminurii 300–5000 mg/g kreatininu léčených blokádu systému renin-angiotenzin kompozitní endpoint (terminální selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin, pokles odhadované glomerulární filtrace pod 0,25 ml/s/1,73 m², nebo zdvojnásobení sérového kreatininu nebo smrt z renálních či kardiovaskulárních příčin) o 30 %. Kanagliflozin také snížil kardiovaskulární mortalitu, riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání.

Ve studii DAPA-CKD (13) snížil dapagliflozin ve srovnání s placebem u pacientů (diabetiků 2. typu i nediabetiků) s odhadovanou glomerulární filtrací v rozmezí 0,41–1,25 ml/s/1,73 m² a albuminurii 200–5000 mg/g kreatininu léčených blokádu systému renin-angiotenzin kompozitní endpoint (trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o nejméně 50 %, terminální selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin nebo smrt z renálních či kardiovaskulárních příčin) o 39 % bez rozdílu mezi diabetiky a nediabetiky. Dapagliflozin současně snížil celkovou i kardiovaskulární mortalitu a hospitalizace pro srdeční selhání.

Inhibitory SGLT2 snižují glomerulární tlak podobně jako inhibitory systému RAS, ale jiným způsobem. Inhibice sodíko-glukózového kotransportéru v proximálním tubulu snižuje nejen zpětnou resorpci glukózy (s následnou glykosurií), ale zvyšuje také dodávku sodíku do místa v distálním nefronu, které se označuje macula densa a působí jako sodíkový senzor. Aktivace tohoto senzoru mechanismem tzv. tubuloglomerulární zpětné vazby vede k vazomodulaci (konstrikci nepříměně dilatované) aferentní arterioly s následným poklesem glomerulárního tlaku.

Většina pacientů s chronickým onemocněním ledvin je dnes léčena inhibitory systému renin-angiotenzin (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II typu 1), které snižují glomerulární tlak dilatací eferentní arterioly.

Glifloziny vzhledem ke svému diuretickému a natriuretickému účinku snižují tělesnou hmotnost, krevní tlak a pokles krevního tlaku může přispívat jak k jejich kardioprotektivnímu, tak jejich renoprotektivnímu účinku. Renoprotektivita gliflozinů byla ale od počátku vysvětlována hlavně jejich hemodynamickým účinkem na glomerulární mikrocirkulaci.