

fenestrace, zvětšení objemu mezangia, odloučení a ztráta podocytů). Glomeruloskleróza je provázena také tubulární atrofií a intersticiální fibrózou. Strukturální změny mezi pacienty s DM 1. a 2. typu jsou podobné, ale u DM 2. typu mohou být heterogennější a hůře korelují s klinickým obrazem (1).

Mnoho patofyziologických mechanismů vedoucích k CKD u DM není dosud zcela objasněno. Kromě toho nelze pouze na základě většinou klinické diagnózy jednoznačně určit, zda se jedná o „diabetickou nefropatii“ způsobenou DM, nebo o „nediabetické“ onemocnění ledvin v důsledku komorbidit. V praxi, k objasnění etiologie CKD pomocí biopsie ledviny přistupuje spíše zřídka, takže nediatetická CKD může být přehlížena častěji, než se dříve předpokládalo (1, 2).

Terapie CKD/DKD

Pacienti s DM 2. typu a CKD trpí multisystémovým onemocněním. Vzhledem k vysokému KV riziku je třeba interdisciplinární přístup, který zohledňuje i aspekty prevence kardiovaskulárních onemocnění a minimalizuje i epizody akutního poškození ledvin (AKI). Preventivní a multifaktoriální opatření zaměřená na prevenci další progresy CKD zahrnují antihyperglykemickou, antihypertenzní a hypolipidemickou léčbu, event. i antiagregační či antikoagulační – např. při fibrilaci síní, která je u pacientů s CKD častější než u pacientů s normální renální funkcí. V doporučeních KDIGO je obsažen hierarchicky uspořádaný postup ke snížení rizika onemocnění ledvin a srdce, který předpokládá jako základní intervenci úpravu životního stylu a kontrolu nebo modifikaci rizikových faktorů v kombinaci s farmakoterapií (1–4, 21, 22).

Nefroprotektivní a kardioprotektivní vliv inhibitorů RAAS byl opakovaně potvrzen. U inhibitorů SGLT2 (SGLT2i) byly ve velkých kardiovaskulárních studiích prokázány pozitivní účinky na KV a renální endpointy u pacientů s diabetem i bez něj, takže zástupci této skupiny jsou nyní schváleni nejen pro terapii DM 2. typu, ale také v primární terapii srdečního selhání i chronického onemocnění ledvin. Inhibují SGLT2 v proximálním tubulu ledvin, kterým se reabsorbuje většina glukózy filtrované glomeruly, takže se zvyšuje vylučování glukózy ledvinami. Příznivé účinky na KV a renální výsledky jsou na hypoglykemizujícím účinku SGLT2i nezávislé (5). I přes inhibici SGLT2 však perzistuje určité reziduální riziko KV příhod a progresy CKD (6, 7). V nedávné metaanalýze studií, které zahrnovaly všechny čtyři dostupné inhibitory SGLT2 a zkoumaly KV a renální výsledky u pacientů s DM 2. typu ($n = 46\,969$), bylo užívání SGLT2i spojeno mimo jiné s 10% snížením závažných KV příhod a příznivějším vlivem na renální výsledky oproti placebo. Riziko hospitalizace pro srdeční selhání se snížilo přibližně o 32 % (poměr rizik [HR]: 0,68; 95% interval spolehlivosti [CI]: 0,61–0,76) [24]. Přestože byl zjištěn podobný vliv na snížení KV endpointů a renálních endpointů při léčbě dlouhodobě působícími GLP-1-RA, je srovnávací hodnocení SGLT2i s GLP-1-RA komplikováno rozdílnými podmínkami studií. Ani z dosud dostupných analýz podskupin nelze vyvodit závěr o tom, které podskupiny nemocných – stratifikované např. podle manifestního KV onemocnění nebo funkce ledvin – budou nejspíše profitovat z další léčby pomocí SGLT2i nebo GLP-1-RA (5, 6, 7, 17–19).

Skutečnost, že terapeutická blokáda RAAS pomocí inhibitorů ACE nebo ARB dosahuje pouze částečného úspěchu, může být způso-

vena tzv. escape fenoménem s aldosteronem: zahájení léčby ACEI nebo ARB je spojeno s poklesem hladiny aldosteronu, ale později se hladina aldosteronu opět zvyšuje, event. vrací k původním zvýšeným hodnotám, na efektu se může podílet hyperkalemie. Zvýšené hladiny aldosteronu mohou u rizikových pacientů s CKD vést k nadměrné aktivaci mineralokortikoidních receptorů (MR) a vykazovat glomerulární a tubulointersticiální prozánětlivý a profibrotický účinek. V dosavadních klinických studiích však přidání antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA), jako je spironolakton nebo eplerenon, k léčbě inhibitory ACE nebo ARB neprokázalo žádné jasné benefity pro zlepšení prognózy pacientů s CKD při DM. U pacientů s refrakterní hypertenzí bylo přidáním MRA prokázáno další snížení albuminurie/proteinurie, byť za cenu významně zvýšeného rizika hyperkalemie (5, 8, 20).

Mezitím jsou k dispozici údaje o novém členu třídy látek MRA: Perorální nesteroidní selektivní MRA finerenon má vyšší selektivitu vůči MR než MRA spironolakton první generace a vyšší afinitu vůči MR než MRA eplerenon druhé generace. Finerenon byl v preklinických studiích spojen se silnějšími protizánětlivými a antifibrotickými účinky než dosud dostupní antagonisté MR (5, 9).

Finerenon

Historie antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) je podobně fascinující jako vývoj antidiabetické léčby, přičemž je jen o málo mladší. Přestože spironolakton byl uveden na trh v roce 1960 jako kalium šetřící diuretikum, již v roce 1942 dokázal Selye, že mineralokortikoidy vykazují prozánětlivý efekt. Ve své experimentální práci prokázal rozvoj nefrosklerózy doprovázené hypertrofií myokardu u zvířat, kterým byl podáván prekurzor aldosteronu desoxykortikosteron acetát. Samotný aldosteron byl izolován z kůry nadledvin v roce 1953. Selyeho průkopnická práce o aldosteronem indukovaném zánětu a fibróze nebyla po desetiletí klinicky rozvíjena. Pozornost věnovaná mechanismům působení aldosteronu byla tedy dlouho zaměřena především na jeho roli v modulaci vylučovací funkce ledvin („epitelové účinky“). Několik recentních studií prokázalo podstatně širší biologické účinky aldosteronu při modulaci zánětu, tvorby kolagenu, fibrózy a nekrózy. Přibývá důkazů, které ukazují na patofyziologickou nadměrnou aktivaci mineralokortikoidního receptoru (MR) jako na hlavní faktor určující progresi CKD. Nadměrná aktivace MR determinuje svým prozánětlivým a profibrotickým efektem progresi CKD a s ní spojené zvýšení morbidity a mortality (5, 9, 10, 11).

Finerenon neboli BAY 94-8862 je antagonist mineralokortikoidního receptoru určený ke snížení rizika trvalého poklesu glomerulární filtrace, konečného stadia onemocnění ledvin, kardiovaskulárního úmrtí, srdečních infarktů a hospitalizace z důvodu srdečního selhání u dospělých s chronickým onemocněním ledvin spojeným s diabetem mellitem 2. typu. První mineralokortikoidní antagonist (MRA) spironolakton má nízkou selektivitu a afinitu k receptoru; rychle disociuje a může působit i na androgenní, progesteronové a glukokortikoidní receptory. Značnou limitací širokého využití spironolaktonu byly jeho nežádoucí účinky (hyperkalemie, gynekomastie, erektilní dysfunkce) spojené s jeho neselektivitou. Jiný steroidní eplerenon je selektivnější a má dlouhodobější účinky, byl však zkoušen převážně v kardiologických