

diabetes is mentioned in several recent recommendations. Representatives of an expert panel including the Czech Nephrological Society, the Czech Diabetological Society, the Czech Internal Medicine Society and the Czech Cardiology Society, in accordance with recent international recommendations, consider finerenone to be one of the pillars of the treatment of patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes for its nephroprotective and cardioprotective effects.

**Key words:** finerenone, chronic kidney disease, heart failure, dialysis.

## Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease) představuje ve vyspělých zemích významný medicínský a socioekonomický problém. Důvodem je jeho časté zastoupení v populaci, významný podíl CKD na zvýšení kardiovaskulárního rizika a rizika vzniku závažných komplikací u dalších přidatných onemocnění, a to především u diabetiků, významné ekonomické náklady spojené s léčbou konečných stadií CKD a v neposlední řadě podstatně zhoršená kvalita života nemocných s pokročilými stadii CKD. Pro klasifikaci CKD je nutné vyšetření glomerulární filtrace (nejčastěji odhadem pomocí vzorce CKD-EPI) a stanovení albuminurie (poměru koncentrací albuminu a kreatininu ve vzorku ranní moči).

Onemocnění ledvin u diabetu 2. typu (T2D) je závažnou komplikací diabetu. Diabetes 2. typu je v současné době hlavní příčinou CKD v rozvinutých zemích. Průběh je charakterizován postupně zvyšující se albuminurií, proteinurií s hypertenzí a klesající renální funkcí. Současně s progresí CKD dochází i k nárůstu výskytu a k rozvoji dalších mikro- a makrovaskulárních komplikací diabetu. Screening CKD musí směřovat k časnému zachytu onemocnění s cílem zvrátit, nebo alespoň významně zpomalit jeho průběh a oddálit přechod do selhání ledvin s nutností chronické dialyzační anebo transplantační léčby (1). Na progresi CKD u diabetiků se podílí faktory metabolické, hemodynamické, prozánětlivé a profibrotické (2, 3).

Nemocní s diabetem 2. typu mají dvojnásobné riziko rozvoje srdečního selhání (se zachovalou i sníženou ejekční frakcí) (4). Optimální kontrola glykemie je jenom jednou z modalit pro snížení rizika srdečního selhání (HF), protože na urychlení ventrikulární remodelace se podílí rovněž endotelální dysfunkce a zhoršená perfuze myokardu s následkem tkáňové hypoxie.

V populaci diabetiků 2. typu je častěji než v běžné populaci diagnostikováno jak srdeční selhání, tak i chronické onemocnění ledvin. Přibližně třetina pacientů s chronickým srdečním selháním jsou diabetici a polovina z nich trpí rovněž CKD. V rozvoji obou onemocnění, CKD a srdečního selhání, se uplatňují mechanismy změněné sympatické regulace stejně tak jako zvýšená aktivita systému RAAS. Ze studií je známo, že albuminurie je zásadním markerem poškození drobných cév v glomerulu a je možno soudit, že odráží podobné patologické procesy také v myokardu. Proto se podstatně zvyšuje riziko kardiovaskulární příhody právě u diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin (5). Recentní klinické studie prokázaly, že redukce albuminurie přispívá ke snížení renálního i kardiovaskulárního rizika u diabetiků 2. typu (6, 7).

Data České nefrologické společnosti ukazují, že přibližně 45 % všech pacientů léčených dialyzačními metodami představují diabetici, což je v absolutním počtu téměř 2 500 dialyzovaných diabetiků ročně (8). Podobně retrospektivní analýza z let 2012–2018 ukázala na vzestup

prevalence srdečního selhání z 1 679/100 000 obyvatel v roce 2012 na 2 689/100 000 obyvatel v roce 2018 (9). 41,0 % těchto pacientů mělo současně diabetes 2. typu.

Ukazuje se tak, že jednou ze strategií léčby diabetiků 2. typu je časná detekce jak CKD, tak i srdečního selhání. V současnosti jsou k dispozici terapeutické postupy, které mohou zpomalit progresi CKD a rovněž snížit výskyt komplikací spojených se srdečním selháním.

## Finerenon

Finerenon je nesteroidní, selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru (MR), který je aktivován aldosteronem a kortizolem a reguluje genovou transkripci. Jeho vazba na MR blokuje zapojení transkripčních koaktivátorů podílejících se na expresi prozánětlivých a profibrotických mediátorů (10). Tyto vlastnosti pravděpodobně přináší finerenonu přidanou hodnotu vůči dalším preparátům podávaným z nefroprotektivní indikace.

Efekty finerenonu u nemocných s diabetem 2. typu byly zkoumány ve velkých registračních klinických studiích fáze III FIDELIO-DKD (11) a FIGARO-DKD (12) a následně v jejich sdružené analýze FIDELITY (13). Ve sdružené analýze FIDELITY (13) bylo zahrnuto 13 026 randomizovaných pacientů s CKD a DM2, kteří byli léčeni optimalizovanou léčbou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin (ARB). Cílem studií bylo zjistit vliv finerenonu, v porovnání s placebem, na progresi renálního a kardiovaskulárního onemocnění. K dispozici jsou nyní údaje při délce sledování 3 roky.

Kompozitní kardiovaskulární cíl zahrnoval úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozkovou příhodu (CMP) nebo hospitalizaci pro srdeční selhání (HHF) a byl zjištěn u 825 (12,7 %) pacientů v rameni s finerenonem a u 939 (14,4 %) pacientů v rameni s placebem. Došlo tak ke snížení rizika kompozitního KV cíle o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,78–0,95;  $p = 0,0018$ ). Současně bylo pozorováno nižší riziko hospitalizací z důvodu srdečního selhání (HR 0,78; 95% CI 0,66–0,92;  $p = 0,003$ ), které bylo v rameni s finerenonem sníženo o 22 %. Analyzovány byly rovněž předem specifikované podskupiny, jejichž výsledky byly konzistentní s výsledky pro celkovou studijní populaci, včetně pacientů souběžně užívajících SGLT2i anebo GLP-1.

V kompozitním renálním cíli (zahrnujícím trvalé snížení eGFR o  $\geq 57$  % v porovnání s výchozím stavem, selhání ledvin nebo renální úmrtí) bylo dosaženo signifikantního snížení rizika ve prospěch finerenonu o 23 % (HR 0,77; 95% CI 0,67–0,88;  $p = 0,0002$ ). Ke kompozitní příhodě došlo u 360 případů (5,5 %) léčených finerenonem oproti 465 (7,1 %) v rameni s placebem. Na výsledku se podílelo zejména snížení rizika trvalého  $\geq 57$  % poklesu eGFR o 30 % (HR 0,70; 95% CI 0,60–0,83;  $p < 0,0001$ ) a komponenta ESKD s redukcí rizika o 20 % (HR 0,80; 95% CI 0,64–0,99;  $p = 0,04$ ).