

Úvod

Finerenon

Finerenon je vysoce selektivní, nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru (MR) s vyšší vazebnou afinitou než spironolakton i eplerenon (1). MR patří mezi intracelulární receptory a fyziologicky se podílí zejména na udržování elektrolytové homeostázy a krevního tlaku. Jeho nadměrná aktivace však může vést k rozvoji oxidativního stresu, zánětu a fibróze. Finerenon se na MR receptor váže odlišným způsobem než látky steroidní chemické struktury a inhibuje tak aktivaci specifických kofaktorů nezbytných pro expresi genů zapojených v patofyziologii zánětu a fibrotizace tkání (2). Tento účinek se neprojevuje jen v ledvinách, ale i v myokardu, kde se fibrogeneze podílí na srdečním selhání a zvýšené kardiovaskulární (KV) mortalitě (3, 4). V současné době je finerenon schválen k léčbě chronického onemocnění ledvin s albuminurií spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů (5).

Chronické onemocnění ledvin

Celosvětová prevalence chronického onemocnění ledvin (CKD) je 15 %. Etiologicky se jedná o heterogenní skupiny onemocnění. Nejčastějším rizikovým faktorem pro rozvoj CKD je diabetes mellitus (DM), a to 1. i 2. typu (6).

Dle KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) je CKD definováno jako abnormality ve struktuře nebo funkci ledvin, přítomné déle než 3 měsíce, které mají dopad na zdraví jedince (7). Klinická diagnóza CKD u pacienta s DM je založena na přítomnosti albuminurie, stanovené jako poměr albuminu ku kreatininu v moči (UACR) ≥ 3 mg/mmol a/nebo snížení renální funkce, definované odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m², při absenci známek nebo symptomů jiných primárních příčin poškození ledvin (8, 9). Již z této definice je patrné, že samotné stanovení glomerulární filtrace (GFR) nám neodhalí pacienty, kteří doposud ještě mají normální GFR, avšak již mají poškození ledvin s proteinurií.

Albuminurie – časný marker poškození ledvin a rizika KV komplikací

Albuminurie často představuje časnější a citlivější marker CKD a zvýšeného KV rizika než samotný pokles eGFR (Obr. 1) (10, 11, 12). Dle výsledku studie z roku 2010 však pouze 42,5 % diabetologů a 35,5 % kardiologů reportovalo měření albuminurie u svých pacientů s DM2 a hypertenzí (13). Albuminurie se dle doporučených postupů České nefrologické společnosti a České diabetologické společnosti uvádí ve vztahu ke koncentraci kreatininu ve vzorku ranní moče jako poměr ACR (g albuminu / mol kreatininu). Preferuje se jednorázový vzorek moče, neboť časové sběry moče bývají zatíženy velkou chybou na straně pacienta (14).

Jak již bylo zmíněno výše, albuminurie, stanovená jako UACR, je nejen časným markerem renálního postižení, ale i KV mortality. Albuminurie jako marker KV mortality byl prokázán již u pacientů po infarktu myokardu, kde albuminurie zhoršovala přežívání pacientů po akutním koronárním syndromu (15). Obdobně u pacientů se srdečním selháním je riziko rozvoje srdečního selhání nebo úmrtí v jeho důsledku

3,5x vyšší než u pacientů bez albuminurie (16). Přítomnost a progres CKD je asociována s exponenciálním růstem KV rizika a nárůstem morbidity a mortality (17). Pacienti mladší 65 let s normální GFR, ale se závažnou albuminurií stadia A3 mají 2,4x vyšší riziko celkové mortality a 4x vyšší riziko KV mortality. Pokud by tito pacienti měli navíc sníženou GFR, je riziko KV mortality vyšší až 12x (18, 19).

Mechanismus poškození ledvin u DM

Patofyziologické mechanismy vedoucí k poškození ledvin u diabetiků jsou multifakoriální a zahrnují širokou škálu strukturálních, fyziologických a hemodynamických procesů, které vedou k postupnému snížení GFR. Strukturálně postihují všechny části ledviny a zahrnují ztrátu podocytů, obnažení glomerulární bazální membrány a její následné ztluštění, proliferaci mesangiálních buněk a expanzi mesangiálního prostoru. Glomeruloskleróza je provázena tubulární atrofií a intersticiální fibrózou. Strukturální změny u pacientů s DM 1. a 2. typu jsou podobné, ale u DM2 jsou heterogenější a hůře korelují s klinickým obrazem (20). Zda se u diabetika jedná o poškození ledvin diabetickou nefropatií nebo „důsledek jiného komorbidního onemocnění (tzn. nediabetickou nefropatií)“, zjistíme pouze biopticky, což se v praxi příliš nevyužívá. K vyloučení glomerulonefritid jako příčině renálního poškození dále můžeme využít některé biomarkery.

Léčba CKD a KV komorbidit

Terapeutický přístup k pacientům s DM2 a CKD musí být interdisciplinární a zohledňovat i aspekty kardiovaskulární prevence. KV onemocnění patří mezi časté komplikace, a také je častou příčinou úmrtí, jak u pacientů s DM, tak CKD. Má-li pacient zároveň obě tyto komorbidity, zvyšuje se u něj pravděpodobnost 10leté mortality až 6násobně v porovnání s běžnou populací (19). Naším cílem léčby je tedy dobrá kompenzace diabetu, minimalizace úbytku renálních funkcí a důsledná kompenzace komorbidit: léčba srdečního selhání, fibrilace síní, dyslipidémie, arteriální hypertenze a dalších. Základní kámen léčby CKD u pacientů s DM2 představuje inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) ať již v podobě blokátorů AT1 receptoru pro angiotenzin II (sartany, ARB) či inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI). Milníkem v léčbě kardio-renálního syndromu bylo uvedení inhibitorů sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2i, gliflozinů) do klinické praxe. Jejich nefroprotektivní účinek je založen na obnovení tubuloglomerulárního feedbacku. Působením gliflozinů dochází ke zvýšení množství sodíku v distálním tubulu, která je vnímána oblastí macula densa, navozuje vazokonstrikci aferentní arterioly glomerulu, a tím obnovuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu. Vazokonstrikcí aferentní arterioly dochází k poklesu intraglomerulárního tlaku. Tento pokles tlaku je opět doprovázen poklesem GFR a je hemodynamicky reverzibilním fenoménem, který je asociován s dlouhodobou nefroprotekcí. Kardioprotektivní efekt gliflozinů je přisuzován zejména natriuretickému účinku, který vede k poklesu krevního tlaku, snížení afterloadu a snížení tělesné hmotnosti. Druhý mechanismus spočívá v diuretickém efektu, který je šetrný, nezpůsobuje vazokonstrikci při sníženém intravaskulárním objemu, a tím nedochází ke zpětnovazebné aktivaci RAAS. Třetí mechanismus účinku je pravděpodobně prostřednictvím receptorů