

Nové možnosti ovlivnění progresu chronického onemocnění ledvin

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha

Neléčené chronické onemocnění ledvin (CKD) od dosažení určitého snížení glomerulární filtrace (nejpozději okolo 0,5 ml/s) obvykle progreduje do terminální fáze chronického selhání ledvin, která vyžaduje léčbu náhradou funkce ledvin (dialýzou nebo transplantací).

1 Progrese renální insuficience je spojena s exponenciálním růstem kardiovaskulárního rizika, zpomalení progresu renální insuficience tak současně snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Příčinou progresu CKD do chronického selhání ledvin vyžadujícího léčbu dialýzou nebo transplantací je maladaptivní vzestup glomerulárního tlaku, který sice udržuje vyšší glomerulární filtraci než odpovídá počtu funkčních nefronů, ale dlouhodobě vede k jejich poškození a zániku (glomeruloskleróze a intersticiální fibróze).

Glomerulární tlak je udržován dilatací aferentní (vtokové) a konstrikcí eferentní (výtokové) arterioly. 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-aldosteron

Důležitou roli ve vzestupu glomerulárního tlaku hraje systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Angiotenzin II zvyšuje glomerulární tlak kontrakcí eferentní arterioly. V řadě studií bylo u pacientů s diabetem 2. typu prokázáno, že inhibice RAAS inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptoru pro angiotenzin typu 1 snižuje u pacientů s normoalbuminurií riziko mikroalbuminurie, u mikroalbuminurických pacientů riziko vzniku proteinurie a u proteinurických pacientů zpomaluje progresi renální insuficience o cca 30 – 40 %.^{1,2} Příznivý vliv léčby inhibitory ACE byl ale prokázán i u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin.

Finerenon je selektivní nesteroidní inhibitor mineralokortikoidního receptoru. Přidání finerenonu k standardní léčbě včetně inhibitoru ACE nebo blokátoru receptoru pro angiotenzin vedlo ve studii FIDELIO-DKD³ k snížení rizika poklesu odhadované glomerulární filtrace o ≥ 40 % proti vstupní hodnotě nebo selhání ledvin nebo smrti o 18 % a poklesu albuminurie o 31 %. Finerenon také o 14 % snížil sekundární kardiovaskulární endpoint.

2

Finerenon byl ve studii FIDELIO-DKD velmi dobře tolerován. Přidání finerenonu k inhibitoru RAS nevedlo k zvýšenému výskytu hypotenzí a akutního zhoršení renální funkce a vzácná byla i závažná hyperkalémie.

Renoprotektivní i kardioprotektivní účinky finerenonu byly nedávno potvrzeny i u pacientů s nižším renálním rizikem v primárně kardiovaskulární studii FIGARO-DKD.⁴ V současné době je finerenon testován v klinické studii fáze 3 (FIND) i u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin.

Inhibitory SGLT2 a progresi chronického onemocnění ledvin

Glifloziny (inhibitory sodíko-glukózoového 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, DAPA-CKD, EMPA-Kidney,⁵⁻⁷), tak i u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin (studie DAPA-CKD a EMPA-Kidney).

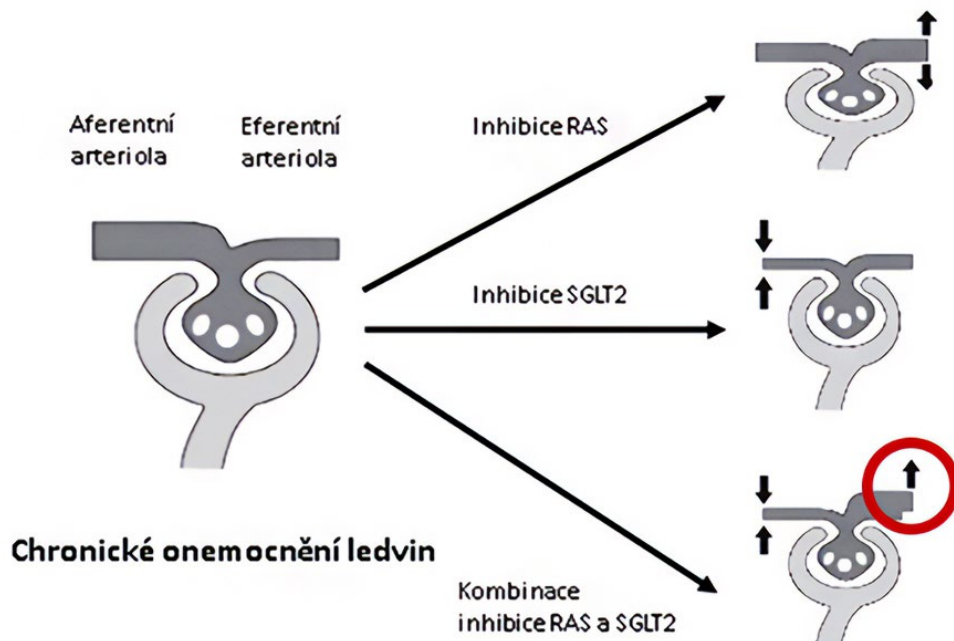
Ve studii DAPA-CKD⁶ snížil dapagliflozin ve srovnání s placebem u pacientů (diabetiků 2. typu i nediabetiků) léčených blokadou systému renin-angiotenzin kompozitní endpoint (trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o nejméně 50 %, terminální selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin nebo 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.

3

Ve studii EMPA-Kidney⁷ snížil inhibitor SGLT2 empagliflozin u pacientů s diabetickým i nediabetickým chronickým onemocněním ledvin progresi CKD nebo smrt z kardiovaskulárních příčin o 28 %. Renoprotektivní i kardioprotektivní efekt empagliflozinu byl srovnatelný u pacientů s diabetem 2. typu i u nediabetiků.

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 glykozurií), 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 nepřiměřeně dilatované) aferentní arterioly s následným poklesem glomerulárního tlaku.

Obrázek 1: Vliv inhibitorů RAS a SGLT2 na glomerulární hemodynamiku



Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají dilataci aferentní arterioly a konstriktci eferentní arterioly s následným zvýšením glomerulárního tlaku. Inhibice RAS dilataje eferentní arterioly, inhibitory SGLT2 působí konstriktci patologicky dilatované aferentní arterioly, efekt obou postupů je aditivní.

4

Glifloziny vzhledem k svému diuretickému a natriuretickému účinku snižují tělesnou hmotnost, krevní tlak a pokles krevního tlaku může přispívat jak k jejich kardioprotektivnímu, tak jejich renoprotektivnímu účinku. Glifloziny zvyšují riziko genitálních infekcí, ale celkově jsou velmi dobře tolerovány.

Renoprotektivní účinek inhibitorů SGLT2 není závislý na jejich účinku hypoglykemizujícím. Studie DAPA-CKD ukázala, že jejich renoprotektivní účinek bude možno využít i u nediabetických pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Dapagliflozin je od 1. 8. 2022 v České republice plně hrazen ze zdravotního pojištění u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin (i nediabetiků) s odhadovanou glomerulární filtrací v rozmezí 25 – 75 ml/min/1,73m² (0,41 – 1,25 ml/s/1,73 m²) a poměrem albumin/kreatinin v rozmezí 200 – 5000 mg/g, kteří jsou léčeni stabilní dávkou

inhibitoru ACE nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB), nebo u kterých je terapie těmito přípravky kontraindikována.

Závěry

Standardní léčbou (i normotenzních) pacientů s diabetickým i nediabetickým onemocněním ledvin byly donedávna jen inhibitory ACE nebo blokátory receptoru typu 1 pro angiotenzin II. Indikovaní pacienti s přetrvávající (i jen velmi malou) proteinurií mohou být nyní léčeni navíc také inhibitorem SGLT2 dapagliflozinem (a brzy zřejmě i empagliflozinem). Dalším lékem, který by měl v brzké době obohatit naše léčebné možnosti, je selektivní nesteroidní inhibitor mineralokortikoidního receptoru finerenon. Pacienti léčení dialýzou mají vysokou mortalitu a sníženou kvalitu života. Je tedy třeba udělat vše proto, aby se nám podařilo u pacientů s CKD vývoj do chronického selhání ledvin co nejvíce oddálit.

Literatura

5

1. Parving, H.H., Lehnert, H., Brochner-Mortensen, J., et al.: *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.* *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345: 870 – 8.
2. Brenner, B.M., Cooper, M.E., de Zeeuw, D., et al.: *Effects of losartan on renal outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.* *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345: 861 – 9.
3. Bakris, G.L., Agarwal, R., Anker, S.D., et al.: *Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes.* *N. Engl. J. Med.* 2020, 383: 2219-2229.
4. Ruilope, L.M., Pitt, B., Anker, S.D., et al.: *Kidney outcomes with finerenone: an analysis from FIGARO-DKD study.* *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2022, 38: 372-383.
5. Perkovic, V., Jardine, M.J., Neal, B., et al.: *Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy.* *N. Engl. J. Med.*, 2019, 380: 2295-2306.
6. Heerspink, H.J.L., Stefánsson, B.V., Correa-Rotter, R., et al.: *Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease.* *N. Engl. J. Med.*, 2020, 383: 1436-1446.
7. *The EMPA-KIDNEY Collaborative Group: Empagliflozin in patients with chronic kidney disease.* *N. Engl. J. Med.*, 2023, 388: 117-127.