

Pacient s diabetes mellitus 2. typu hemodynamicky a metabolicky stabilizovaný, napriek liečbe progresia chronickej choroby obličiek postupuje. Aké máme ďalšie možnosti? Kazuistika

The patient with type 2 diabetes is hemodynamically and metabolically stable, despite treatment, the progression of chronic kidney disease proceeds. What other options do we have? A case report

Zbynek Schroner

Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Súhrn

Kazuistika opisuje pacienta, ktorý je hemodynamicky a metabolicky stabilizovaný, no napriek liečbe progresia chronickej choroby obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD) postupuje. Blokovanie nadmernej aktivácie mineralokortikoidného receptora (MR) selektívnym nesteroidným antagonistom MR finerenónom môže spomalíť progresiu CKD sprostredkováním zápalovými a fibrotickými mechanizmami, ktoré súčasné terapie väčšinou neriešia, a tým ovplyvníme tretí faktor progresie CKD a diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Od 1. 4. 2023 na Slovensku hradená liečba finerenónom sa môže indikovať dospelým pacientom na liečbu CKD s eGFR ≥ 25 až < 60 ml/min/1,73 m² ($\geq 0,42$ až < 1 ml/s/1,73 m²) a s albuminúriou UACR ≥ 30 až $\leq 5\ 000$ mg/g (≥ 3 až ≤ 500 mg/mmol) spojenej s DM2T, ktorí sú liečení maximálnou tolerovanou dávkou ACEi alebo ARB.

Kľúčové slová: chronická obličková choroba – diabetes mellitus 2. typu – finerenón

Summary

The case report describes a patient, which is hemodynamically and metabolically stable, despite treatment, the progression of CKD proceeds. Blocking of increased the mineralocorticoid receptor (MR) by selective, nonsteroidal MR antagonist – finerenone can slow down the progression of CKD, mediating by inflammation and fibrotic mechanisms, which current therapies do not solve, and by that, we can influence the third factor of progression of CKD and type 2 diabetes mellitus (T2DM). From 1st April 2023 in Slovakia finerenone reimbursed therapy is indicated to adult patients for the treatment of CKD with eGFR ≥ 25 - < 60 ml/min/1,73 m² ($\geq 0,42$ - < 1 ml/s/1,73 m²) and with albuminuria UACR ≥ 30 - $\leq 5\ 000$ mg/g (≥ 3 - ≤ 500 mg/mmol) associated with T2DM, which are treated with a maximally tolerated dose of ACEi or ARB.

Key words: chronic kidney disease – type 2 diabetes mellitus – finerenone

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 17. 3. 2023

Prijaté po recenzii | Accepted 6. 4. 2023

Kazuistika

Anamnéza pacienta, priebeh ochorenia a jeho doterajší manažment

Je jedná sa t.č. o 69-ročnú ženu s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) s diagnózou stanovenou vo februári 2008. Pacientka je už dôchodkyňa, predtým pracovala ako učiteľka, má pozitívnu rodinnú anamnézu: matka mala DM2T.

Chronické komplikácie diabetes mellitus 2. typu mikrovaskulárne

- diabetická polyneuropatia dolných končatín, senzitívne motorická (od roku 2010)
- diabetická retinopatia nepromítnivá (od roku 2011)
- chronická choroba obličeiek (Chronic Kidney Disease – CKD) – KDIGO G3bA2 kombinovanej genézy (diabetická nefropatia, vaskulárna nefroskleróza)

Makrovaskulárne (KVO asociované s DM2T)

- ischemická choroba srdca (ICHS): od roku 2007
- chronické srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou (CHHFpEF) 52 %, New York Heart Association (NYHA) II

Významné sprievodné ochorenia

- artériová hypertenzia: od roku 2000
- hyperlipoproteinémia (HLP) kombinovaný typ: od roku 2000
- ortopedické diagnózy: približne od roku 1998

Klinické, laboratórne údaje (február 2023)

- glykovaný hemoglobin (HbA_1c): 7,2 % (DCCT – The Diabetes Control and Complications Trial)
- glykémia na ľačno (GNL): 6,9 mmol/l
- postprandiálna glykémia (PPG): 10,2 mmol/l
- index telesnej hmotnosti (BMI): 28 kg/m²
- hmotnosť: 71 kg
- obvod pasa: 87 cm
- tlak krvi (TK): 125/80 mm Hg
- celkový cholesterol: 4,9 mmol/l | lipoproteín s nízkou hustotou (LDL-C): 1,5 mmol/l | lipoproteín s vysokou hustotou (HDL-C): 1,1 mmol/l | triacylglyceroly (Tg): 1,5 mmol/l
- odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR): 42 ml/min/1,73 m² | albuminúria (pomer albumínu a kreatinínu v moči – UACR): 24 mg/mmol
- hepatálne parametre v norme
- krvný obraz v norme
- klinicky kardiopulmonálne kompenzovaná

Ako sa dá ovplyvniť progresiu CKD pri DM2T?

- diétne a režimové opatrenia (diéta s obmedzením bielkovín, pravidelná fyzická aktivita – pravidelné prechádzky)
- kontrola glykémie (konvenčný inzulínový režim 2-krát denne koformulácia inzulínu degludek a inzulínu aspartát, metformín v redukovanej dávke, inhibítorm sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 – SGLT2i)
- liečba artériovej hypertenzie (ACEi – inhibítorm angiotenzín konvertujúceho enzymu, diuretikum, selektívny betablokátor), ischemickej choroby srdca a chrontického srdcového zlyhávania
- liečba dyslipoproteinémie (kombinácia statín, ezetimib)

Aké máme ďalšie možnosti zníženia progresie CKD u danej pacientky s DM2T?

Progresia CKD a DM2T je riadená kombinovaným účinkom metabolických, hemodynamických, zápalových a fibrotických faktorov. Je tiež spojená so zvýšením kardiovaskulárneho (KV) rizika. Súčasné terapie u pacientov s CKD a DM2T sa zameriavajú hlavne na hemodynamicke a metabolické faktory. Nadmerná aktivácia mineralokortikoidných receptorov (MR) prispieva k zápalu a fibróze a je potenciálnym cieľom liečby. Blokovanie nadmernej aktivácie MR selektívnym nesteroidným antagonistom MR finerenónom môže spomaliť progresiu CKD sprostredkovanú zápalovými a fibrotickými mechanizmami, ktoré súčasně terapie väčšinou neriešia, a tým ovplyvníme tretí faktor progresie CKD a DM2T [1–8]. S finerenónom boli uskutočnené viaceré štúdie fázy II aj III [9–14]. FIDELITY je predšpecifikovaná metaanalýza dát zo štúdií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD [12–14]. Boli analyzované dátá u 13 026 pacientov. Pacienti mali široké spektrum kategórií CKD s priemernou eGFR 58 ml/min/1,73 m² a mediánom UACR 515 mg/g na začiatku sledovania. 99 % pacientov bolo liečených maximálne tolerovanými dávkami inhibítorm renín angiotenzínového systému (RAS). Adherencia k liečbe bola vysoká (~ 92 % v ramenach s finerenónom aj s placebom). Finerenón podľa údajov analýzy FIDELITY viedol k 14 % zníženiu rizika morbidity a mortality pre KV-príčiny (HR = 0,86; 95 % CI 0,78–0,95; p = 0,0018), zároveň štatisticky významne o 23 % znížil aj riziko progresie CKD (HR = 0,77; 95 % CI 0,67–0,88; p = 0,0002) v porovnaní s placebom. Výsledky metaanalýzy FIDELITY potvrdili, že finerenón je účinný v kardiovaskulárnej a renálnej prevencii u pacientov s CKD v štadiách 1–4 a s DM2T [14].

Závery pre klinickú prax

Finerenón predstavuje ďalšiu možnosť liečby pacientov s CKD (s albuminúriou) a DM2T, teda aj u pacientov, u ktorých doterajšie možnosti liečby boli obmedzené. Finerenón rozširuje naše portfólio liečby pacienta

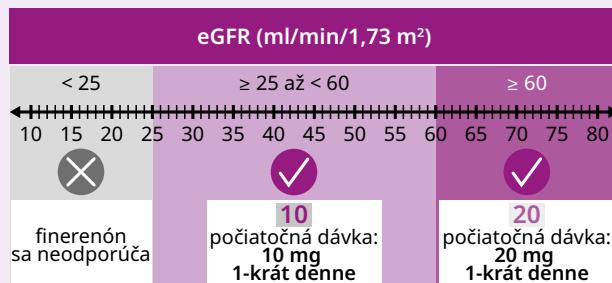
s CKD a DM2T a poskytuje tiež významný kardioprotektívny a renoprotektívny účinok.

Finerenón je zahrnutý aj v najnovších odporúčaniach Americkej diabetologickej asociácie (ADA) [15], Americkej asociácie klinickej endokrinológie (AACE) [16],

Obr. 1 | Zahájenie liečby finerenónom. Upravené podľa [19]

hladiny draslíka v sére	
mmol/l	začatie liečby s finerenónom
≤ 4,8	✓ môže sa začať
> 4,8–5,0	✓ môže sa zvážiť*
> 5,0	✗ neodporúča sa

*začatie liečby finerenónom sa môže zvážiť s dodatočným monitorovaním draslíka v sére počas prvých 4 týždňov, a to na základe charakteristik pacienta a hladín draslíka v sére



✓ pokračovanie v liečbe
eGFR ≥ 15 ml/min/1,73m²: môže sa pokračovať v liečbe finerenónom s dávkou upravenou na základe hladiny draslíka v sére

eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate/odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie

Obr. 2 | Pokračovanie v liečbe finerenónom a úprava dávky. Upravené podľa [19]

odporúčaná cieľová dávka a maximálna odporúčaná dávka je 20 mg finerenónu 1-krát denne	
súčasná hladina draslíka v sére [mmol/l]	súčasná dávka finerenónu (1-krát denne)
≤ 4,8	10 mg → 20 mg zvýšte dávku na 20 mg 1-krát denne*
> 4,8–5,5	20 mg → 20 mg udržiavajte dávku 20 mg 1-krát denne
> 5,5	10 mg → hand icon udržiavajte dávku 10 mg 1-krát denne
	prerušte podávanie finerenónu zvážte opäťovné podávanie dávky 10 mg 1-krát denne, ak je hladina draslíka v sére ≤ 5,0 mmol/l
	prerušte podávanie finerenónu opäťovne začnite podávať dávku 10 mg 1-krát denne, ak je hladina draslíka v sére ≤ 5,0 mmol/l

*udržiavajte dávku 10 mg 1-krát denne, ak sa hodnota eGFR znížila o > 30 % v porovnaní s predchádzajúcim meraním

eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate/odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie

konsenze ADA/KDIGO [17], ako aj v odporúčaniach Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), [18]. KDIGO 2022 odporúčajú finerenón s preukázaným prínosom pre obličky a KVO pre pacientov s DM2T, eGFR $\geq 25 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, s normálnou koncentráciou draslíka v sére a albuminúriou ($\geq 30 \text{ mg/g}$ | $\geq 3 \text{ mg/mmol}$) pretrvávajúcou napriek maximálnej tolerovanej dávke inhibítora RAS [18]. Európska lieková agentúra (EMA) schválila terapeutickú indikáciu pre finerenón u dospelých pacientov na liečbu CKD (s albuminúriou) spojenej s DM2T [19]. Od 1. 4. 2023 na Slovensku hradená liečba finerenónom sa môže indikovať dospelým pacientom na liečbu CKD s eGFR ≥ 25 až $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ($\geq 0,42$ až $< 1 \text{ ml/s}/1,73 \text{ m}^2$) a s albuminúriou UACR ≥ 30 až $\leq 5000 \text{ mg/g}$ ($\geq 3\text{-}\leq 500 \text{ mg/mmol}$) spojenej s DM2T, ktorí sú liečení maximálnou tolerovanou dávkou ACEi alebo ARB. Preskripčné obmedzenie: DIA (diabetológ); INT (internista); KAR (kardiológ); NEF (nefrológ); GER (geriater) [20]. Na stanovenie toho, či je možné začať liečbu finerenónom, sa musia zmerať hladiny draslíka v sére a eGFR. Ak je hladina draslíka v sére $\leq 4,8 \text{ mmol/l}$, liečba finerenónom sa môže začať, ak je $> 4,8$ až $5,0 \text{ mmol/l}$, liečba sa môže zvážiť, ak je však $> 5,0 \text{ mmol/l}$, vtedy sa finerenón neodporúča. Odporúčaná počiatocná dávka finerenónu vychádza z hodnoty eGFR. Ak je v rozmedzí ≥ 25 až $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, je odporúčaná počiatocná dávka 10 mg 1-krát denne (obr. 1).

Hladiny draslíka v sére a eGFR sa musia znova zmerať 4 týždne po začatí liečby, opäťovnom začatí liečby a zvýšení dávky. Potom sa majú hladiny draslíka v sére pravidelne a podľa potreby znova merať, a to na základe charakterístík pacienta a hladín draslíka v sére. Ak sú hladiny draslíka v sére po 4 týždňoch po začatí liečby $\leq 4,8 \text{ mmol/l}$, a ak sa hodnota eGFR neznížila o $> 30 \%$ v porovnaní s predchádzajúcim meraním zvýšime dávku finerenónu na 20 mg 1-krát denne (obr. 2). Ak sú hodnoty draslíka $> 4,8\text{-}5,5 \text{ mmol/l}$, vtedy udržujeme dávku finerenónu 10 mg 1-krát denne. Ak sú však hodnoty draslíka v sére $> 5,5 \text{ mmol/l}$, vtedy je nutné prerušiť počiatocnú dávku finerenónu [19].

Spolupráca diabetológa s nefrológom je v prevencii a liečbe CKD pri diabete veľmi dôležitá. Výhodou je, že diabetológ môže odporučiť liečbu finerenónom už v iniciálnom štádiu CKD (s mikroalbuminúriou), takže môže veľmi skoro oddaliť progresiu CKD u pacienta s DM2T.

Článok bol podporený spoločnosťou Bayer (číslo schválenia: PP-KER-SK-0089-1, 03/2023).

Literatúra

- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR et al. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12(12): 2032–2045. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11491116>>.
- Buonafine M, Bonnard B, Jaisser F et al. Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease. Am J Hypertension 2018; 31(11): 1165–1174. Dostupné z DOI: Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpy120>>.
- Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY et al. Steroidal and novel non-steroid mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal disease. Comparison at bench and bedside. Handb Exp Pharmacol 2017; 243: 271–305. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/164_2016_76>.
- Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal disease. Hypertension 2015; 65(2): 257–263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04488>>.
- Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. Compr Physiol 2014; 4(3): 965–994. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c130044>>.
- Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. Nat Rev Nephrol 2013; 9(8): 459–469. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.110>>.
- Biwer LA, Walllingford MC, Jaffe IZ. Vascular mineralocorticoid receptor: evolutionary mediator of wound healing turned harmful by our modern lifestyle. Am J Hypertension 2019; 32(2): 123–134. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpy158>>.
- Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F et al. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. Kidney Int 2019; 96(2): 302–319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.030>>.
- Pitt B, Kober L, Ponikowski P et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94–8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. Eur Heart J 2013; 34(31): 2453–2463. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht187>>.
- Bakris GL, Agarwal R, Chan JC et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2015; 314(9): 884–894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.10081>>.
- Filippatos G, Anker SD, Böhm M et al. A randomized controlled study of finerenone vs eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. Eur Heart J 2016; 37(27): 2105–2114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw132>>.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020; 383(23): 2219–2229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>>.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2021; 385(24): 2252–2263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>>.
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J 2022; 43(6): 474–484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>>. Erratum in Corrigendum to: Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. [No authors listed]. Eur Heart J 2022; 43(20): 1989. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab886>>.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl 1): S175–S184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc22-S011>>. Erratum in Erratum. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl 1): S175–S184. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care 2022; 45(3): 758.

Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc22-er03>>. Addendum. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1): S175-S184. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care 2022; 45(9): 2182-2184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc22-ad08a>>.

16. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS et al. American Association of Clinical Endocrinology. Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2022 Update. Endocr Pract 2022; 28(10): 923-1049. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>>. Erratum in Corrigendum regarding American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2022 Update.[No authors listed]. Endocr Pract 2023; 29(1): 80-81. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.12.005>>.

17. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care 2022; 45(12): 3075-3090. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc22-0027>>.

18. Rossing P, Caramori ML, Chan JC et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. Kidney Int 2022; 102(5): 990-999. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.013>>.

19. Kerendia 10 mg/Kerendia 20 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kerendia-epar-product-information_sk.pdf>.

20. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 4. 2023 – 30. 4. 2023. Dostupné z WWW: <<https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202304>>.