

Úloha blokády mineralokortikoidních receptorů v progresi chronického onemocnění ledvin

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

SOUHRN

Nová generace vysoce selektivních inhibitorů mineralokortikoidních receptorů zastoupená nesteroidním přípravkem finerenonem představuje další významný posun v ovlivnění patogenetických mechanismů progresu chronického onemocnění ledvin. Finerenon díky farmakokinetickému a farmakodynamickému profilu vysoce účinně ovlivňuje expresi genů majících úlohu v prozánětlivých a profibrotických procesech, současně s minimálním výskytem nežádoucích účinků.

KLÍČOVÁ SLOVA: finerenon – mineralokortikoidní receptor – progresu chronického onemocnění ledvin – systém renin-angiotenzin-aldosteron

Úvod

Přítomnost a současná progresu chronického onemocnění ledvin (CKD) jsou asociovány s exponenciálním růstem kardiovaskulárního rizika, se závažnými důsledky v podobě následné kardiovaskulární (KV) morbidity a mortality. V posledních letech došlo k významnému posunu v pochopení komplexních patofyziologických mechanismů progresu kardiorenálních onemocnění s možností zavedení modifikovaných léčebných postupů. Klíčový patogenetický mechanismus v negativním průběhu kardiorenálních onemocnění představuje nadměrná aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). V ledvinách dochází z důvodu nadměrné aktivace RAAS k hemodynamickým změnám, jež vedou k navození intraglomerulární hypertenze. Zvýšený glomerulární tlak je spojen se vzestupem proteinurie s postupným rozvojem glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy, s progresí chronického onemocnění ledvin s jejich následným selháním. Zavedení léčby inhibitory RAAS, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) vede i přes úvodní pokles glomerulární filtrace (GFR) k dlouhodobé stabilizaci renální funkce a zpomalení progresu poklesu GFR. Snaha o intenzivnější blokádu systému RAAS kombinací ACEI a ARB nebyla úspěšná, zejména z důvodu zvýšeného výskytu hyperkalemie a akutního poškození ledvin.¹

Další skupinu léků posilující efekt inhibice systému RAAS představují glifloziny (inhibitory sodíko-glukózo-vého kotransportéru 2 [SGLT2]) s prokázanými kardio- a nefroprotektivními účinky. Hlavní renoprotektivní účinek gliflozinů je založen na obnovení tubuloglomerulárního feedbacku – autoregulační zpětné vazby, při které je za fyziologických podmínek GFR navzdory malým výkyvům hodnot krevního tlaku a plazmatického objemu udržována na relativně konstantní úrovni. Působením inhibitorů SGLT2 dochází ke zvýšení dostupnosti sodíku v distálním tubulu, oblast *macula densa* vnímá pak tuto zvýšenou nabídku a obnovuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu navozením vazokonstrikce aferentní arterioly. Tímto mechanismem dochází k žádanému poklesu intraglomerulárního tlaku a glomerulární hypertenze. Tento iniciální, funkční pokles GFR je hemodynamickým fenoménem, jenž připomíná efekt inhibitorů RAAS, který je asociován s dlouhotrvající nefroprotekcí a je reverzibilní po přerušení podávání gliflozinů.² Kardioprotektivní efekt gliflozinů je přisuzován zejména jejich diuretickému a natriuretickému účinku, jenž vede k poklesu krevního tlaku a snížení tělesné hmotnosti.

Úloha mineralokortikoidních receptorů u CKD

Navzdory terapeutické blokáde RAAS pomocí ACEI nebo ARB přibývá důkazů o přetrvávající zvýšené hodnotě al-

dosteronu z důvodu nadměrné aktivace mineralokortikoidních receptorů (MR) u pacientů s CKD. Zvýšená aktivace MR přispívá k prozánětlivému a profibrotickému účinku a determinuje tak progresi CKD a s ní spojené zvýšení morbidita a mortality.³⁻⁵ V experimentálních studiích na potkanech navodila infuzní aplikace aldosteronu zvýšenou aktivitu nikotinamidadenindinukleotidfosfát (NADPH) oxidázy s tvorbou reaktivních forem kyslíku a přímou stimulaci tvorby superoxidových aniontů v mezangiálních buňkách.^{6,7} Aldosteron také podporuje apoptózu v mezangiu a následně stimuluje syntézu kolagenu v mezangiálních buňkách *in vivo* a také *in vitro*.^{8,9} Dále způsobuje poškození podocytů a endoteliální dysfunkci s navozením proteinurie, zvyšuje rovněž oxidační stres v cévním řečišti. V srdci aldosteron způsobuje apoptózu kardiomyocytů a fibrózu myokardu, jež vedou k abnormální srdeční remodelaci a poruše kontraktility.¹⁰⁻¹²

Antagonisté mineralokortikoidních receptorů

Zavedení antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) do klinické praxe spadá do konce 50. let 20. století, kdy americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) schválil první steroidní MRA spironolakton. Spironolakton byl v roce 1957 zaveden jako diuretikum pro léčbu hypertenze, edémů a primárního hyperaldosteronismu. O více než 40 let později byl schválen jeho selektivnější derivát eplerenon. Koncem 90. let minulého století byly oba přípravky doporučovány v kombinační léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí a rezistentní hypertenze s příznivým efektem na KV morbiditu a mortalitu. Hlavním limitem preskripce těchto přípravků v praxi je zvyšující se výskyt epizod hyperkalemie s klesající glomerulární filtrací a dále riziko rozvoje akutního poškození ledvin. Nezanedbatelný je také výskyt nežádoucích antiandrogeních a progestagenních účinků, jako jsou gynekomastie a erektilní dysfunkce u mužů a poruchy menstruačního cyklu či bolestivost prsů u žen.¹³

Novou třídou MRA jsou látky nesteroidní chemické struktury, jejichž prvním zástupcem je finerenon. Ten se v současné době začíná v Evropě dostávat do klinické praxe. Finerenon představuje nesteroidní látku dihydropyridinové povahy s vysokou selektivitou. MR patří mezi intracelulární receptory spolu s receptory pro androgeny, estrogeny, gestageny a glukokortikoidy. Jeho přirozeným agonistou je aldosteron, nicméně stejnou afinitu k němu vykazuje kortizol a progesteron. Za fyziologických okolností se podílí na udržování tekutinové, minerálové a hemodynamické homeostázy a také na reparaci tkání. Prozatím bylo identifikováno 22 kofaktorů asociovaných s MR, které determinují plnou transkripční odpověď na jeho aktivaci. Finerenon se na MR váže jiným způsobem než látky steroidní chemické struktury a inhibuje tak aktivaci specifických kofaktorů participujících na expresi genů zapojených v patofyziologii zánětu, fibrotizace a hypertrofie tkání.¹⁴

Po perorálním podání je finerenon rychle absorbován a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací mezi 30 a 75 minutami po podání nalačno, potrava jeho absorpci ale významně neovlivňuje. Jeho biologická dostupnost se pohybuje kolem 43 % z důvodu first-pass metabolismu ve střevním epitelu a játrech. Distribuční objem je 53 l, vazba na plazmatický albumin dosahuje 92 %. Pro jeho účinek je významný i poměr tkáňové distribuce mezi ledvinami a myokardem, který je zhruba vyrovnaný. Toto představuje značný rozdíl oproti selektivním MRA, které mají výrazně vyšší afinitu k renální tkáni. Metabolismus finerenonu se odehrává z 90 % na cytochromu P450 3A4, zbývající část je metabolizována především na CYP 2C8. Exkrece metabolitů se děje z 80 % močí s poločasem 2–3 hodiny.¹⁵

Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu perorálně jednou denně. Při zahájení léčby je třeba stanovit aktuální hodnotu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a kalemi. Podávání finerenonu je možné zahájit při koncentraci draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l. Při hodnotách kalemie 4,8–5,0 mmol/l lze zvážit zahájení při dalším sledování kalemie během prvních čtyř týdnů. Při kalemi převyšující 5,0 mmol/l nemá být léčba zahajována. Pokud jde o renální funkci, při hodnotě eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² se léčba zahajuje dávkou 20 mg jedenkrát denně. Při hodnotě eGFR < 60 ml/min/1,73 m² volíme jako úvodní dávku 10 mg jedenkrát denně. Při eGFR ≤ 25 ml/min/1,73 m² není doporučeno léčbu zahajovat.

Po prvních čtyřech týdnech léčby je třeba znovu stanovit kalemi a eGFR k rozhodnutí, zda lze v léčbě pokračovat, respektive zda je možné zvýšit dávku na 20 mg. Pokračování léčby je možné při eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² a při kalemi $\leq 5,5$ mmol/l. Pokud kalemi dosahuje hodnoty $\leq 4,8$ mmol/l, dávka se zvyšuje nebo se ponechává na 20 mg. Pokud je kalemi v rozmezí 4,8–5,5 mmol/l, ponechává se zahajovací dávka. Je-li nutné přerušit podávání pro vysokou kalemi ($> 5,5$ mmol/l), může se začít po jejím poklesu $\leq 5,0$ mmol/l dávkou 10 mg jednou denně.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem finerenonu závislým na dávce byla hyperkalemie. V klinických studiích se vyskytovala u 14 % pacientů léčených finerenonem oproti 6,9 % užívajících placebo. Mezi další iontové dysbalance s častějším výskytem patří hyponatremie, dále pak hyperurikemie. Z alergických reakcí se může vyskytnout kožní symptomatologie (svědění). Z důvodu farmakodynamických lékových interakcí s potenciací hyperkalemizujícího účinku není vhodné kombinovat finerenon s jinými antagonisty aldosteronu (spironolakton, eplerenon) nebo s klasickými kalium šetřícími diuretiky, např. s amiloridem nebo triamterenem.

Výsledky klinických studií s finerenonem

Redukce progresu renální dysfunkce a kardiovaskulární morbidita a mortality byla u pacientů s diabetem 2. typu a klinickou diagnózou diabetického onemocnění ledvin (DKD) (definovaného perzistující albuminurií při léčbě

ACEI nebo ARB podávanými v maximální tolerované dávce) studována ve dvou placebem kontrolovaných, multicentrických randomizovaných a dvojitě zaslepených studiích fáze III klinického hodnocení FIDELIO-DKD (Finerenone in reducing kidney failure and disease progression in Diabetic Kidney Disease) a FIGARO-DKD (Finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in Diabetic Kidney Disease).¹⁶

Ve studii FIDELIO-DKD bylo randomizováno 5 734 diabetiků 2. typu s CKD s albuminurií 30–300 mg/g kreatininu (poměr exkrece albuminu a kreatininu [ACR]), eGFR 0,41–1 ml/s/1,73 m² a diabetickou retinopatií nebo ACR 300–5 000 mg/g a eGFR 0,41–1,25 ml/s/1,73 m² k léčbě finerenonem nebo placebem. Před vstupem do studie museli být všichni pacienti léčeni ACEI nebo ARB v maximální dávce doporučené výrobcem (pokud tato dávka nevyvolávala nepříjemné nežádoucí účinky). Primárním složeným cílovým parametrem byl trvalý pokles eGFR o ≥ 40 % proti vstupní hodnotě nebo selhání ledvin nebo úmrtí ve vztahu k onemocnění ledvin. Sekundární kompozitní parametr sestával z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání. Průměrný věk pacientů ve studii byl 65,6 roku, 70 % z nich byli muži, 63 % běloši, 25 % Asiaté. Diabetes trval u pacientů v průměru více než 16 let, kompenzace diabetu i kontrola krevního tlaku byly uspokojivé. Průměrná eGFR činila 0,73 ml/s/1,73 m², průměrná albuminurie 852 mg/g kreatininu. Pacienti v aktivní i placebové větvi se nelišili ve vstupních charakteristikách, více než 98 % pacientů bylo léčeno ACEI nebo ARB v maximální doporučené dávce. Po střední době sledování 2,6 roku se primární cílový parametr vyskytl u 17,8 % pacientů léčených finerenonem a u 21,1 % pacientů v placebové větvi (poměr rizik [HR] 0,82, $p = 0,001$). U pacientů léčených finerenonem došlo ve srovnání s pacienty léčenými placebem k většímu (o 31 %) poklesu poměru ACR v moči. Hlavní sekundární (kardiovaskulární) cílový parametr se vyskytl u 13 % pacientů užívajících finerenon a u 14,8 % pacientů v placebové větvi (HR 0,86, $p = 0,03$). Výskyt nežádoucích účinků byl podobný v aktivní i placebové větvi, pacienti léčení finerenonem měli ve srovnání s pacienty léčenými placebem (2,3 % vs. 0,9 %) častěji hyperkalemii. Do studie FIDELIO-DKD nebyli zařazeni normoalbuminuričtí pacienti s diabetem a také pacienti s chronickým onemocněním ledvin jiné etiologie. Nevíme tedy, zda by mohl být finerenon účinný i u těchto pacientů.

Renoprotektivní účinky finerenonu byly potvrzeny i u pacientů s nižším renálním rizikem v primárně kardio-

vaskulární studii FIGARO-DKD.¹⁷ Studie randomizovala 7 437 pacientů s diabetem 2. typu léčených inhibitory RAAS s ACR 30–300 mg/g a eGFR 0,41–1,5 ml/s/1,73 m² nebo s ACR 300–5 000 mg/g a s eGFR vyšší než 1 ml/s/1,73 m² k léčbě finerenonem 10 mg denně nebo placebem. Finerenon příznivě ovlivnil nejen primární i sekundární cílové parametry, ale také významně (o 23 %) snížil riziko ≥ 57 % poklesu eGFR. Efekt finerenonu byl více vyjádřen u pacientů s vyšší albuminurií a není vázán na kompenzaci diabetu. Finerenon tedy snižuje progresi renální insuficience u pacientů s vyšším i nižším kardiovaskulárním rizikem, tedy již od časných stadií CKD.

Nedávno publikovaná kombinovaná analýza FIDELITY (souhrnná analýza studie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD) se zaměřila na účinnost a bezpečnost finerenonu vzhledem k renálním cílovým parametrům. U 13 026 pacientů s mediánem sledování tři roky finerenon významně snížil riziko kompozitního cílového parametru v oblasti ledvin (doba do selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 57 % nebo více oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí z ledvinových příčin) o 23 % oproti placebu. Finerenon významně snížil riziko rozvoje konečného stadia onemocnění ledvin o 20 % oproti placebu.¹⁸ Obávaný rozvoj hyperkalemie se vyskytl pouze u 1,7 % pacientů, s nutností vysazení přípravku.

Závěr

U pacientů s DKD a významným snížením glomerulární filtrace léčených inhibitory RAAS vedla léčba finerenonem ke statisticky významnému poklesu výskytu renálních i kardiovaskulárních příhod. Příznivý vliv na progresi renální insuficience byl patrný již po roce léčby, kardiovaskulární příhody byly ovlivněny již po jednom měsíci léčby. Pokud se pozitivní účinky finerenonu podaří přenést i na pacienty s nediabetickým CKD (což zkoumá probíhající studie FIND), mohla by se trojkombinační léčba sestávající z blokátorů RAAS, MRA a inhibitoru SGLT2 stát novým standardem terapie CKD.

Velmi pozitivní zprávou je, že od 1. 9. 2023 byl k preskripci s úhradou schválen přípravek finerenonu Keren-dia 10 mg či 20 mg. Finerenon bude hrazen jako přídatná terapie u pacientů s diabetem 2. typu se současným DKD 3. a 4. stupně, s eGFR 25–60 ml/min/1,73 m², s ACR alespoň 300 mg/g, kteří jsou 1) léčení maximálně tolerovanou dávkou ACEI nebo ARB, u kterých není možná nebo vhodná léčba gliflozinem; 2) léčení maximálně tolerovanou dávkou ACEI nebo ARB a gliflozinem. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění bude hrazena maximálně jedna tableta denně. Léčba finerenonem bude hrazena do poklesu eGFR pod 15 ml/min/1,73 m² nebo do transplantace ledviny.

LITERATURA

1. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903.
2. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2

diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–39.

3. Watanabe K, Sato E, Mishima E, et al. What's New in the Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease: Recent Advances. *Int J Mol Sci* 2022;24:570.

4. Folkerts K, Millier A, Smela B, et al. Real-world evidence for steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2023;36:1135–1167.
5. Epstein M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signaling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury: From Hans Selye to the Present. *Am J Nephrol* 2021;52:209–216.
6. Nishiyama A, Yao L, Nagai Y, et al. Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats. *Hypertension* 2004;43:841–848.
7. Miyata K, Rahman M, Shokoji T, et al. Aldosterone stimulates reactive oxygen species production through activation of NADPH oxidase in rat mesangial cell. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2906–2912.
8. Mathew JT, Patni H, Chaudhary AN, et al. Aldosterone induces mesangial cells apoptosis both in vivo and in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F73–F81.
9. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, et al. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:809–820.
10. Thum T, Schmitter K, Fleissner F, et al. Impairment of endothelial progenitor cells function nad vascularization capacity by aldosterone in mice and humans. *Eur Heart J* 2011;32:1275–1286.
11. Briet M, Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res* 2013;50:89–99.
12. DeFronzo RA, Bakris GL. Modifying chronic kidney disease progression with the mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1197–1205.
13. Georgianos P, Agarwal R. The Nonsteroidal Mineralocorticoid-Receptor-Antagonist Finerenone in Cardiorenal Medicine: A State-of-the-Art Review of the Literature. *Am J Hypertens* 2023;36:135–143.
14. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021;42:152–161.
15. Gonzáles-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med* 2023;55:502–513.
16. Lerma EV, Wilson DJ. Finerenone: a mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;15:501–513.
17. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation* 2021;143:540–552.
18. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int* 2023;103:196–206.