

Finerenon: farmakologický profil

Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Finerenon je nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru. Kromě vysoce selektivní blokády nadměrné aktivace tohoto receptoru u kardiorenálních onemocnění také inhibuje aktivaci specifických kofaktorů zapojených v expresi genů zapojených v patofyziologii zánětu, fibrotizace a hypertrofie tkání. Ovlivňuje tím jeden ze tří hlavních mechanismů progresu chronického poškození ledvin u diabetu 2. typu. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně podávaná per os. Jeho biologická dostupnost se pohybuje kolem 43 %, distribuční objem je 53 l, vazba na plazmatický albumin dosahuje 92 %. Metabolismus finerenonu se odehrává z 90 % na CYP3A4, zbývající část je metabolizována především na CYP2C8 na farmakologicky neaktivní metabolity. Exkrece se děje z 80 % močí s poločasem 2–3 h. Nejčastějším nežádoucím účinkem finerenonu je hyperkalemie. Nevykazuje však antiandrogenní nežádoucí účinky. V programu klinických studií prokázal účinnost a příznivý bezpečnostní profil v léčbě chronické renální insuficience u diabetiků 2. typu.

Klíčová slova: finerenon, diabetes 2. typu, chronické onemocnění ledvin, farmakodynamika, farmakokinetika.

Finerenone: pharmacological profile

Finerenone is a non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist. In addition to the highly selective blockade of the over-activation of this receptor in cardiorenal diseases, it also inhibits the activation of specific cofactors involved in the expression of genes involved in the pathophysiology of inflammation, tissue fibrosis and hypertrophy. It thereby affects one of the three major mechanisms of progression of chronic kidney injury in type 2 diabetes. It is administered at a maintenance dose of 20 mg orally once daily. Its bioavailability is about 43%, volume of distribution 53 l, and binding to plasma albumin 92%. Metabolism of finerenone is 90 % made by CYP3A4, with the remainder metabolised primarily by CYP2C8 to pharmacologically inactive metabolites. Excretion is 80 % in the urine with a half-life of 2–3 h. The most common adverse effect of finerenone is hyperkalaemia. However, it does not exhibit antiandrogenic side effects. In a program of clinical trials, it has demonstrated efficacy and safety in the treatment of chronic renal insufficiency in patients with type 2 diabetes.

Key words: finerenone, diabetes type 2, chronic kidney disease, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

Historie a charakteristika

Finerenon je nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru, jehož přirozeným agonistou je aldosteron. Je v současné době zaváděn do léčby chronického onemocnění ledvin s albuminurií spojeného s diabetem 2. typu.

V minulosti byly do klinické praxe zavedeny dvě látky steroidní povahy, antagonizující mineralokortikoidní receptor. Prvním je spironolakton, zavedený již v roce 1957 jako

diuretikum pro léčbu hypertenze, edémů a primárního hyperaldosteronismu. V roce 1987 byl schválen jeho selektivnější derivát eplerenon. Koncem 90. let minulého století byl prokázán příznivý efekt těchto látek na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v kombinální léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. Hlavním limitem využívání těchto látek v běžné praxi se ukázal být vysoký výskyt epizod hyperkalémie, který vede k nutnosti přerušování léčby (1). Nezanedbatelný je

také výskyt steroidních nežádoucích účinků, zejména gynekomastie.

Na základě znalosti faktu, že u chronické renální insuficience dochází k nadměrné aktivaci mineralokortikoidního receptoru nezávisle na aktuálních plazmatických koncentracích aldosteronu byl předpokládán i příznivý efekt těchto látek u této skupiny nemocí. Přínos steroidních antagonistů aldosteronu přidaných k léčbě ACE inhibitory nebo sartany byl zhodnocen metaanalýzou dat z publikova-

ných klinických studií (2). Na základě údajů od téměř 6 tisíc pacientů trpících chronickým onemocněním ledvin s albuminurií její autoři konstatovali, že přidání těchto látek vede ke snížení albuminurie, progresi poklesu glomerulární filtrace a vzestupu krevního tlaku, ale za cenu významného zvýšení rizika hyperkalémie, akutní renální insuficience a výskytu gynekomastie (2). Poměr přínosů a rizik v tomto případě zůstává nejistý (1).

Novou třídou antagonistů mineralokortikoidního receptoru jsou látky nesteroidní chemické struktury. Jejich vývoj měl za cíl lepší bezpečnostní a účinnostní profil v léčbě kardiorenálních onemocnění. Finerenon je prvním zástupcem této skupiny, který se v Evropě dostává do klinické praxe.

Mechanismus účinku

Finerenon je selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru. Jedná se o nesteroidní látku dihydropyridinové povahy s vysokou selektivitou (3). Mineralokortikoidní receptor patří mezi intracelulární receptory spolu s receptory pro androgeny, estrogeny, gestageny a glukokortikoidy. Jeho přirozeným agonistou je aldosteron, nicméně stejnou afinitu k němu vykazuje i kortizol a progesteron. Za fyziologických okolností se podílí na udržování tekutinové, minerálové a hemodynamické homeostázy a také na reparaci tkání (4). Prozatím bylo identifikováno 22 kofaktorů asociovaných s mineralokortikoidním receptorem, které determinují plnou transkripční odpověď na jeho aktivaci. Finerenon se na mineralokortikoidní receptor váže jiným způsobem, než látky steroidní chemické struktury a inhibuje tak aktivaci specifických kofaktorů zapojených v expresi genů zapojených v patofyziologii zánětu, fibrotizace a hypertrofie tkání (5).

Chronické onemocnění ledvin a další kardiorenální onemocnění jsou spojeny

s nadměrnou aktivací mineralokortikoidního receptoru, která je jednou z příčin zánětu a fibrotizace ve tkáních ledvin a kardiovaskulárního systému (6). V tomto případě je finerenon schopen zablokovat genovou expresi prozánětlivých a profibrotických faktorů zapojených v trvalém poškození těchto tkání (7).

Zmíněný mechanismus účinku ovlivňuje jeden ze tří hlavních patofyziologických mechanismů progresi chronického poškození ledvin u diabetu 2. typu. Zatímco k ovlivnění hemodynamických (zvýšení systémového a intraglomerulárního krevního tlaku) a metabolických (hyperglykémie) změn při diabetu 2. typu je k dispozici řada účinných léčiv, finerenon jako první účinná látka významně ovlivňuje třetí mechanismus progresi poškození ledvin – zánět a fibrotizaci tkání (7). Finerenon je tedy v současné době indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů (8).

Farmakokinetika

Po perorálním podání je finerenon rychle absorbován a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací mezi 30 a 75 minutami po podání nalačno. Potrava jeho absorpci 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 % (8, 9). Pro jeho účinek je významný i poměr tkáňové distribuce mezi ledvinami a myokardem, který je zhruba vyrovnaný, zatímco steroidní inhibitory mineralokortikoidního receptoru mají výrazně vyšší afinitu k renální tkáni (7).

Metabolismus finerenonu se odehrává z 90 % na cytochromu P450 3A4, zbývající část je metabolizována především na CYP 2C8. Všechny 4 hlavní metabolity jsou farmakolo-

gicky neaktivní. Exkrece metabolitů se děje z 80 % močí s poločasem 2–3 h (8, 10).

Dávkování

Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně per os. Při zahájení léčby je třeba stanovit aktuální hodnotu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a kalemií. Podávání finerenonu je možné zahájit při koncentraci sérového draslíku $\leq 4,8$ mmol/l. Při hodnotách kalémie mezi 4,8 a 5,0 mmol/l lze zvážet zahájení léčby při dalším sledování kalémie během prvních 4 týdnů. Nad tuto hodnotu již léčba nemá být zahajována.

Pokud jde o renální funkce, 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 zahajovací dávku 10 mg jedenkrát denně. Při eGFR < 25 ml/min/1,73 m² není doporučeno léčbu zahajovat.

Po prvních 4 týdnech léčby je třeba znovu stanovit kalemií 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 kalemií $\leq 5,5$ mmol/l. Pokud je hladina kalémie $\leq 4,8$ mmol/l, zvyšuje se na/ponechává se dávka 20 mg. Pokud je hladina sérového draslíku mezi 4,8 a 5,5 mmol/l, ponechává se zahajovací dávka. Je-li nutné přerušit podávání pro vysokou kalemií ($> 5,5$ mmol/l), může se začít znovu po jejím poklesu $\leq 5,0$ mmol/l dávkou 10 mg jednou denně (8) (Tab 1).

Nežádoucí účinky a lékové interakce

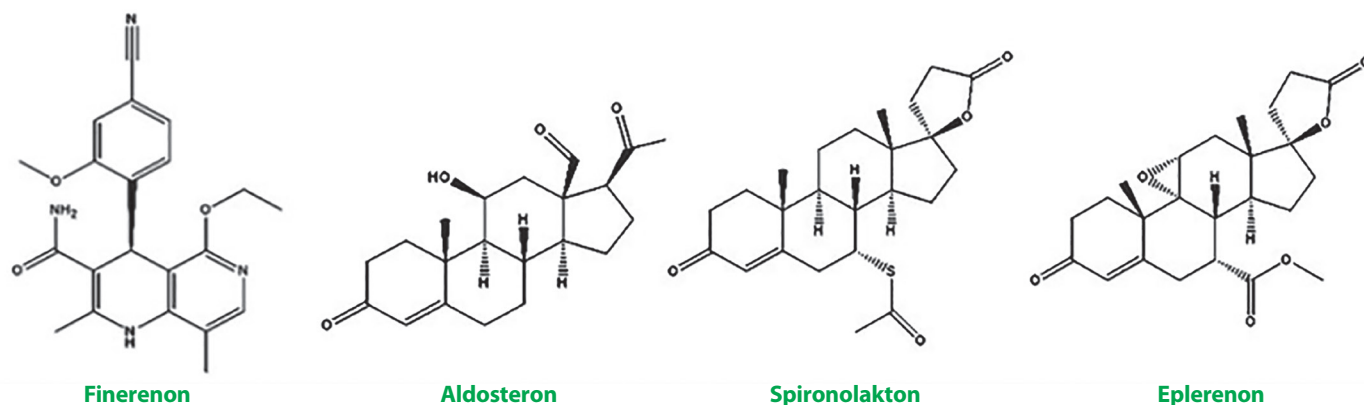
Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem finerenonu, který je závislý na dávce, byla hyperkalémie. V klinických studiích se vyskytovala u 14 % léčených finerenonem oproti 6,9 % pacientům užívajících placebo. Další časté poruchy iontové rovnováhy by-

Tab. 1. Pokračování léčby finerenonem a úprava dávky po 4 týdnech léčby (8)

		Aktuální dávka finerenonu (jednou denně)	
		10 mg	20 mg
Aktuální hladina draslíku v séru (mmol/l)	$\leq 4,8$	Zvyšte dávku na 20 mg finerenonu jednou denně*	Ponechejte dávku 20 mg jednou denně
	$> 4,8$ až 5,5	Ponechejte dávku 10 mg jednou denně	Ponechejte dávku 20 mg jednou denně
	$> 5,5$	Přerušete léčbu finerenonem. Zvažte opětovné zahájení léčby dávkou 10 mg jednou denně, pokud je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l	Přerušete léčbu finerenonem. Znovu zahajte léčbu dávkou 10 mg jednou denně, pokud je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l.

*Ponechejte dávku 10 mg jednou denně, pokud hodnota eGFR klesla o $> 30\%$ v porovnání s předchozím měřením

Obr. 1. Chemická struktura nesteroidního antagonisty mineralokortikoidního receptoru finerenonu ve srovnání s přirozeným agonistou aldosteronem a steroidními antagonisty spironolaktonem a eplerenonem



ly hyponatremie a hyperurikemie. Na dávce závislé a reverzibilní byly i hypotenze a pokles glomerulární filtrace. Méně častý byl pokles sérového hemoglobinu a hematokritu při anémii. Vyskytnout se mohou i alergické reakce, nejčastěji s kožní symptomatologií (svědění) (8). Nesteroidní chemická struktura a vysoká selektivita k cílovému receptoru zajišťuje finerenonu absenci antiandrogenních nežádoucích účinků, jako jsou gynekomastie nebo erektilní dysfunkce u mužů a poruchy menstruačního cyklu či bolestivost prsů u žen.

Z farmakodynamických lékových interakcí je nejvýznamnější potenciace hyperkalemizujícího účinku finerenonu jinými léky. Není vhodné současné užívání jiných antagonistů aldosteronu (spironolaktonu nebo eplerenonu), nedoporučuje se ani kombinace s klasickými kalium šetřícími diuretiky amiloridem nebo triamterenem. Opatrnost je třeba při léčbě trimetoprimem (i v kombinaci se sulfametoxyzolem), kdy je potřeba sledovat hladinu draslíku v séru a může být nutné podávání finerenonu dočasně přerušit (8).

Pro možné farmakokinetické lékové interakce je nejvýznamnějším předpokladem téměř kompletní metabolizace finerenonu na CYP3A4 (9, 11, 12). Současné podávání silných inhibitorů této formy cytochromu P450 je přímo kontraindikováno. Nejčastěji bude pravděpodobně připadat v úvahu klaritromycin, itraconazol a ritonavir. Stejně tak se nedoporučuje užívat grapefruitové šťávy. Středně silné a slabé inhibitory mohou být podávány se zvýšenou opatrností, především stran rizika hyperkalemie (8).

Silné a středně silné induktory CYP3A4 mohou významně snižovat účinek finerenonu,

proto není doporučeno současné podávání látek jako je rifampicin, karbamazepin, fenytoin a extrakty z třezalky tečkované (8).

Výsledky klinických studií

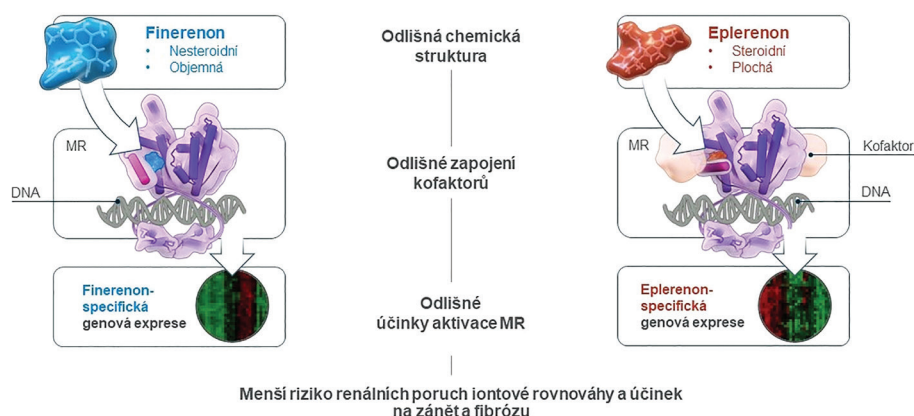
Program studií II. fáze klinického hodnocení s názvem ARTS (Mineralocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study) zahrnul celkem více než 2 000 pacientů. Byl zaměřen na ověření účinnosti a bezpečnosti u pacientů s diabetem 2. typu a chronickou renální insuficiencí nebo u osob s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a diabetem 2. typu nebo chronickou renální insuficiencí (13).

Studie ARTS-DN (Diabetic Nephropathy) zahrnuje 821 pacientů s diabetem 2. typu a albuminurií. Přidání finerenonu k léčbě ACE inhibitory nebo sartanem vedlo po 90 dnech léčby k 25–38% redukcí poměru albuminu a kreatininu v moči ve srovnání s přidáním placeba. Přitom došlo jen k minimálním poklesům krevního tlaku a eGFR i výskytu hyperkalemie (14).

Redukce progresu chronické renální insuficience a kardiovaskulární mortality a morbidity byla u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin studována ve dvou placebem kontrolovaných, multicentrických, randomizovaných a dvojité zaslepených studiích fáze III klinického hodnocení nazvaných FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD (13).

Ve studii FIDELIO-DKD bylo randomizováno 5 674 diabetiků 2. typu s chronickou renální insuficiencí, s prokázanou perzistentní albuminurií (> 30 mg/g až 5 000 mg/g), eGFR 25 až 75 ml/min/1,73 m² a hladinou draslíku v séru ≤ 4,8 mmol/l při screeningu v poměru 1:1 do skupiny léčené finerenonem a kontrolní placebové. Všichni zařazení byli léčeni maximální doporučenou a tolerovanou dávkou ACEi nebo ARB. Primárním hodnoceným kompozitním parametrem bylo renální selhání, setrvalý pokles eGFR o 40 % a více nebo smrt z renálních příčin. Sekundární kompozitní parametr sestával z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody a hospita-

Obr. 2. Porovnání farmakodynamiky finerenonu a eplerenonu



lizace pro srdeční selhání. Medián sledování v této studii byl 2,6 roku. Primární parametr se vyskytl u 17,8 % léčených finerenonem a 21,1 % pacientů v placebové skupině (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,93; $p = 0,001$), hlavní sekundární parametr u 13,0 a 14,8 % pacientů (HR 0,86; 95% CI 0,75–0,99; $p = 0,03$). Výskyt nežádoucích účinků byl podobný v obou skupinách, hyperkalémie s nutností trvalého vysazení léčby se vyskytla u 2,3 % pacientů léčených finerenonem oproti 0,9 % v placebové skupině (15).

Studie FIGARO-DKD randomizovala 7 352 pacientů trpících diabetem 2. typu s chronickou renální insuficiencí, kteří měli při vstupních vyšetřeních prokázanou přetrvávající albuminurii s UACR ≥ 30 mg/g až < 300 mg/g a eGFR 25 až 90 ml/min/1,73 m² nebo UACR ≥ 300 mg/g a eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Při vstupních vyšetřeních museli mít pacienti hodnotu draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l. Klíčové

výstupy byly opačné než v první studii, primárním parametrem byl kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání. Sekundárním byl kompozit renálního selhání, setrvalého poklesu eGFR o 40 % a více a úmrtí z renálních příčin. Medián sledování byl 3,4 roku. Primární parametr byl zaznamenán u 12,4 % pacientů v léčené skupině oproti 14,2 % v placebové (HR 0,87; 95% CI 0,76–0,98; $p = 0,03$), sekundární potom u 9,5 % pacientů léčených finerenonem a 10,8 % v placebové skupině (HR 0,87; 95% CI 0,76–1,01). Nejvyšší podíl na benefitu finerenonu měl nižší počet hospitalizací pro srdeční selhání (HR 0,71; 95% CI 0,56–0,90). Hyperkalémie vedoucí k nutnosti trvalého vysazení léčby se vyskytla u 1,2 % léčených vs 0,4 % v placebové skupině (16).

Závěr

Finerenon je lék, který odlišným způsobem ovlivňuje hyperaktivitu mineralokortikoidního receptoru a tím příznivě zasahuje do patofyziologie kardiorenálních onemocnění. Díky tomu, že působí na jejich zánětlivou a proliferační složku, vhodně doplňuje dva dosud využívané mechanismy farmakologického ovlivnění jejich patofyziologie, hemodynamický a metabolický. V dosud nejrozsáhlejšímu programu klinických studií prokázal účinnost a příznivý bezpečnostní profil v léčbě chronické renální insuficience u diabetiků 2. typu. V budoucnu lze předpokládat rozšíření jeho indikací i na další onemocnění, ve kterých hraje významnou roli uvedený patofyziologický mechanismus.

*Podpořeno společností Bayer s. r. o.
(číslo schválení: PP-KER-CZ-0101-1, 04/2023).*

LITERATURA

- Georgianos PI, 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(3):135-143.
- Chung EY, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, Strippoli GF. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 10:CD007004.
- Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. *Hypertension.* 2018;71(4): 599-608.
- Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol.* 2014;4:965-994.
- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, Zannad F. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021;42(2):152-161.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease:

Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045.

- González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, Valle A, Soler MJ, Facila L. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med.* 2023;55(1):502-513.
- SPC Kerendia. Verze z 1. 3. 2023, dostupné na www.sukl.cz.
- Heinig R, Gerisch M, Engelen A, Nagelschmitz J, Loewen S. Pharmacokinetics of the Novel, Selective, Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone in Healthy Volunteers: Results from an Absolute Bioavailability Study and Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;43(6):715-727.
- Gerisch M, Heinig R, Engelen A, Lang D, Kolkhof P, Radtke M, Platzeck J, Lovis K, Rohde G, Schwarz T. Biotransformation of Finerenone, a Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist, in Dogs, Rats, and Humans, In Vivo and In Vitro. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(11):1546-1555.
- Heinig R, Fricke R, Wertz S, Nagelschmitz J, Loewen S. Results From Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo Investigating the Inhibitory Effect of Finerenone on the Drug

Transporters BCRP, OATP1B1, and OATP1B3. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47(6):803-815.

- Heinig R, Gerisch M, Bairlein M, Nagelschmitz J, Loewen S. Results from Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo Investigating the Effect of Finerenone on the Pharmacokinetics of Comedications. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2020;45(4):433-444.
- Agarwal R, Anker SD, Bakris G, et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(6):1014-1023.
- 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.
- 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.
- 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.

*Zkrácené informace o léku Kerendia®
naleznete na straně 33.*