

glutathionu a nikotinamidadeninu dinukleotid fosfátu, což jsou primární intracelulární redukční činidla (3).

## Mechanismus antagonismu mineralokortikoidních receptorů (MR)

Jaderné receptory, jako jsou receptory mineralokortikoidní, obsahují diskretní domény pro specifické funkce včetně vazby ligandu, aktivace a rozpoznávání DNA. Existuje nejméně 22 známých kofaktorů, které se spojují s MR, které určují plnou transkripční odpověď zprostředkovanou MR buněčně specifickým způsobem. Studie molekulárního modelování komplexu finerenon–MR naznačuje, že finerenon blokuje MR jako pasivní antagonistu. Tento mechanismus se liší od steroidních MRA, které by mohly ovlivnit jeho rozdílnou klinickou odpověď (4).

Porovnáním komplexního efektu finerenonu se známými etiopatogenetickými mechanismy DN (CKD u pacientů s diabetem) je zřejmé, že pozitivního klinického efektu může být touto molekulou dosaženo právě u pacientů s diabetem.

## Nejdůležitější experimentální a klinické studie s finerenonem

ARTS-DN. Ve studii fáze IIb finerenon prokázal na dávce závislé snížení poměru albumin/kreatinin (UACR) ve srovnání s placebem. Průměrné placebem korigované poměry UACR v den 90 vs. výchozí hodnota ve skupinách s finerenonem 7,5, 10, 15 a 20 mg/den byly 0,79 (90% CI, 0,68–0,91;  $p = 0,004$ ), 0,76 (90% CI, 0,65–0,88;  $p = 0,001$ ), 0,67 (90% CI, 0,58–0,77;  $p < 0,001$ ) a 0,62 (90% CI, 0,54–0,72;  $p < 0,001$ ) (5).

FIDELIO-DKD. V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III FIDELIO-DKD ( $n = 5\,674$ ) u pacientů s diabetem 2. typu a CKD (poměr albuminu ke kreatininu v moči (UACR) 30 až < 300 mg/g, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) 25 až < 60 ml/min a diabetická retinopatie, nebo UACR 300 až 5 000 mg/g a eGFR 25 až < 75 ml/min) snížil finerenon incidenci renálního složeného parametru, který zahrnoval dobu do prvního výskytu selhání ledvin, přetrvávajícího poklesu eGFR o 40 % nebo více ve srovnání s výchozí hodnotou po dobu nejméně 4 týdnů, nebo úmrtí z renálních příčin, který se vyskytl u 17,8 % pacientů s finerenonem a u 21,1 % pacientů s placebem (poměr rizik (HR) 0,82 (95% CI 0,73; 0,93),  $p = 0,001$ ).

Ve stejné studii byl zároveň hodnocen složený KV parametr, který zahrnoval úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkovou příhodu nebo hospitalizaci pro srdeční selhání, a u pacientů léčených finerenonem byl ve srovnání s placebem pozorován relativní pokles rizika o 14 % ( $p = 0,034$ ), a to bez ohledu na přítomnost KV onemocnění při vstupu do studie (6). Analýza podskupin v této studii dále ukázala, že finerenon vykazoval ve srovnání s placebem příznivé účinky na renální i KV parametry a snížil poměr albumin/kreatinin v moči nezávisle na současném podávání GLP-1 agonistů, nebo SGLT2 inhibitorů (7, 8).

V předem specifikované subanalýze studie FIDELIO-DKD finerenon snížil výskyt kompozitního kardiovaskulárního endpointu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu bez rozdílu v účinku léčby na základě již existující ischemické choroby srdeční (9).

## Klinický přínos výsledků studií s finerenonem

Experimentální práce prokázaly, že finerenon může ovlivnit pozitivně řadu rizikových faktorů, které se podílejí na vzniku a progresi diabetického onemocnění ledvin/diabetické nefropatie. Antagonismus aldosteronu prostřednictvím finerenonu má nejen experimentální, ale, a to zejména, klinické pozitivní dopady. Efekt byl studován na populaci diabetiků 2. typu s přítomným diabetickým onemocněním ledvin a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Analýzy přesvědčivě prokázaly příznivé ovlivnění kardiovaskulárních i renálních příhod. Finerenon se tak zařazuje mezi nové postupy, které mohou pozitivně ovlivnit vysoké riziko závažných komplikací přítomné u pacientů s diabetem 2. typu.

## Poznámky pro praxi (10)

Finerenon (přípravek Kerendia®) je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (stadia 3 a 4 s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). Pokud je hladina draslíku v séru  $\leq 4,8$  mmol/l, lze zahájit léčbu finerenonem. Pokud je hladina draslíku v séru  $> 4,8$  až 5,0 mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů založeném na charakteristikách pacienta a hladinách draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru  $> 5,0$  mmol/l, léčba finerenonem nemá být zahájena. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být znovu stanovena za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem. Poté je třeba kontrolovat sérovou hladinu draslíku v pravidelných intervalech a dále také v případě potřeby na základě charakteristik pacienta a hladin draslíku v séru.

Tab. 1. Zahájení léčby finerenonem a doporučená dávka

eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Počáteční dávka (jednou denně)
$\geq 60$	20 mg
$\geq 25$ až $< 60$	10 mg
$< 25$	Nedoporučuje se

## Závěr

Finerenon je nesteroidní antagonistu mineralokortikoidního receptoru. V experimentálních studiích prokázal pozitivní ovlivnění rizikových faktorů diabetického onemocnění ledvin/diabetické nefropatie, z nichž má dominantní význam přetrvávající zánět, oxidační stres a postupně se rozvíjející skleróza. V klinických studiích byl u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem s přítomným CKD prokázán jeho významný efekt ve smyslu snížení kardiovaskulárního rizika (sdružený endpoint kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace kvůli srdečnímu selhání) a snížení rizika závažných renálních příhod. Finerenon se tak zařadil mezi základní terapeutické intervence u pacientů s diabetem 2. typu a diabetickým onemocněním ledvin/diabetickou nefropatií.

Podpořeno společností BAYER, s. r. o.

10/2022 PP-KER-CZ-0048-1

Zkrácené informace o léčivém přípravku Kerendia® naleznete na stránce 477.