

indikací a v České republice se příliš neprosadil kvůli preskripčním omezením. Později byli vyvinuti selektivnější nesteroidní antagonisté mineralokortikoidních receptorů, jako jsou apararenon, esaxerenon a finerenon. Finerenon je zatím jediným nesteroidním antagonistou mineralokortikoidních receptorů, který byl schválen FDA a má data z velkých randomizovaných studií s renálními parametry (5, 11, 14).

V preklinických studiích vykazovaly nesteroidní MRA odlišný farmakologický profil než steroidní MRA. Finerenon měl větší selektivitu pro MR než spironolakton a vyšší vazebnou afinitu k receptorům než eplerenon. U pacientů s chronickým srdečním selháním a mírnou až středně pokročilou CKD ukázala „head-to-head“ studie se spironolaktonem, že finerenon má srovnatelný účinek na klinické markery a srdeční biomarkery hemodynamické zátěže a albuminurii a nižší výskyt hyperkalemie a renální dysfunkce. Nižší potenciál nežádoucích účinků u finerenonu je způsoben rozdíly v selektivitě vůči MR. Méně selektivní MRA spironolakton může nespecificky antagonizovat androgenní a progesteronové receptory, což vede k antiandrogenním a progestagenním nežádoucím účinkům (5, 11–14).

V klinických studiích fáze II finerenon vedl k významnému snížení albuminurie. Současně byly nežádoucí účinky spojené s finerenonem podobné nežádoucím účinkům pozorovaným v placebové kohortě a ve srovnání se spironolaktonem bylo pozorováno méně případů hyperkalemie. V roce 2015 byly zahájeny 2 klinické studie fáze III – studie Finerenone in reducing kiDnEy faiLure and dIsease prOgression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) a Finerenone in reducing cArdiovascular moRtality and mOrbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD) (11–14).

Výsledky studie FIDELIO-DKD byly prezentovány na výročním zasedání Americké nefrologické společnosti v roce 2020 a současně publikovány v časopise New England Journal of Medicine. U pacientů s CKD a DM 2. typu, kteří byli léčeni finerenonem, se projevilo nižší riziko primární cílové příhody (definované jako selhání ledvin nebo trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o $\geq 40\%$ oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí z renálních příčin) než u pacientů ve srovnávacím rameni s placebem (21,1 vs. 17,8 %, HR 0,82, 95% CI 0,73–0,93, $p = 0,001$). Kromě primárních cílových ukazatelů se u pacientů ve skupině s finerenonem projevilo také nižší riziko klíčové sekundární cílové příhody (definované jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo hospitalizace pro srdeční selhání). Efekt finerenonu nezávisel na kompenaci diabetu (11–14).

Ve studii FIDELITY – souhrnné analýze studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD – finerenon zlepšil kardiorenální výsledky u pacientů s diabetem 2. typu a ACR v moči 30–5000 mg/g, eGFR > 25 ml/min a optimální blokádou systému renin-angiotenzin. Tato předkládaná analýza se zaměřila na účinnost a bezpečnost finerenonu renální endpointy. U 13 026

pacientů s mediánem sledování tři roky finerenon významně snížil riziko kompozitního endpointu v oblasti ledvin (doba do selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 57 % nebo více oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí na ledviny) o 23 % oproti placebo (HR 0,77; 95% CI 0,67–0,88), přičemž tříletý absolutní rozdíl mezi skupinami činil 1,7 % (95% CI 0,7–2,6). Finerenon významně snížil riziko onemocnění ledvin v konečném stadiu (ESKD) o 20 % oproti placebo (0,80; 0,64–0,99). Nežádoucí příhody byly v jednotlivých léčebných ramenech podobné, i když hyperkalemie vedoucí k přerušení léčby se vyskytovala významně častěji u finerenonu oproti placebo. Finerenon tedy zlepšil výsledky v oblasti ledvin, snížil riziko ESKD a je dobře tolerován u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu (15).

Perspektivy v terapii DKD/CKD

Nedávno byla zahájena studie fáze III FINEARTS-HF, v níž se finerenon testuje proti placebo u více než 5 500 pacientů se symptomatickým srdečním selháním (třída II-IV podle New York Heart Association) a ejectionální frakcí levé komory $\geq 40\%$. Pokud se pozitivní účinky finerenonu podaří přenést i na pacienty s nediabetickým CKD (což zkoumá probíhající studie FIND (16)), mohla by se trojkombinační léčba sestávající z blokátoru RAAS, MRA a inhibitoru SGLT2 stát novým standardem léčby CKD. Jako perspektivní multimodální přístup v léčbě pacientů s DM 2. typu a chronickým onemocněním ledvin se zdá např. užití kombinace finerenonu a SGLT2 inhibitorů, efektivita a bezpečnost tohoto postupu je zkoumána v probíhající studii (23).

Kromě nesteroidních MRA (apararenon, esaxerenon) se v současné době hodnotí i další terapeutické přístupy, včetně potenciálně nefroprotektivních antagonistů endotelinových receptorů (atrasentan, sparsentan), antifibrinolytik a regenerativních buněčných terapií.

Závěr

Finerenon představuje zcela novou modalitu terapie u pacientů s CKD (stadia 3 a 4 s albuminurií) a DM 2. typu, a to i u pacientů, u nichž dosud byly jiné možnosti léčby omezené. Finerenon obohacuje terapeutické armamentárium u nemocných s chronickým onemocněním ledvin a DM 2. typu, redukuje riziko progresu CKD i kardiovaskulárních příhod a vykazuje organoprotektivní efekt.

Vliv aldosteronu na ledviny je podstatně komplexnější, než bylo donedávna předpokládáno. Je spojen s prozánětlivými účinky, tvorbou kolagenu, fibrózou a nekrózou. Přibývá důkazů, které jasně ukazují na patofyziologickou nadměrnou aktivaci mineralokortikoidního receptoru jako jeden z hlavních faktorů určujících progresi CKD a s ní spojenou morbiditu a mortalitu. Na základě úspěchu studie FIDELIO-DKD by měly být v budoucnu realizovány studie zaměřené i na nediabetické pacienty.

LITERATURA

- Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. Conference Participants. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021 Jan;99(1):34-47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33127436.
- Sagoo MK, Gnuđi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2067:3-7. doi: 10.1007/978-1-4939-9841-8_1. PMID: 31701441.

- Alder H, Ambühl PM. Diabetische Nephropathie [Managing diabetic kidney disease]. *Ther Umsch.* 2020 Sep;77(7):333-338. German. doi: 10.1024/0040-5930/a001200. PMID: 32996426.
- Sourij H, Edlinger R, Prischl FC, et al. Diabetische Nierenerkrankung (Update 2019): Positionspapier der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie [Diabetic kidney disease (Update 2019): Position paper of the Austrian Diabetes Association and the Austrian Society for Nephrology]. *Wien Klin*