

Finerenon: další možnost léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu

Roman Dvořák, Miroslav Souček

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Finerenon je selektivní nesteroidní antagonist mineralokortikoidních receptorů. Inhibuje nadměrnou aktivaci těchto receptorů, která u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a diabetem mellitem 2. typu spouští zánět a fibrózu a vede k progresi renálních a KV onemocnění. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně podávaná per os. Nejčastějším nežádoucím účinkem finerenonu byl mírný nárůst hyperkalemie. Nevykazuje však antiandrogenní nežádoucí účinky. V programu klinických studií finerenon prokázal účinnost při snížení progresu renální insuficience a výskytu KV příhod a příznivý bezpečnostní profil v léčbě pacientů s chronickou renální insuficiencí u diabetiků 2. typu.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je jednou z hlavních příčin konečného stadia onemocnění ledvin. Rozvoj chronického onemocnění ledvin navíc dále zvyšuje již tak výrazně zvýšené KV riziko pacientů s diabetem. Albuminurie i zhoršená funkce ledvin predikuje mortalitu související s KV onemocněním. Multifaktoriální patogeneze CKD související s DM zahrnuje strukturální, fyziologické, hemodynamické a zánětlivé procesy. V současné době je zapotřebí interdisciplinární koncepce léčby, která by zabránila další progresi CKD a snížila riziko kardiovaskulárních příhod a terminálního poškození ledvin (nutnost dialýzy, transplantace). Základem je kombinovaná léčba hypertenze, diabetu a hypolipidemická terapie, která brání progresi diabetického onemocnění ledvin. Často progresu CKD postupuje i u dobře kompenzovaného diabetika z pohledu tlaku a glykemie. Dalším efektivním nástrojem ke zlepšení nefroprotektce u CKD je přídatná léčba nesteroidním antagonistou mineralokortikoidních receptorů (1) (Obr. 1). V minulosti byly do klinické praxe zavedeny dvě látky steroidní povahy antagonizující mineralokortikoidní receptor. Prvním byl spironolakton jako diuretikum pro léčbu hypertenze, edémů a primárního hyperaldosteronismu. Na něj navázal selektivní derivát eplerenon. Obě látky prokázaly příznivý efekt na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v kombinační léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí, avšak indikaci v léčbě CKD nemají. Jejich nevýhodou byl vysoký výskyt epizod hyperkalemie, který vedl k nutnosti přerušování léčby. Dalším nežádoucím účinkem byl výskyt steroidních nežádoucích účinků, zejména gynekomastie. Novou třídou

antagonistů mineralokortikoidního receptoru jsou látky nesteroidní chemické struktury. Jejich vývoj měl za cíl lepší bezpečnost a účinnost v léčbě kardiorenálních onemocnění. Finerenon je prvním zástupcem této skupiny, který se dostává do klinické praxe (2).

Mechanismus účinku finerenonu

Finerenon je selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru třetí generace. Jedná se o nesteroidní látku dihydropyridinové povahy s vysokou selektivitou. Přirozeným agonistou mineralokortikoidního receptoru je aldosteron. Za fyziologických okolností se podílí na udržování tekutinové, minerálové a hemodynamické homeostázy a také na reparaci tkání. Finerenon se na mineralokortikoidní receptor váže jiným způsobem než látky steroidní chemické struktury a inhibuje tak aktivaci specifických kofaktorů zapojených v expresi genů zapojených do patofyziologie zánětu, fibrotizace a hypertrofie tkání. Chronické onemocnění ledvin a další kardiorenální onemocnění jsou spojena s nadměrnou aktivací mineralokortikoidního receptoru, který je jednou z příčin zánětu a fibrotizace ve tkáních ledvin a kardiovaskulárního systému (2, 3). Finerenon je schopen zablokovat genovou expresi prozánětlivých a profibrotických faktorů zapojených v trvalém poškození těchto tkání. Tento mechanismus účinku ovlivňuje jeden z hlavních patofyziologických mechanismů progresu chronického poškození ledvin u diabetu 2. typu. Finerenon jako první účinná látka významně ovlivňuje mechanismus progresu poškození ledvin – zánět a fibrotizaci tkání. Finerenon je tedy v současné době indikován k léčbě chronické-