

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