

Finerenon – innowacyjny lek dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jako powikłanie cukrzycy typu 2

Finerenone – an innovative drug for patients with chronic kidney disease as a complication of type 2 diabetes

Józef Muszyński¹, Laura Janik¹, Katarzyna Dettlaff²

¹ Studenckie Koło Naukowe „Analiza Leków i Kosmetyków”, Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Przewlekła choroba nerek (PChN), która dotyka >800 milionów osób na świecie, to utrzymujące się ponad trzy miesiące nieprawidłowości w budowie lub funkcjonowaniu nerek. Leczenie PChN w zaawansowanych stadiach ogranicza się do dializ lub przeszczepu nerki. W 2021 roku, w USA, zarejestrowany został finerenon – nowy, niesteroidowy, selektywny antagonist receptoru mineralokortykoidowego. Lek ten zmniejsza progresję PChN oraz ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Działa on poprzez blokowanie szkodliwego wpływu nadmiernej aktywacji receptorów mineralokortykoidowych, co prowadzi do ograniczenia procesów zapalnych i włóknienia w nerkach. Skuteczność nefro- i kardioprotekcyjną finerenonu udowodniono badaniami klinicznymi. Jest to szczególnie istotne, ponieważ pacjenci z PChN i cukrzycą typu 2 są narażeni na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar. Trwają prace nad innymi zastosowaniami finerenonu, takimi jak: retinopatia cukrzycowa, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, czy zaburzenia funkcjonowania nerek u pacjentów z PChN niezwiązaną z cukrzycą. (*Farm Współ 2024; 17: 267-276*) doi: 10.53139/FW.20241729

Słowa kluczowe: finerenon, przewlekła choroba nerek, cukrzyca typu 2, farmakokinetyka, bezpieczeństwo

Summary

Chronic kidney disease (CKD), which affects >800 million people worldwide, is an abnormality in the structure or functioning of the kidneys that persists for more than 3 months. In the advanced stage treatment of CKD includes dialysis or kidney transplantation. In 2021, finerenone, a new, non-steroidal, selective mineralocorticoid receptor antagonist, was registered in the USA. This drug reduces the progression of CKD and the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. It works by blocking the harmful effects of excessive activation of mineralocorticoid receptors, which leads to the reduction of inflammatory processes and fibrosis in the kidneys. The nephro- and cardioprotective efficacy of finerenone has been proven in clinical trials. This is particularly important because patients with CKD and type 2 diabetes are at increased risk of cardiovascular events, such as heart attack or stroke. Trials are underway on other applications of finerenone, such as diabetic retinopathy, heart failure, hypertension, and renal dysfunction in patients with non-diabetic CKD. (*Farm Współ 2024; 17: 267-276*) doi: 10.53139/FW.20241729

Keywords: finerenone, chronic kidney disease, type 2 diabetes, pharmacokinetics, safety

Skróty:

ACE – enzym konwertujący angiotensynę (ang. *angiotensin-converting-enzyme*)

ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blockers*)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*)

FDA – amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)

HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*)

MR – receptor mineralokortykoidowy (ang. *mineralocorticoid receptor*)

PChN – przewlekła choroba nerek

UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *urine albumin-to-creatinine ratio*)

UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu (ang. *urine protein-to-creatinine ratio*)

Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN), zgodnie z definicją *Kidney Disease Improving Global Outcome*¹ z 2012 roku, to utrzymujące się ponad 3 miesiące nieprawidłowości w budowie lub funkcjonowaniu nerek, które mają znaczenie dla zdrowia. Choroba ta dotyka około >800 milionów osób na całym świecie i jest jedną z niewielu chorób niezakaźnych, które wykazały wzrost liczby zgonów z nią związanych w ciągu ostatnich 2 dekad [1]. Główną przyczyną PChN jest nefropatia cukrzycowa.

W Polsce przewlekła choroba nerek jest drugą (po nadciśnieniu tętniczym) najczęstszą chorobą przewlekłą w Polsce, szacuje się, że cierpi na nią 4-5 milionów osób, co stanowi około 11-14% populacji kraju [2]. W 2023 roku w Polsce cukrzyca typu 1 lub 2 oraz cukrzycowa choroba nerek były prawdopodobną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek u 23% chorych. W zaawansowanych stadiach leczenie ogranicza się do przeszczepu nerki lub terapii nerkozastępczej w postaci dializ. W 2023 roku w Polsce było dializowanych 20536 osób i wykonano 1075 przeszczepów nerek. Dlatego tak istotne jest spowolnienie postępu PChN za pomocą odpowiedniej terapii [3].

Mimo, że wykazano spowolnienie progresji PChN u pacjentów leczonych za pomocą inhibitorów

enzymu konwertującego angiotensynę i inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (inaczej flozyn) [4], pierwszym lekiem, którego jedyne wskazanie to PChN spowodowana cukrzycą typu 2 jest finerenon. Ten nowy, niesteroidowy, selektywny antagonistą receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor*, MR) został zarejestrowany przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*, amerykańska Agencja Żywności i Leków) 9 lipca 2021 roku, a w Polsce dopuszczono go do obrotu 16 lutego 2022 roku [5,6]. W Stanach Zjednoczonych lek wskazany jest w celu zmniejszenia ryzyka długotrwałego spadku eGFR, schyłkowej choroby nerek, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, nieśmiertelnego zawału mięśnia sercowego i hospitalizacji z powodu niewydolności serca u dorosłych pacjentów z PChN związaną z cukrzycą typu 2 [6]. W Polsce jest zarejestrowany do leczenia PChN (stadium 3 i 4 z albuminurią) związanej z cukrzycą typu 2 u dorosłych. Finerenon jest dostępny w postaci tabletek dojelitowych w dawkach 10 i 20 mg do stosowania raz na dobę. Dawkę dostosowuje się do wartości eGFR [5].

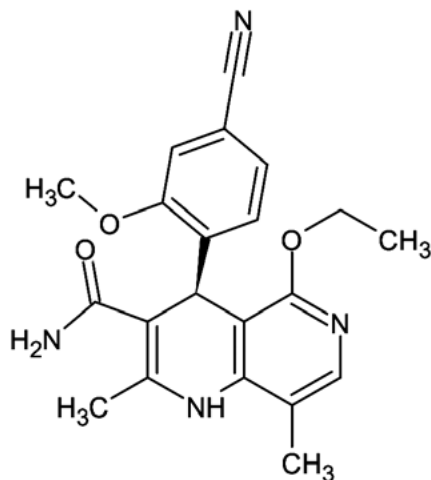
Celem pracy jest przedstawienie struktury finerenonu, jego farmakokinetyki, mechanizmu działania oraz wyników badań nad jego skutecznością, potencjalnymi zastosowaniami i bezpieczeństwem stosowania.

Budowa i mechanizm działania

Nazwa chemiczna finerenonu to (4S)-4-(4-cyano-2-metoksyfenilo)-5-etoksy-2,8-dimetylo-1,4-dihydro-1,6-naftyrydino-3-karboksamid (wzór sumaryczny $C_{21}H_{22}N_4O_3$, masa molowa 378,432 g/mol). Głównymi elementami jego budowy jest układ dwóch skondensowanych pierścieni heterocyklicznych dihydropirydyny i pirymidyny zwany 1,6-dihydronaftyrydyną oraz podstawnik fenylowy z grupą cyjanową – rycina 1 [6].

Cząsteczka leku posiada jedno centrum chiralne, czyli może występować w dwóch konformacjach. Wykazano, że enancjomer R jest mniej aktywny, dlatego też po syntezie racematu producent przeprowadza rozdział izomerów za pomocą chiralnej kolumnowej chromatografii cieczowej, aby otrzymać pożądaną enancjomer S [7]. Lerchen i wsp. w roku 2020 opracowali syntezę stereospecyficzną finerenonu [8].

¹ *Kidney Disease Improving Global Outcome* – KDIGO to niezależna międzynarodowa, multidyscyplinarna organizacja, której misją jest poprawa opieki i wyników leczenia pacjentów z chorobą nerek na całym świecie poprzez opracowywanie i koordynowanie wytycznych dotyczących praktyki klinicznej.



Rycina 1. Budowa chemiczna finerenonu [6]
 Figure 1. Chemical structure of finerenone [6]

Mimo, że finerenon jest pochodną dihydropirydyny, praktycznie nie wpływa na aktywność kanału wapniowego typu L w odróżnieniu od nifedypiny i jej pochodnych [6,9]. Dla aktywności finerenonu kluczowe są grupy: metylowa przy C8 naftyrydyny oraz łańcuch boczny karboksamidu przy C3, który odpowiada za polarność i sztywności związku, przez tworzenie silnego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowe z podstawnikiem metoksylovym podstawnika fenylowego. Dodatkowo, możliwe są oddziaływania π - π , elektronów pierścieni aromatycznych w strukturze leku, które wchodzą w interakcje z aromatycznymi resztami aminokwasów w MR [9].

Po utworzeniu kompleksu finerenonu z MR następuje blokada koaktywatorów transkrypcyjnych w procesy ekspresji mediatorów prozwaleniowych i prozapalnych [10,11].

Zaletą finerenonu jest nie tylko silne działanie na MR, ale także jego wysoka selektywność względem

Tabela I. Porównanie właściwości spironolaktonu, eplerenonu i finerenonu [13-17]
 Table I. Comparison of the properties of spironolactone, eplerenone and finerenone [13-17]

Parametr/cecha	Spironolakton	Eplerenon	Finerenon
Typ związku	steroidowy	steroidowy	niesteroidowy (układ dihyronaftydryny z podstawnikiem fenylowym)
Log D	3,13	3,03	2,40
Aktywne metabolity	liczne (o długim okresie półtrwania)	brak aktywnych metabolitów	brak aktywnych metabolitów
Biologiczny okres półtrwania [h]	>20	3-6	2-4
Dystrybucja (nerki : serce)	6 : 1	3 : 1	1 : 1
Siła działania	wysoka	niska	wysoka
Selektywność względem MR	niska	średnia	wysoka
Powinowactwo do MR IC ₅₀ [nmol/l]	wysokie 24,2	niskie 990	wysokie 17,8
Powinowactwo do GR IC ₅₀ [nmol/l]	2 410	≥21 980	≥10 000
Powinowactwo do AR IC ₅₀ [nmol/l]	77,1	≥21 240	≥10 000
Powinowactwo do OR IC ₅₀ [nmol/l]	≥4 940	≥30 000	≥10 000
Powinowactwo do PR EC ₅₀ [nmol/l]	740	≥31 210	≥10 000

IC₅₀ - stężenie wymagane do uzyskania 50% zahamowania receptora; GR - receptor glukokortykosteroidowy; AR - receptor androgenowy; PR - receptor progesteronowy; OR - receptor estrogenowy; EC₅₀ - stężenie wymagane do uzyskania 50% aktywacji receptora.

tego receptora [12]. W tabeli I przedstawiono właściwości i powinowactwo receptorowe finerenonu na tle innych antagonistów MR: spironolaktonu i eplerenonu [13-17].

Farmakokinetyka

Finerenon jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, jeśli jest podawany na czczo to wchłanianie jest szybkie i maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) jest osiągane po 0,5–1,25 h. Jego bezwzględna biodostępność po podaniu w postaci tabletki oceniono na 43,5%, co wynika z efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i ścianę jelita [18]. Przyjmowanie finerenonu z pokarmami o dużej zawartości tłuszczu prowadziło do zwiększenia ekspozycji na finerenon, tj. wartości AUC o 21%, zmniejszenia wartości C_{max} o 19% oraz wydłużenia czasu do osiągnięcia C_{max} do 2,5 h [5]. Masa ciała pacjenta nie wpływała na C_{max} finerenonu. W warunkach *in vitro* finerenon okazał się substratem glikoproteiny P i wiązał się z białkami osocza w 91,7%, głównie z albuminą. Łagodne zaburzenia czynności nerek również nie mają wpływu na te parametry, natomiast umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek zwiększają AUC o 34-36% [5,19].

Farmakokinetyka finerenonu jest liniowa, a jego biologiczny okres półtrwania wynosi 2–3 h w zakresie dawek do 20 mg [19], objętość dystrybucji finerenonu w stanie stacjonarnym ustalono na 52,6 l [5]. Stan stacjonarny zostaje osiągnięty po 2 dniach stosowania leku [5,20].

Metabolizm finerenonu odbywa się głównie z udziałem cytochromu P450, przede wszystkim CYP3A4, w mniejszym stopniu (~10%) z udziałem CYP2C8. Zidentyfikowano 14 metabolitów finerenonu i stwierdzono, że są to związki farmakologicznie nieaktywne [5]. Metabolity powstają na drodze dwóch reakcji: aromatyzacji pierścienia dihydronaftirydyny do naftirydyny oraz epoksydacji lub hydrolizie układu dihydronaftirydyny. Następne reakcje biotransformacji w obu ścieżkach to hydroksylacja i utlenienie w wyniku czego powstają pochodne hydroksylowe oraz z grupą karboksylową. Wykryto także metabolity będące produktami bezpośredniego hydroksylowania finerenonu (w kilku pozycjach), pochodną deetylową i pochodną pozbawioną układu dihydropirydyny [21]. Potencjalna racemizacja do farmakologicznie nieaktywnego R-enancjomeru w warunkach *in vivo* była badana, lecz nie zaobserwowano tego związku w ludzkim osoczu [19].

Ponieważ metabolizm finerenonu przebiega przy udziale CYP3A4, aby uniknąć istotnych klinicznie interakcji z innymi lekami nie należy łączyć finerenonu z inhibitorami CYP3A4 (np. klarytromycyną, flukonazolem, itrakonazolem, cyprofloksacyną, rytonawirem, nelfinawirem, kobicystatem, telitromycyną lub nefazodonom), które mogą zwiększać stężenie finerenonu w osoczu. Z kolei leki indukujące enzym CYP3A4 (fenobarbital, rifampicyna, fenytoina, deksametazon, efawirenz, ziele dziurawca) mogą zmniejszać stężenie finerenonu, co prowadzi do osłabienia jego działania terapeutycznego [6].

Finerenon jest wydalany w 80% z moczem i w 20% z kałem. Większość dawki wydalanej z moczem stanowią metabolity M2, M3 i M4, z kałem wydalany jest głównie metabolit M5. W niezmienionej postaci finerenon wydalany jest jedynie w 1% dawki z moczem oraz 0,2% z kałem [5].

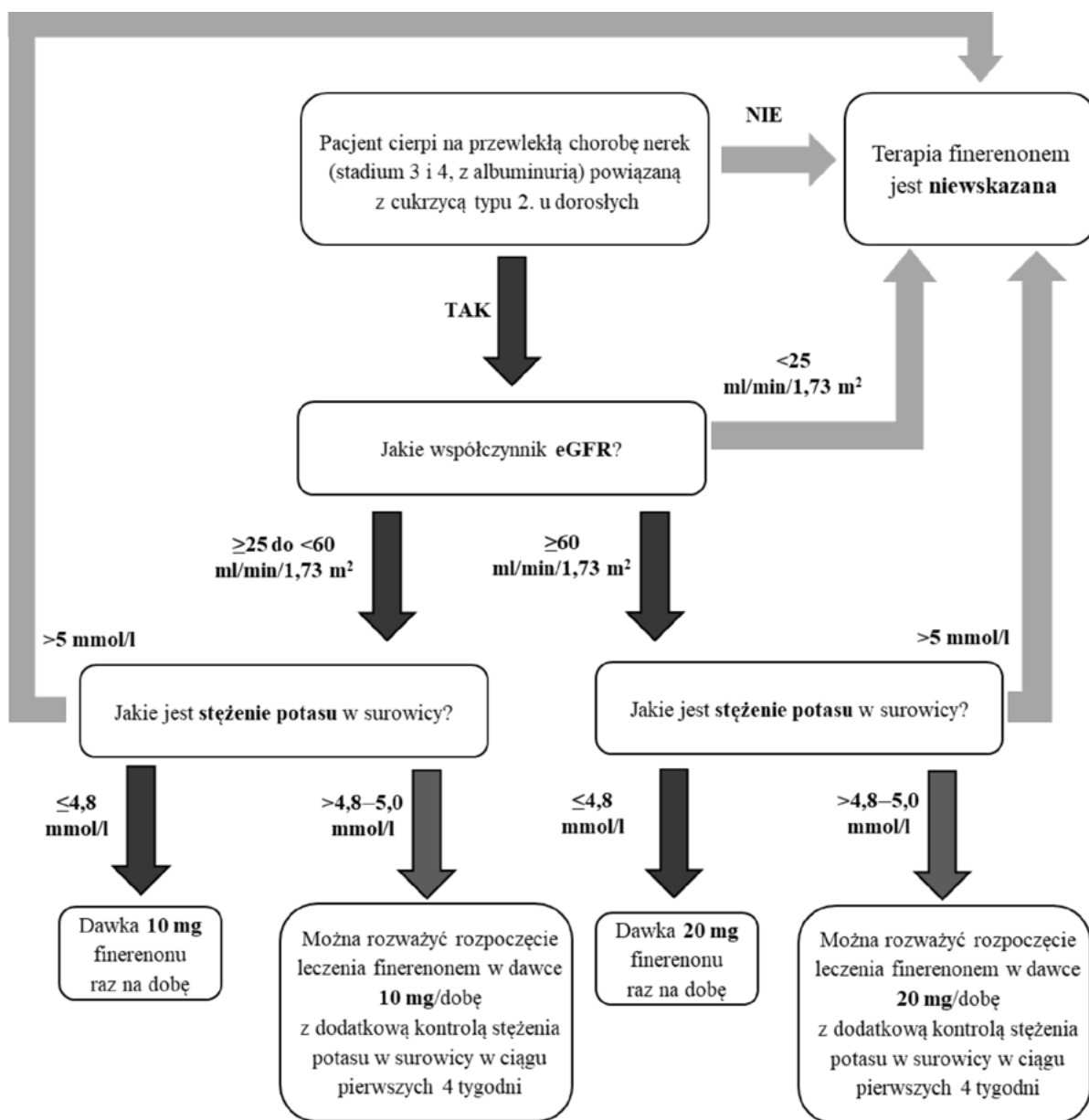
Dawkowanie

Zalecana dawka docelowa finerenonu wynosi 20 mg raz na dobę, co jest równocześnie maksymalną dopuszczalną dawką tego leku. Jego dawkowanie powinno być określone na podstawie eGFR. Leczenie nie jest zalecane, gdy eGFR wynosi $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ – schemat ustalenia włączenia i dawkowania finerenonu przedstawia rycina 2 [5].

Poza współczynnikiem eGFR przy ustalaniu dawkowania leku istotny jest poziom potasu w surowicy i leczenia nie należy podejmować, gdy przekracza on $5,0 \text{ mEq/L}$. Po 4 tygodniach leczenia finerenonem należy powtórnie ustalić eGFR i stężenie potasu we krwi i na podstawie tego skorygować dawkę lub odstawić lek. Pomiary stężenia potasu w surowicy należy powtarzać okresowo, częstość pomiarów powinna być ustalana indywidualnie w zależności od stanu i charakterystyki pacjenta [5,6].

Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane są u 1% pacjentów stosujących lek. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z finerenonem jest hiperkaliemia. W badaniu FIDELIO-DKD wystąpiła ona u 18,3% pacjentów otrzymujących finerenon, w porównaniu do 9,0% w grupie przyjmującej placebo. Konieczność hospitalizacji z powodu hiperkaliemii dotyczyła 1,4% pacjentów leczonych finerenonem, podczas gdy w grupie placebo wyniosła 0,3% [22].



Rycina 2. Kryteria rozpoczęcia terapii i ustalania dawki początkowej finerenonu [na podstawie 5]

Figure 2. Criteria for initiating therapy and determining the initial dose of finerenone [based on 5]

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania finerenonu z suplementami potasu, trimetoprimem/sulfametoksazolem lub trimetoprimem oraz w połączeniu z antagonistami aldosteronu oraz lekami oszczędzającymi potas, takimi jak amiloryd czy triamteren. W takich sytuacjach konieczne jest monitorowanie poziomu potasu w surowicy [5,23].

Kolejnymi częstymi działaniami niepożądanymi są niedociśnienie, hiponatremia, zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego, a także świąd [5]. Ze względu na wysoką selektywność finerenonu w stosunku do receptora, nie należy spodziewać się efektów antyandrogennych, takich jak zaburzenia erekcji u mężczyzn, ginekomastia czy zaburzenia cyklu miesięczkowego i tkliwość piersi u kobiet [24].

W ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia finerenonem możliwe jest zmniejszenie eGFR. Leku nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania finerenonu w okresie ciąży i laktacji u ludzi. Stosowanie finerenonu, w porównaniu do placebo, wiązało się ze średnim zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 0,14 g/dl oraz obniżeniem hematokrytu o 0,46% po 4 miesiącach leczenia. Zmiany te jednak miały charakter przejściowy. Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Umożliwia to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanym działania niepożądane [5].

Działanie kardioprotekcyjne i nefroprotekcyjne

W 2020 roku opublikowano wyniki wielośrodowego badania klinicznego finerenonu fazy 3, FIDELIO-DKD. Badanie trwało od września 2015 do czerwca 2018 i wzięło w nim udział 13 811 pacjentów z 48 krajów, a końcową randomizację przeszło 5734 pacjentów. Celem badania była ocena skuteczności finerenonu w zmniejszaniu postępu zaawansowanej PChN. Do badania zakwalifikowano dorosłych (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, leczonych inhibitorem ACE (ang. *angiotensin-converting-enzyme*, enzym konwertujący angiotensynę) lub ARB (ang. *angiotensin receptor blockers*, antagoniści receptora angiotensyny) w maksymalnej dawce, która nie powodowała działań niepożądanych. Mediana obserwacji wynosiła 2,6 roku. W toku badań wykazano, że częstość występowania głównego złożonego punktu końcowego, jakim była niewydolność nerek (trwały spadek eGFR o co najmniej 40%) lub zgon z przyczyn nerkowych, była niższa w grupie finerenonu w porównaniu do grupy placebo i dotyczyła odpowiednio 504 pacjentów (17,8%) i 600 pacjentów (21,1%) (współczynnik ryzyka HR 0,82; 95% przedział ufności CI: 0,73–0,93; $P = 0,001$). Wśród pacjentów leczonych finerenonem istniało niższe ryzyko wystąpienia drugorzędowego zdarzenia końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zakończony zgonem zawału mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udaru mózgu lub hospitalizacją z powodu niewydolności serca), które dotyczyło 367 pacjentów (13,0%) w grupie finerenonu i 420 pacjentów (14,8%) w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,86; 95% CI, 0,75 do 0,99;

$P = 0,03$). Efekty te były obserwowane od 1 miesiąca i utrzymywały się przez cały okres badania, wskazując na działanie ochronne finerenonu przed niekorzystnymi wynikami sercowo-naczyniowymi u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek [24]. W innym randomizowanym badaniu przeprowadzonym w Danii wykazano, że 4-tygodniowe leczenie finerenonem obniżyło stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*, UACR) o 24% [25].

W badaniu FIGARO-DKD badano wpływ finerenonu na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-nerkowych u pacjentów z PChN i cukrzycą typu 2. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udaru mózgu lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Drugorzędowym punktem końcowym była złożona niewydolność nerek, utrzymujący się spadek eGFR lub zgon z przyczyn nerkowych. Zakwalifikowano 7437 pacjentów, przyjęto dwa kryteria włączenia uczestników. Pierwsze obejmowało UACR w zakresie wartości 30-300 mg/g i eGFR w przedziale 25-90 ml/min/1,73 m². Drugie kryterium włączenia to obecność retinopatii cukrzycowej w historii medycznej lub utrzymująca się bardzo wysoka albuminuria (zdefiniowana jako UACR 300-5000 mg/g) i eGFR 25-60 ml/min/1,73 m². Mediana okresu obserwacji wyniosła 3,4 roku. Wykazano, że częstość występowania głównego zdarzenia końcowego była istotnie niższa w grupie finerenonu niż w grupie placebo (458 z 3686 pacjentów (12,4%) w porównaniu do 519 z 3666 pacjentów (14,2%) (HR 0,87; 95% CI 0,76-0,98; $P = 0,03$). W przypadku złożonego drugorzędowego wyniku końcowego, obejmującego niewydolność nerek, utrzymujący się spadek eGFR lub zgon z przyczyn nerkowych, wystąpił on u 108 pacjentów (2,9%) w grupie finerenonu oraz u 139 pacjentów (3,8%) w grupie placebo (HR 0,87; 95% CI, 0,76-1,01) [26].

Analiza zbiorcza FIDELITY, która łączyła wyniki badań FIGARO-DKD i FIDELIO-DKD, wykazała, że pacjenci przyjmujący finerenon mieli o 14% mniejsze ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i o 23% mniejsze ryzyko zdarzeń nerkowych w porównaniu do grupy placebo [27,28].

Inne potencjalne zastosowania

Obecnie trwają badania nad nowymi zastosowaniami finerenonu – tabela II. Zhou i Li przepro-

Tabela 2. Badania przedkliniczne i kliniczne nad nowymi wskazaniami dla finerenonu [27,29-33]

Table 2. Preclinical and clinical studies on new indications for finerenone [27,29-33]

Lp.	Potencjalne zastosowanie	Metodologia	Wyniki	Piśmiennictwo
1	Leczenie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy	Grupa badana: 16 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy. Oceniane parametry: stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) oraz szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR).	Redukcja UACR po trzech miesiącach wynosząca 44,52%. Nieistotnie statystycznie wzrost eGFR.	29
2	Lepsza kontrola ciśnienia krwi i mniejsza częstość występowania nadciśnienia	Grupa badana: pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2. Oceniane parametry: 24-godzinne ciśnienie tętnicze, ciśnienie dzienne i nocne.	Istotne obniżenie ciśnienia skurczowego monitorowanego w ciągu 24 godzin. W populacji z opornym nadciśnieniem i przewlekłą chorobą nerek obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego z mniejszą siłą w porównaniu do spironolaktonu.	27, 30
3	Leczenie pacjentów z PChN z eGFR poniżej 25 ml/min/1,73 m ² oraz cukrzycą typu 2	Grupa badana: 9 pacjentów z eGFR poniżej 25 ml/min/1,73 m ² oraz cukrzycą typu 2. Oceniane parametry: albuminuria, eGFR, stężenie potasu w surowicy.	U pacjentów stosujących finerenon zaobserwowano znacznie wolniejszy spadek eGFR. Nie zauważono istotnego spadku białkomoczu oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy.	31
4	Potencjalne opóźnienie postępu retinopatii cukrzycowej	Grupa badana: 244 pacjentów uczestniczących w badaniu FIDELIO-DKD lub FIGARO-DKD z nieleczoną nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową w co najmniej jednym oku. Oceniany parametr: liczba interwencji okulistycznych.	3% pacjentów leczonych finerenonem potrzebowało interwencji okulistycznej w porównaniu do 15,5% z grupy placebo.	32
5	Zastosowanie leku w terapii przewlekłej choroby nerek u pacjentów z cukrzycą typu 1	Badanie przedkliniczne, obiektem badań były szczury Munich-Wistar-Frömter z wywoływaną cukrzycą typu 1 i przewlekłą chorobą nerek. Oceniany parametr: stan naczyń nerek.	Zmniejszone uszkodzenie naczyń nerek w porównaniu do grupy placebo.	33

wadzili retrospektywne badanie kliniczne dotyczące skuteczności finerenonu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez współistniejącej cukrzycy. W badaniu uczestniczyło 16 pacjentów, a oceniano zmiany w parametrach takich jak UACR oraz eGFR. Początkowo średnia wartość eGFR wynosiła 80,15 ml/min/1,73 m², a po miesiącu leczenia nie odnotowano istotnych zmian (80,72 ± 36,41 ml/min/1,73 m², P = 0,594). Po trzech miesiącach stwierdzono niewielki wzrost eGFR, lecz nie był on statystycznie istotny (83,45 ± 26,89 ml/min/1,73 m², P = 0,484). Mediana początkowej wartości UACR wynosiła 643,58 mg/g i zauważono statystycznie znaczący spadek tej wartości już po miesiącu leczenia, a po trzech miesiącach

redukcja UACR wyniosła 44,52%. Poziom potasu utrzymywał się w normie 3,5–5,5 mmol/l, co stanowiło różnicę 0,04 ± 0,91 mmol/l względem wartości wyjściowych. Znaczne zmniejszenie UACR sugeruje, że finerenon może skutecznie poprawiać funkcję nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek niezwiązaną z cukrzycą [29].

Agarwal i wsp. zbadali wpływ finerenonu na 24-godzinne ciśnienie tętnicze u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2. Wykazali, że finerenon istotnie obniżał ciśnienie skurczowe w ciągu 24 godzin, w tym ciśnienie dzienne i nocne, w porównaniu z placebo. Badacze sugerują, że te hemodynamiczne efekty mogą przyczynić się do lepszej kontroli

ciśnienia krwi i mniejszej częstości występowania nadciśnienia [30]. W analizie zbiorczej FIDELITY wykazano, że finerenon obniżył ciśnienie skurczowe o $-7,1$ mmHg w populacji z opornym nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek, w porównaniu ze zmniejszeniem o około -11 mmHg przy zastosowaniu spironolaktonu, który otrzymywała druga grupa pacjentów [27].

Mima i wsp. w retrospektywnym badaniu ocenili wpływ finerenonu na zmiany eGFR, albuminurię i stężenie potasu w surowicy u osób z eGFR poniżej 25 ml/min/1,73 m² oraz cukrzycą typu 2. Przed leczeniem średni roczny spadek eGFR wynosił $-7,63 \pm 9,84$ ml/min/1,73 m². Po leczeniu finerenonem, średni spadek eGFR poprawił się do $-1,44 \pm 3,17$ ml/min/1,73 m² w ciągu 6 miesięcy, a różnica była statystycznie istotna ($P = 0,038$). W badaniu nie stwierdzono istotnego spadku białkomoczu ocenianego jako stosunek białka do kreatyniny w moczu, UPCr ($-0,23$ w porównaniu z $1,30$ UPCr, $P = 0,767$). Wyniki te wskazują na potencjalne zastosowanie finerenonu także u pacjentów z eGFR poniżej 25 ml/min/1,73 m² oraz cukrzycą typu 2 [31].

W innej retrospektywnej analizie, Rossing i wsp. zbadali wpływ finerenonu na postęp retinopatii cukrzycowej, która obok przewlekłej choroby nerek stanowi główne powikłanie zmian mikronaczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. Wykorzystano dane zgromadzone w badaniach FIGARO-DKD i FIDELIO-DKD, z których okulistyczne kryteria włączenia spełniło 244 pacjentów (134 pacjentów otrzymywało finerenon, 110 było w grupie otrzymującej placebo). Wykazano, że w grupie otrzymującej finerenon mniej pacjentów (3%) wymagało interwencji okulistycznych niż w grupie otrzymującej placebo (15,5%) [32].

W badaniu przedklinicznym przeprowadzonym przez Sanz-Gomez i wsp. wywoływano u szczurów Munich-Wistar-Frömter przewlekłą chorobę nerek związaną z cukrzycą typu 1. W 6 tygodniu leczenia zaobserwowano poprawę funkcji nerek oraz zmniejszenie uszkodzeń naczyń w porównaniu do szczurów nieleczonych. Efekty te przypisywano przeciwłóknieniowemu, przeciwzapalnemu działaniu finerenonu [12]. Dalsze potencjalne wykorzystanie finerenonu w leczeniu przewlekłej choroby nerek spowodowanej cukrzycą typu 1 zostanie zbadane w badaniu FINE-ONE, rozpoczętym w lutym 2024 r. [33].

W 2024 roku zarejestrowano badanie, które ma ocenić wykazanie wyższości finerenonu nad placebo w zmniejszaniu częstości zgonów z przyczyn sercowo-

-naczyniowych i zdarzeń związanych z niewydolnością serca u pacjentów z objawową niewydolnością serca i łagodnym upośledzeniem czynności serca [34].

Podsumowanie

Wyniki dotychczasowych badań potwierdzają skuteczność finerenonu w spowolnieniu progresji PChN związanej z cukrzycą typu 2. Znaczenie tej terapii jest szczególnie istotne, zważywszy na powszechność występowania PChN w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, a finerenon jest jednym z pierwszych leków zarejestrowanych do stosowania w tym wskazaniu. Dodatkowym atutem finerenonu jest jego udowodnione działanie kardioprotekcyjne. Struktura cząsteczki finerenonu odpowiada za wysoką selektywność wobec receptora mineralokortykosteroidowego, co pozwala uniknąć wielu działań niepożądanych, takich jak impotencja, tkliwość piersi u kobiet oraz ginekomastia u mężczyzn. W trakcie stosowania finerenonu istotne jest monitorowanie poziomu potasu w organizmie oraz unikanie możliwych interakcji z innymi lekami oszczędzającymi potas. Obecnie prowadzone są badania nad nowymi potencjalnymi zastosowaniami finerenonu, takimi jak leczenie PChN niezwiązanej z cukrzycą, PChN ze współistniejącą cukrzycą typu 1, a także jego zastosowanie u pacjentów z eGFR poniżej 25 ml/min/1,73 m². Inne analizy koncentrują się na możliwości zastosowania finerenonu w celu ograniczenia postępu retinopatii cukrzycowej oraz leczenia nadciśnienia tętniczego. Potwierdzenie szerokiego spektrum zastosowań finerenonu w przyszłości może sprzyjać personalizacji terapii farmakologicznej oraz redukcji liczby stosowanych jednocześnie leków i ich działań niepożądanych. Plejotropowe działanie, wysoki poziom bezpieczeństwa oraz liczne potencjalne zastosowania finerenonu uzasadniają kontynuację badań mających na celu pełniejsze określenie jego możliwości terapeutycznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Dettlaff

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 641 84 16

✉ dettloff@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314.
2. Woderska-Jasińska A, Hermanowicz M, Włodarczyk Z. Transplantacja nerki jako metoda leczenia nerkozastępczego pacjenta z przewlekłą chorobą nerek. *Innow Pielęgniarstwo Nauk Zdr.* 2021;6(1):73-83.
3. Rutkowski P, Dębska-Ślizień A, Jagodziński P, et al. Aktualny stan leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2023. *Nefrol Dial Pol.* 2024;28:3-18.
4. Linkiewicz J, Król O, Siwek M, et al. Farmakoterapia opóźniająca progresję przewlekłej choroby nerek. *Farm Współ.* 2024;17(2):77-84.
5. Charakterystyka produktu leczniczego, Kerendia, INN-Finerenone https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215341s000lbl.pdf - dostęp 5.09.2024.
6. Frampton JE. Finerenone: First Approval. *Drugs.* 2021;81(15):1787-94.
7. Liu LC, Schutte E, Gansevoort RT, et al. Finerenone : third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(8):1123-35.
8. Lerchen A, Gandhamsetty N, Farrar EHE, et al. Enantioselective Total Synthesis of (-)-Finerenone Using Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2020;59(51):23107-11.
9. Bärfacker L, Kuhl A, Hillisch A, et al. Discovery of BAY 94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. *ChemMedChem.* 2012;7(8):1385-403.
10. Lavall D, Jacobs N, Mahfoud F, et al. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone prevents cardiac fibrotic remodeling. *Biochem Pharmacol.* 2019;168:173-83.
11. Sanz-Gómez M, Manzano-Lista FJ, Vega-Martín E, et al. Finerenone protects against progression of kidney and cardiovascular damage in a model of type 1 diabetes through modulation of proinflammatory and osteogenic factors. *Biomed Pharmacother.* 2023;168:115661.
12. Ruilope LM, Tamargo J. Renin-angiotensin system blockade: Finerenone. *Nephrol Ther.* 2017;13 Suppl 1:S47-S53. doi:10.1016/j.nephro.2017.02.003.
13. Kobayashi M, Girerd N, Zannad F. When to use spironolactone, eplerenone or finerenone in the spectrum of cardiorenal diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(7):1063-72.
14. Di Lullo L, Lavalle C, Scatena A, et al. Finerenone: Questions and answers-the four fundamental arguments on the new-born promising non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist. *J Clin Med.* 2023;12(12):3992.
15. 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):135-43.
16. Bramlage P, Swift SL, Thoenes M, et al. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):28-37.
17. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, et al. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal diseases: Comparison at bench and bedside. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:271-305.
18. Heinig R, Gerisch M, Engelen A, et al. 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):715-27.
19. Raport Europejskiej Agencji Leków. 16 December 2021 EMA/78746/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Kerendia International non-proprietary name: finerenone - https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf - dostęp 1.09.2024.
20. 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):1014-23. doi:10.1093/ndt/gfaa294.
21. Gerisch M, Heinig R, Engelen A, et al. 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):1546-55.
22. 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):2219-29.
23. Kintscher U, Edelmann F. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone and heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):162.
24. Kolkhof P, Bärfacker L. 30 years of the mineralocorticoid receptor: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol.* 2017;234(1).
25. Mårup FH, Thomsen MB, Birn H. Additive effects of dapagliflozin and finerenone on albuminuria in non-diabetic CKD: an open-label randomized clinical trial. *Clin Kidney J.* 2023;17(1):sfad249.
26. 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):2252-63.
27. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43:474-84.
28. Humle K, Klanger B, Kolkhof P, et al. Summary of Research: Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease-The FIDELITY pooled analysis. *Diabetes Ther.* 2024;15(9):1861-4.

29. Zhou L, Li W. Effectiveness and safety of finerenone in Chinese CKD patients without diabetes: a retrospective, real-world study. *Int Urol Nephrol*. 2024. In press. doi:10.1007/s11255-024-04142-1.
30. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2023;41(2):295-302.
31. Mima A, Lee R, Murakami A, et al. Effect of finerenone on diabetic kidney disease outcomes with estimated glomerular filtration rate below 25 mL/min/1.73 m². *Metabol Open*. 2023;19:100251.
32. Rossing P, Garweg JG, Anker SD, et al. Effect of finerenone on the occurrence of vision-threatening complications in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: Pooled analysis of two studies using routine ophthalmological examinations from clinical trial participants (ReFineDR/DeFineDR). *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(3):894-8.
33. Heerspink HJL, Birkenfeld AL, Cherney DZI, et al. Rationale and design of a randomised phase III registration trial investigating finerenone in participants with type 1 diabetes and chronic kidney disease: The FINE-ONE trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;204:110908.
34. Study to evaluate the efficacy (effect on disease) and safety of finerenone on morbidity (events indicating disease worsening) & mortality (death rate) in participants with heart failure and left ventricular ejection fraction (proportion of blood expelled per heart stroke) greater or equal to 40% (FINEARTS-HF) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435626> - dostęp 5.09.2024.