ชื่อเรื่อง Finerenone – a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists

จำนวนหน่วยกิต : 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 9 ม.ค. 2566
วันหมดอายุ : 8 ม.ค. 2567
ผู้เขียน : รองศาสตราจารย์ ดร.ภญ. ปวิตรา พูลบุตร
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องแก่
ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

แนวคิดรวบยอด

การเกิดโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานมีสาเหตุทั้งจากภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานโดยตรงจากการที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ และจากปัจจัยของโรคร่วมอื่นที่ส่งเสริมการเกิดโรคไตโดยเฉพาะโรคความดันโลหิตสูง กลุ่มยาสำคัญที่มีผลดีในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แก่ 1) ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS blockers) คือยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) และยากลุ่ม angiotensin II receptor blockers (ARBs) และ 2) ยากลุ่ม sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors การกระตุ้น mineralocorticoid receptor (MR) ที่มากเกินไปมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดยเฉพาะการเหนี่ยวนำให้เกิดความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) กระบวนการอักเสบ (inflammation) และการสร้างพังผืด (fibrosis) ซึ่งส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อบริเวณไต (kidney injury) การยับยั้ง MR ด้วยยากลุ่ม MR antagonists (MRAs) จึงเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาในการจัดการโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีความน่าสนใจ ยา finerenone เป็นยากลุ่ม MRAs ที่ไม่มี steroid ring ในโครงสร้างทางเคมี (non-steroidal MRAs) ยามีการเลือกจับกับ MR (MR selective) โดยไม่เข้าจับกับ steroid hormone receptor ชนิดอื่น ๆ อีกทั้งยังมีการกระจายไปยังเนื้อเยื่อบริเวณไตและหัวใจได้ใกล้เคียงกัน จึงมีผลทำให้เกิดภาวะโปแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ที่น้อยกว่ายาในกลุ่ม steroidal MRAs ที่มีใช้ทางคลินิกก่อนหน้านี้คือ spironolactone และ eplerenone การศึกษาทางคลินิกใน Phase 3 ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของ finerenone ในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคไตที่แย่ลง (FIDELIO-DKD study) และลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (FIGARO-DKD และ FIDELIO-DKD studies) ปัจจุบันยาได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการรักษาโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศสหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรป

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

1. เพื่อให้ทราบถึงพยาธิสรีรวิทยาพื้นฐานของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวาน
2. เพื่อให้ทราบถึงบทบาทของ mineralocorticoid receptor ต่อพยาธิสรีรวิทยาของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวาน
3. เพื่อให้ทราบถึงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและการใช้ประโยชน์ทางคลินิกของยา finerenone

บทนำ

โรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

โรคเบาหวานจัดเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) (1) ซึ่งเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication) บริเวณไต โรคไตเรื้อรังที่มีสาเหตุมาจากโรคเบาหวานโดยตรงเรียกว่า diabetic kidney disease (DKD) หรือ

diabetic nephropathy อย่างไรก็ตามการเกิด CKD ในผู้ป่วยโรคเบาหวานอาจมีสาเหตุจากหลายปัจจัยด้วยกัน โดยเฉพาะจากโรคเรื้อรังอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย เช่น โรคความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ หรือโรคอ้วน เป็นต้น รวมทั้งการทำงานของไตที่เสื่อมลงจากอายุที่เพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะใช้คำว่า “diabetic kidney disease” เพื่อระบุถึงการเกิดโรคไตเรื้อรังที่พบในผู้ป่วยโรคเบาหวาน แต่อาจเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าเป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย (patients with diabetes and CKD) (2) การเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานส่งผลเสียต่อผลลัพธ์ทางสุขภาพของผู้ป่วยทั้งคุณภาพชีวิตที่ลดลงและการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 พบการเกิดโรคไตเรื้อรัง ได้ 1 ใน 3 ในขณะที่ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบการเกิดโรคไตเรื้อรัง ได้สูงถึงประมาณ 1 ใน 2 ของผู้ป่วย สาเหตุที่พบการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 น้อยกว่าคาดว่าเป็นเพราะผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ส่วนมากมีอายุน้อยและมีโรคร่วมที่น้อยกว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ดังนั้นโรคไตที่เรื้อรังพบในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 จึงอาจมีสาเหตุจากโรคเบาหวานโดยตรงหรือจัดว่าเป็น DKD มากกว่าโรคไตเรื้อรังที่พบในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มักมีปัจจัยเสี่ยงที่อื่น ๆ เป็นสาเหตุร่วมด้วย (2)

โรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานจัดเป็น progressive disease ซึ่งเริ่มต้นจะมีการสูญเสีย albumin ออกไปทางปัสสาวะ 30-300 mg ต่อวัน (microalbuminuria) จากนั้นจะมีการสูญเสีย albumin เพิ่มมากขึ้นจนอยู่ในระดับที่มากกว่า 300 mg ต่อวัน (macroalbuminuria) และมีการทำงานของไตที่ลดลงอย่างรุนแรงและต่อเนื่อง จนถึงภาวะไตวายระยะสุดท้าย หรือ end stage renal disease (ESRD) ซึ่งเป็นภาวะที่ไตไม่สามารถทำงานได้อย่างถาวร ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการฟอกไตในระยะยาว (long-term dialysis) หรือได้รับการปลูกถ่ายไต (kidney transplant) ในที่สุด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจมีการเสื่อมของไตได้โดยไม่พบการเกิด albuminuria มาก่อนก็ได้ (2,3) การจัดการที่สำคัญในการป้องกันและรักษาโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวาน คือการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและระดับความดันโลหิต กลุ่มยาที่มีการศึกษาทางคลินิกแล้วว่าสามารถช่วยลดการเกิดโรคไตเรื้อรังและชะลอการเกิดโรคไตในผู้ป่วยโรคเบาหวานได้แก่ 1) ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง renin-angiotensin-aldosterone system (RAS blockers) คือยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ angiotensin II receptor blockers (ARBs) และ 2) ยากลุ่ม sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) (4)

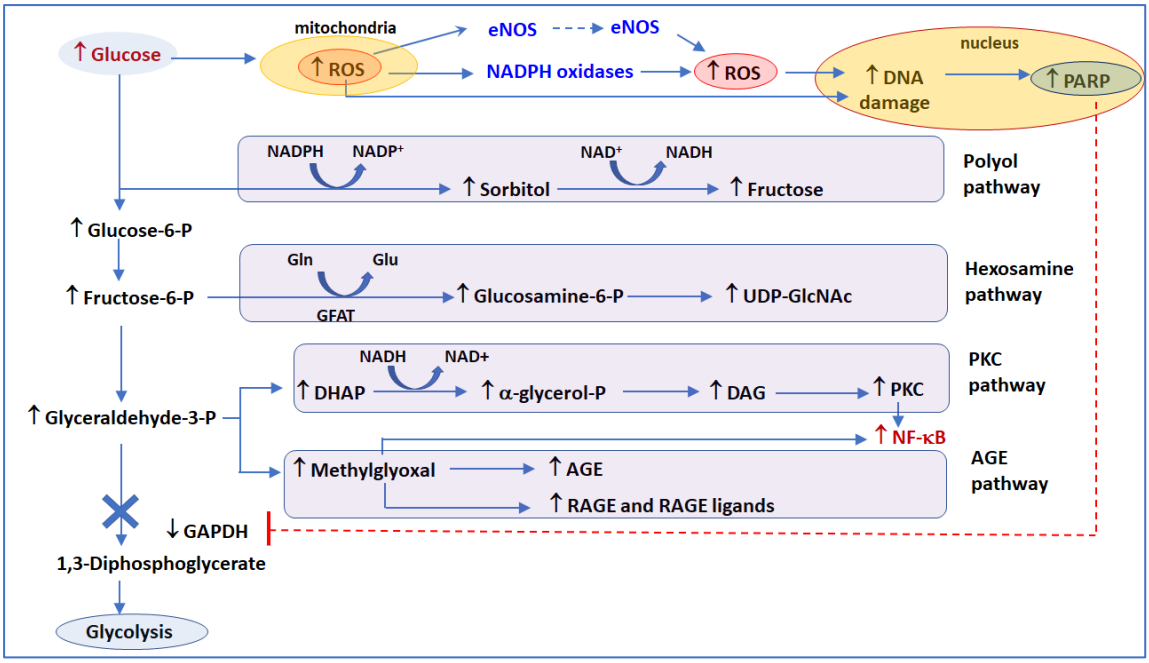
เนื้อหา

พยาธิสรีรวิทยาของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานเกี่ยวข้องกับหลายกลไกได้แก่

1) Reactive oxygen species (ROS)

การมีระดับน้ำตาลเพิ่มสูงขึ้นภายในเซลล์ จะทำให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระ (ROS) เพิ่มขึ้นภายในเซลล์ได้จากหลาย pathway ด้วยกัน (รูปที่ 1) โดยน้ำตาลที่เพิ่มสูงขึ้นภายในเซลล์จะทำให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ NADPH oxidase และ nitric oxide synthase ทำให้มีการสร้าง ROS เพิ่มขึ้น (5) ระดับของ ROS ที่สูงขึ้นจะส่งผลให้เกิดการแตกออกของสาย DNA และกระตุ้นให้เกิดกลไกในการซ่อมแซม DNA ซึ่งจะทำให้มีการกระตุ้นเอนไซม์ poly(ADP ribose) polymerase 1 (PARP1) ซึ่งการทำงานของ PARP1 จะทำให้เกิดการยับยั้งเอนไซม์ glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) จึงส่งผลยับยั้งกระบวนการ glycolysis และทำให้มีการสะสมของสาร intermediate ต่าง ๆ ของกระบวนการนี้ นำไปสู่การกระตุ้น pathway ต่าง ๆ เช่น polyol pathway, hexosamine pathway, advanced glycation end-products (AGEs) pathway และ protein kinase C (PKC) pathway เป็นต้น (2) (รูปที่ 1) การกระตุ้น pathways เหล่านี้จะมีผลเสียทำให้เซลล์ทำงานบกพร่อง (cellular dysfunction) เหนี่ยวนำกระบวนการอักเสบ (inflammation) ทำให้เกิดการตายของเซลล์ (apoptosis) และการเกิดพังผืด (fibrosis) ตามมา



รูปที่ 1 บทบาทของ ROS ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน (2) (คำย่อ: AGE, advanced glycation end-product; DAG, diacylglycerol; DHAP, dihydroxyacetone phosphate; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; GFAT, glutamine fructose-6-phosphate amidotransferase; NF-ϰB, nuclear factor-ϰB; PARP, poly(ADP ribose) polymerase; PKC, protein kinase C; RAGE, receptor for AGE; UDP-GLcNAc, uridine diphosphate N-acetylglucosamine)

2) Nutrient-sensing pathways

ระดับน้ำตาลที่สูงขึ้น ส่งผลให้เซลล์ของไตรับรู้ถึงพลังงานภายในเซลล์ที่มากเกินความต้องการ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ nutrient sensors ได้แก่ mammalian target of rapamycin (mTOR), 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) และ sirtuins ส่งผลให้เกิด downregulation ของกระบวนการที่ทำหน้าที่ปกป้องเซลล์ ได้แก่ autophagy, regeneration, mitochondrial biogenesis และทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคไต (6) มีการศึกษาพบว่าการกระตุ้น mTOR บริเวณเซลล์ podocyte ของ glomerulus ทำให้เกิดการขยายตัวของ mesangial cells (mesangial expansion) และการรั่วของโปรตีนทางปัสสาวะ (proteinuria) (7) ในขณะที่การจำลองสภาวะขาดพลังงาน ผ่านการกระตุ้น AMPK และ sirtuins และการยับยั้ง mTOR activity พบว่ามีผลช่วยทำให้การทำงานของเซลล์ดีขึ้น และปกป้องไตได้ (6–9)

3) Glomerular changes

การเปลี่ยนแปลงของ glomeruli (glomerular changes) จัดเป็นอีกหนึ่งพยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญของการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดยเฉพาะการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์ podocytes บริเวณ glomerulus (glomerular podocytes) ซึ่งปกติจะทำหน้าที่ร่วมกับ glomerular endothelial cells ในการคงรูปร่างและโครงสร้างของ glomerular basement membrane (GBM) และทำให้ GBM สามารถทำงานได้อย่างเหมาะสม ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรัง จะมีความผิดปกติของเซลล์ podocytes ที่เรียกว่า "podocytopathy" เช่น พบการหลุดออกของเซลล์ podocyte, การเกิด apoptosis หรือ hypertrophy หรือการหนาตัวของ basement membrane เป็นต้น (10,11) การบาดเจ็บของ podocyte สามารถทำให้เกิด glomerulosclerosis และ tubulointerstitial fibrosis ได้ แม้ไม่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงก็ตาม (12) นอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าความหนาแน่นของเซลล์ podocyte ที่ลดลงอาจเป็นตัวชี้วัดหนึ่งที่เป็นประโยชน์สำหรับทำนายการเกิดขึ้นและการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวาน (13) เซลล์อีกชนิดหนึ่งบริเวณ glomerulus ที่มีการ

เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรังคือ mesangial cells โดยพบการเพิ่มจำนวน (proliferation) การขยายขนาด (hypertrophy) และการสร้าง matrix proteins ที่เพิ่มขึ้น การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะนำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพของ diabetic glomerulopathy ได้แก่ การขยายตัวของ mesangial cells ภายใน glomerulus (mesangial expansion), การถูกทำลายของ mesangial cells และ mesangial matrix (mesengiolysis) และการหนาตัวและแข็งตัวของ glomeruli (glomerulosclerosis) (14)

4) Inflammatory cell recruitment
โรคเบาหวานทำให้เกิดการเรียกระดม activated leukocytes โดยเฉพาะ T cells และ macrophages เข้าสู่ glomerulus และ tubulointerstitium การเรียกระดมเซลล์อักเสบเข้าสู่บริเวณไตเป็นการตอบสนองต่อการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อที่เกิดขึ้น และยังอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานด้วย มีการศึกษาพบว่าการยับยั้งการเรียกระดมและการสะสมของ leukocyte ที่ไตสามารถปกป้องการเกิด albuminuria และการทำลายไตได้ (15,16)

5) Renal tubular dysfunction and fibrogenesis
โรคเบาหวานทำให้การนำส่งน้ำตาลกลูโคสไปยัง proximal renal tubule เพิ่มขึ้น ซึ่งจะทำให้เกิด hypertrophy และ hyperplasia ของ cortical tubuli ร่วมกับการ upregulation ของ sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) ส่งผลให้มี glucose reabsorption เพิ่มขึ้นที่บริเวณ proximal renal tubule ซึ่งจะทำให้มีการนำส่ง sodium ไปยัง macula densa cells ที่ลดลง ทำให้มี tubuloglomerular feedback impairment จึงมีการขยายตัวของหลอดเลือด afferent arteriole และเกิด hyperfiltration บริเวณ glomerulus ซึ่งทำให้เกิด renal injury ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง SGLT2 ทำให้เพิ่ม sodium delivery ไปยัง macula densa cells และทำให้ tubuloglomerular feedback กลับมาทำงานตามปกติ มีการหดตัวของหลอดเลือด afferent arteriole และลดการเกิด glomerular hyperfiltration ได้ กลไกดังกล่าวนี้เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (เช่น dapagliflozin, canagliflozin และ empagliflozin เป็นต้น) เป็นยารักษาโรคเบาหวานที่มีผลดีในการลดการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวาน (4,17) นอกจากนี้การมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงอย่างต่อเนื่องยังนำไปสู่การเกิด atrophy ของ tubular epithelial cells ด้วย โดยมีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรังมี glomeruli จำนวนมากถึง 51% ที่เชื่อมต่อกับ atrophic tubules (18) สำหรับการเกิดพังผืดบริเวณ tubulointerstitium (tubulointerstitial fibrosis) จัดเป็นขั้นตอนสุดท้ายของการสูญเสียการทำงานของไต โดยที่ fibrogenic cells เกิดจากได้หลายแหล่งด้วยกัน เช่น จากการ transformation ของ resident fibroblast และ mesenchymal stem cells หรือ จากการเรียกระดม fibroblast จาก bone marrow เป็นต้น (19)

Mineralocorticoid receptor (MR)

Mineralocorticoid receptor (MR) จัดอยู่ใน nuclear receptor superfamily ในกลุ่มของ steroid hormone receptor พบได้ในเนื้อเยื่อหลายชนิด เช่น ไต หัวใจ หลอดเลือด รวมทั้งเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและ fibroblast เป็นต้น (20) MR ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 984 ตัว แบ่งออกเป็น 3 domain ได้แก่ 1) N-terminal domain ทำหน้าที่ควบคุมการถอดรหัสของยีน (transcriptional activity) 2) DNA-binding domain ทำหน้าที่เข้าจับกับ DNA บนตำแหน่งที่เรียกว่า DNA response element ซึ่งอยู่บน promoter ของยีนเป้าหมาย (MR target genes) และ 3) ligand-binding domain ทำหน้าที่ในการเข้าจับกับ ligand (21) ซึ่ง natural ligand ของ MR คือฮอร์โมนในกลุ่ม mineralocorticoids (ได้แก่ aldosterone และ deoxycorticosterone, DOC) นอกจากนี้ฮอร์โมนในกลุ่ม glucocorticoids ก็สามารถเข้าจับกับ MR ได้ด้วยเช่นกัน MR มี high affinity ต่อ aldosterone ซึ่งเป็น mineralocorticoids หลักภายในร่างกาย และยังมี high affinity ต่อฮอร์โมน glucocorticoids (โดยเฉพาะ cortisol) และฮอร์โมน progesterone

ในขณะที่ยังไม่มีการเข้าจับของ ligand กับ MR จะมีการเข้าจับของ chaperone protein บน MR ซึ่งการเข้าจับนี้จะช่วยทำให้ MR อยู่ในรูปร่าง (conformation) ที่เหมาะสม พร้อมแก่การเข้าจับกับ ligand เมื่อ ligand ที่เป็น agonists (เช่น aldosterone เป็นต้น) เข้าจับกับ MR แล้ว จะมีการหลุดออกของ chaperone protein และเกิดการเคลื่อนที่ของ MR เข้าสู่นิวเคลียส (nuclear translocation) และมีการเรียกระดม (recruit) ให้มีการเข้าจับกับของโมเลกุลต่าง ๆ ที่เรียกว่า co-

regulators ที่ทำให้เกิดการควบคุมการถอดรหัสของยีน ซึ่ง co-regulators อาจมีบทบาทในการกระตุ้น (cofactors) หรือยับยั้ง (corepressors) การถอดรหัสของยีน (21)

ที่ไตการกระตุ้น MR มีบทบาทสำคัญในการควบคุมปริมาตรของเหลว ระดับอิเลคโตรไลท์และระดับความดันโลหิตของร่างกาย ผ่านการเพิ่มการดูดซึมกลับของน้ำและโซเดียม (water and Na^+ reabsorption) บริเวณ principle cell ของท่อไตส่วน collecting tubule ซึ่งเกิดควบคู่กับการขับออกของโปแทสเซียม (K^+ excretion) MR ยังมีบทบาทต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยมีผลต่อการทำงานของเยื่อบุผนังหลอดเลือด (vascular endothelial function) ทำให้เกิดแรงตึงของกล้ามเนื้อเรียบบริเวณหลอดเลือด (vascular smooth muscle tone) รวมทั้งเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงสภาพของเซลล์ (remodeling) และการเกิดพังผืด (fibrosis) (22–25) การกระตุ้น MR ที่มากเกินไป (MR overactivation) มีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคไตเรื้อรังและภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) โดยนอกจาก MR overactivation จะทำให้มีการคั่งของเกลือและน้ำในร่างกายที่มากผิดปกติแล้ว ยังมีผลเพิ่มการแสดงออกของ target genes ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ (inflammation) และการเกิดพังผืด (fibrosis) ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของอวัยวะ (tissue injury) ตามมาในที่สุด (20,26)

MR activation ที่บริเวณไต มีผลเพิ่มการแสดงออกของ epithelial sodium channel (ENaC) ผ่านการเพิ่มการแสดงออกและการทำงานของ serum and glucocorticoid regulated kinase-1 (SGK1) ซึ่ง phosphorylated SGK1 มีผลยับยั้ง NEDD4 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ยับยั้งการทำงานของ ENaC (27) และ SGK1 ยังมีผลเพิ่ม ENaC transcription ได้จากการยับยั้ง H3K79 methyltransferase ซึ่งปกติเอนไซม์นี้จะยับยั้ง ENaC transcription อีกด้วย MR activation มีผลทำให้เกิดกระบวนการ inflammation และ fibrosis ผ่านการเกิด upregulation ของ inflammatory transcription factor คือ NFκB ซึ่งจะมีผลกระตุ้นการแสดงออกของ mediators หลายชนิด รวมทั้ง connective tissue growth factor (CTGF) ซึ่งเป็น mediator สำคัญของการเกิด fibrosis นอกจากนี้การแสดงออกและการทำงานที่เพิ่มขึ้นของ SGK1 ยังมีผลยับยั้งการทำลาย Smad2/3 ซึ่งเป็น transforming growth factor beta (TGFβ)-dependent transcription factors ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการส่งสัญญาณที่เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างพังผืด (profibrotic signal) (21,28) การกระตุ้น MR โดย aldosterone ยังมีผลเพิ่มการแบ่งเซลล์ของ fibroblast และ mesangial cells ผ่านการกระตุ้นการแสดงออกของ epidermal growth factor receptor และ platelet-derived growth factor receptor และยังมีผลโดยตรงในการกระตุ้นการสังเคราะห์ profibrotic cytokine และ matrix proteins ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคไตเรื้อรังอีกด้วย (29–32)

MR activation มีบทบาทในการควบคุมการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะเซลล์ macrophage/monocyte การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า aldosterone มีผลทำให้ macrophage มีลักษณะเป็น pro-inflammatory macrophage (M1) ในขณะที่การยับยั้ง MR (MR antagonism) มีฤทธิ์ที่ตรงข้ามคือทำให้เกิด M2 phenotype ของ macrophage ซึ่งมีบทบาทต้านการอักเสบ (antiinflammation) (33) การ deletion ของ MR (MR knock out) ใน myeloid cells ยังมีผลทำให้เกิด M2 phenotype ของ macrophage เช่นเดียวกัน อีกทั้งยังมีผล down-regulation proinflammatory และ profibrotic genes เช่น TGFβ และ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) (21)

สำหรับผลต่อการสร้าง reactive oxygen species (ROS) มีการศึกษาพบว่า MR activation โดย aldosterone มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ NADPH oxidase ได้ในเซลล์หลายชนิด (34–36) ในขณะที่การยับยั้ง MR มีผลลด NADPH oxidase activity ได้ (37–39) NADPH oxidase เป็นเอนไซม์ที่สร้าง superoxide หรือ hydrogen peroxide ได้จาก molecular oxygen โดยใช้ NADPH เป็น electron donor ดังนั้นการทำงานของ NADPH oxidase ที่เพิ่มขึ้นจึงมีความเกี่ยวข้องกับการสร้าง ROS ภาวะเครียดออกซิเดชั่น (oxidative stress) และการอักเสบ นอกจากนี้ MR activation ยังอาจเกี่ยวข้องกับ inflammasome activation ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง ที่พบได้ใน kidney injury ด้วย โดย aldosterone กระตุ้น inflammasome complex และทำให้เกิด podocyte injury ในขณะที่การยับยั้ง MR สามารถลด podocyte injury (21,40)

จากบทบาทของ MR activation ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคไตเรื้อรังดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นการยับยั้ง MR ด้วยสารที่มีฤทธิ์เป็น MR antagonists (MRAs) จึงเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาที่มีความน่าสนใจ เพื่อช่วยชะลอหรือลดการดำเนินไปของโรคไตและโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiorenal disease) และคงการทำงานของอวัยวะ โดยเฉพาะใน

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มนี้การบาดเจ็บของไตและการเกิดโรคไตเรื้อรัง แม้ในระยะเริ่มต้น (early stage CKD) พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างยิ่งกับการเจ็บป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular morbidity) ดังนั้น การยับยั้ง MR จึงอาจมีผลช่วยชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง และลดการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ (20)

Mineralocorticoid receptor antagonists

ยากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามโครงสร้างทางเคมีได้แก่

1) Steroidal mineralocorticoid receptor antagonists (steroidal MRAs) ได้แก่ spironolactone และ eplerenone มี steroid ring ในโครงสร้างทางเคมีและไม่จำเพาะเจาะจงต่อ MR คือยาสามารถเข้าจับกับ steroid hormone receptor อื่น ๆ เช่น androgen receptor ได้ และก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ยา spironolactone ทำให้เกิดเต้านมโตในเพศชาย (gynecomastia) เป็นต้น (41)
2) Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists (non-steroidal MRAs หรือ ns-MRAs) ได้แก่ finerenone และ esaxerenone ยาไม่มี steroid ring ในโครงสร้างทางเคมี และมีความจำเพาะเจาะจงต่อ mineralocorticoid receptor ที่เพิ่มขึ้น ns-MRAs ได้พัฒนาขึ้นเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ของ steroidal MRAs โดยมีข้อดีคือมีความจำเพาะเจาะจงต่อ MR ที่สูง จึงทำให้เกิด gynecomastia ที่ต่ำกว่า steroidal MRAs และยังทำให้เกิดภาวะโปแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ที่ต่ำกว่าด้วย

ยาในกลุ่ม steroidal MRAs ได้แก่ spironolactone และ eplerenone เป็นยาที่สามารถช่วยลดความเสี่ยงของการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว (hospitalization due to heart failure) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด reduced ejection fraction (HFrEF) (42) อย่างไรก็ตามข้อจำกัดที่สำคัญของยาในกลุ่ม steroidal MRAs เหล่านี้คือยามีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด acute kidney injury (AKI) และภาวะ hyperkalemia ได้ แม้ว่ายาในกลุ่ม steroidal MRAs มีผลดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย HFrEF ดังที่ได้กล่าวข้างต้น แต่ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่ายาในกลุ่ม steroidal MRAs มีผลช่วยชะลอการเกิด kidney injury ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหรือไม่ โดยการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงมีอย่างจำกัด ผลจาก Cochrane meta-analysis ในปีค.ศ. 2009 และ 2014 ระบุว่าการให้ยากลุ่ม steroidal MRAs เพิ่มเข้าไป (add-on therapy) จากการได้รับยากลุ่ม RAS blockers (ACEIs หรือ ARBs) ในผู้ป่วย CKD มีผลลดการเกิด albuminuria และลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผลดีต่อการลดลงของ estimated glomerular filtration rate (eGFR) ไม่เป็นที่แน่ชัด (43,44) นอกจากนี้การให้ spironolactone ร่วมกับ RAS blockers ยังมีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ hyperkalemia ได้ถึง 2-3 เท่า ต่อมาจากการศึกษา meta-analysis ในปีค.ศ.2020 ซึ่งรวบรวมการศึกษา clinical trials จำนวน 44 การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 5,745 คน รายงานว่าการให้ steroidal MRAs เพิ่มเข้าไปจาก RAS blockers ในผู้ป่วย CKD ที่มี mild-moderate CKD มีผลช่วยลด albuminuria ลดความดันโลหิตเมื่อวัดที่สถานพยาบาล (office systolic BP) และช่วยทำให้ eGFR ดีขึ้น เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) แต่กลุ่มที่ได้ spironolactone มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ ภาวะ hyperkalemia (2.17 เท่า) ภาวะ AKI (2.04 เท่า) และภาวะ gynecomastia (5.14 เท่า) ซึ่งความเสี่ยงของ hyperkalemia และ AKI จะเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาของการใช้ยา (45) อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้ติดตามผู้ป่วยในระยะสั้นและไม่ได้มีการวัดดัชนีของการเกิด kidney failure (เช่น การฟอกไต หรือการปลูกถ่ายไต) หรือการเกิด major adverse cardiovascular events (MACE) แต่อย่างใด (20)

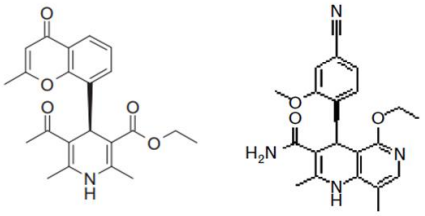
ผลการศึกษาของการให้ steroidal MRAs ในผู้ป่วย CKD ระยะท้าย (late stage CKD) จาก meta-analysis ในปีค.ศ.2016 การให้ spironolactone หรือ eplerenone เพิ่มเข้าไปมีผลลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) 66% และลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause death) 60% เมื่อเทียบกับ placebo แต่ยามีผลเพิ่มอุบัติการณ์ของ hyperkalemia 3.05 เท่า (46) อย่างไรก็ตามการศึกษาทางคลินิกเหล่านี้หลายการศึกษามีข้อจำกัดคือติดตามในระยะเวลาสั้นน้อยกว่า 6 เดือน และมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวนน้อย ส่วนการศึกษา

ผลของการให้ spironolactone ในผู้ป่วย end-stage renal disease (ESRD) ที่ต้องทำ dialysis พบว่า spironolactone มีผลเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ hyperkalemia ได้แบบ dose-dependence โดยเฉพาะเมื่อให้ในขนาดตั้งแต่ 50 mg ต่อวัน นอกจากนี้ยายังไม่มีผลดีต่อ left ventricular function อีกด้วย (47)

Finerenone

คุณสมบัติทางเคมี

finerenone (BAY-94-8862) มีชื่อทางเคมีคือ (*4S*)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide มีสูตรโมเลกุลคือ $C_{21}H_{22}N_4O_3$ มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 378.13 g/mol (48) ยา finerenone ไม่มี steroid ring ในโครงสร้างทางเคมี จึงจัดได้ว่าเป็น ns-MRA (รูปที่ 2) เมื่อเปรียบเทียบกับ steroidal MRAs (เช่น spironolactone เป็นต้น) ยา finerenone เป็นสารที่มีขั้ว (polarity) มากกว่า และมีความชอบไขมัน (lipophilicity) ที่น้อยกว่า ประมาณ 6-10 เท่า ในขณะที่ spironolactone กระจายไปสะสมที่ไตได้มากกว่าที่หัวใจ แต่ finerenone สามารถกระจายไปยังไตและหัวใจได้เท่า ๆ กัน ซึ่งลักษณะการกระจายตัวของยาเช่นนี้อาจส่งผลทำให้ finerenone ทำให้เกิด hyperkalemia ได้น้อยกว่า spironolactone



BR-4628 Finerenone

รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ BR-4628 และยา finerenone (49,50)

กลไกการออกฤทธิ์

ยา finerenone ออกฤทธิ์เป็น MR antagonist จึงสามารถยับยั้ง MR overactivation ยามีความแรงสูง (high potency) และมีการเลือกจับ (selectivity) กับ MR โดยที่ยาไม่มีความชอบ (affinity) ต่อ steroid hormone receptor อื่น ๆ ไม่ว่าจะเป็น androgen receptor, progesterone receptor, estrogen receptor หรือ glucocorticoid receptor (51) (ตารางที่ 1)

ยา finerenone ได้รับการพัฒนามาจาก precursor คือ BR-4628 (รูปที่ 2) ซึ่งเป็นสารที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็น dihydropyridines (DHPs) สารในกลุ่ม DHPs มีฤทธิ์เป็น L-type voltage-gated Ca^{2+} channel blockers (DHP CCBs) โดยนักวิจัยจากบริษัท Bayer Pharmaceuticals พบว่าสารชนิดนี้สามารถออกฤทธิ์เป็น MR antagonists ในหลอดทดลองได้ (49) การศึกษาต่อมาพบว่าสาร BR-4628 มีฤทธิ์ยับยั้ง wild type MR ทั้งใน *in vitro* และ *in vivo* studies อีกทั้งยังมีฤทธิ์ยับยั้ง MR ที่มีการผ่าเหล่า (MR mutant) ชนิด S840L ซึ่งเป็น MR ที่มีการทำงานมากกว่าปกติ (over function) และเกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้มี early-onset hypertension ในผู้ชายและ gestational hypertension ในผู้หญิงได้อีกด้วย โดยที่สาร BR-4628 มีค่า median inhibitory concentration (IC_{50}) ต่อ S840L เท่ากับ 3.63 μM (52) ซึ่งคุณสมบัตินี้ของ BR-4628 มีความน่าสนใจ เนื่องจากยา steroidal MRAs ทั้ง spironolactone และ eplerenone มีผลกระตุ้น S840L mutant MR ได้ จึงห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี MR mutant ชนิด S840L

สาร BR-4628 และยา finerenone เข้าจับกับ ligand binding domain ของ MR เช่นเดียวกับ steroidal MRAs แต่มีความแตกต่างจาก steroidal MRAs ในการเข้าจับคือจะเหนี่ยวนำให้เกิดการยื่น (protrusion) ของ helix 12 บริเวณ C-terminal activating function 2 (AF2) domain ของ MR การเกิด protrusion ของ helix 12 ทำให้ receptor-ligand complex ไม่เสถียร ไม่สามารถเรียกระดม (recruit) co-regulators มาเข้าจับกับ receptor ได้ และทำให้ MR ถูกทำลายไปได้ในที่สุด อีกทั้ง finerenone ยังมีฤทธิ์เป็น inverse agonist ต่อ MR ด้วย ในขณะที่ spironolactone และ eplerenone มี

ฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อการเหนี่ยวนำให้เกิด cofactor recruitment (49,50,53) ยา finerenone มีค่า IC_{50} ในการยับยั้ง MR เท่ากับ 17.8 nM ในขณะที่ยา spironolactone และ eplerenone มีค่า IC_{50} ในการยับยั้ง MR เท่ากับ 24.2 nM และ 990 nM ตามลำดับ ยามีการเลือกจับกับ MR ที่สูงกว่า steroid hormone receptor ชนิดอื่น ๆ ถึงมากกว่า 500 เท่า และไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง L-type VGCC ($IC_{50} > 10$ μM) และไม่มีผลต่อเอนไซม์หรือ ion channels อื่น ๆ (51) (ตารางที่ 1)

จากการศึกษา *in vitro* พบว่า finerenone มีความชอบสูง (high affinity) ต่อ MR โดยมีค่า K_d เท่ากับ 1.52±0.01 nM ซึ่งเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับ aldosterone (MR agonist, 0.5 nM) และ progesterone (MR antagonist, 1.0 nM) จากการศึกษาผลต่อการเคลื่อนที่ของ MR เข้าสู่นิวเคลียส (MR nuclear translocation) พบว่า finerenone มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด MR nuclear translocation ได้ดีกว่า spironolactone และจากการศึกษา docking study พบว่า finerenone เข้าจับกับ Ala-773 และ Ser-810 residue ของ MR โดยใช้ hydrogen bond ซึ่งการเข้าจับในตำแหน่งนี้ทำให้ยา finerenone มีการเลือกจับกับ MR (MR selectivity) ที่ดี (53)

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของ MRAs (51)

คุณสมบัติ	Spironolactone	Eplerenone	Finerenone
Chemical class	Steroids	Steroids	Dihydropyridines
Mineralocorticoid receptor inhibition (IC_{50})	24 nM	990 nM	17.8 nM
Androgen receptor inhibition (IC_{50})	77 nM	≥ 21,240 nM	≥ 10,000 nM
Glucocorticoid receptor inhibition (IC_{50})	2,410 nM	≥ 21,980 nM	≥ 10,000 nM
Progesterone receptor inhibition (IC_{50})	740 nM	≥ 31,210 nM	≥ 10,000 nM
Heart/Kidney distribution	6-fold higher in kidney	3-fold higher in kidney	Balanced between heart and kidney
Oral bioavailability	80-90%	69%	44%
Protein binding	88% (albumin and α-1-acid glycoprotein	33-60%	92% (albumin)
Metabolism	Deacetylation, dethiolation, thiomethylation	CYP3A4	CYP3A4 (90%), CYP2C8 (10%)
Half-life	Spironolactone 1.4 h, Metabolites 13-15 h	4-6 h	1.7-2.8 h

เภสัชจลนศาสตร์ (54)

ยา finerenone ดูดซึมได้สมบูรณ์เมื่อให้โดยการรับประทาน ยามี absolute bioavailability 44% ยามีระดับ peak plasma concentration ที่เวลา 0.5-1.25 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน การรับประทานร่วมกับอาหารไขมันสูงหรือพลังงานสูงไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อค่า area under the plasma concentration versus time curve (AUC) ของยา finerenone ยามีค่า Vd ที่ steady state 52.6 L ยาเข้าจับกับ plasma protein 92% โดยเข้าจับกับ serum albumin เป็นหลัก

ยา finerenone เมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก (90%) และบางส่วนเมแทบอลิซึมโดย CYP2C8 (10%) ดังนั้นการได้รับยาร่วมกับสารที่มีฤทธิ์เป็น inhibitors หรือ inducers ของเอนไซม์ CYP3A4 อาจส่งผลต่อระดับยา finerenone ได้ เช่น การให้ itraconazole (strong CYP3A4 inhibitor) ร่วมกับ finerenone มีผลเพิ่ม AUC ของ finerenone ได้ถึง >400%, การให้ erythromycin (moderate CYP3A4 inhibitor) ร่วมกับ finerenone มีผลเพิ่ม AUC ของ finerenone ได้ถึง 248% และเพิ่ม C_{max} 88%, การให้ amiodarone (weak CYP3A4 inhibitor) เพิ่ม AUC ของ finerenone ได้ 21% ส่วนการให้ยา finerenone ร่วมกับ efavirenz (moderate CYP3A4 inducer) และ rifampicin (strong CYP3A4 inducer) มีผลลดระดับ

AUC ของ finerenone ได้ 80% และ 90% ตามลำดับ ส่วนการให้ร่วมกับ gemfibrozil (CYP2C8 inhibitor) ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา finerenone แต่อย่างใด

ยา finerenone มี plasma half-life สั้น (ประมาณ 2-3 ชั่วโมง ในผู้ป่วย CKD) และไม่มี active metabolites ในขณะที่ spironolactone มีคุณสมบัติเป็น prodrug ถูกเปลี่ยนแปลงได้เป็น metabolites หลายชนิดและมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ยาว ยา finerenone มี systemic blood clearance ประมาณ 25 L/h ส่วนมากยาถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ (80%) (ส่วนมากอยู่ในรูปของ metabolite มีส่วนน้อยประมาณ <1% กำจัดออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง) ส่วนที่เหลือกำจัดออกทางอุจจาระ (20%)

ปัจจัยทางด้านอายุ เพศ เชื้อชาติ และน้ำหนักตัว ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ finerenone

ข้อบ่งใช้

ยา finerenone มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อลดความเสี่ยงของการลดลงของ eGFR อย่างต่อเนื่อง การเกิดไตวายระยะสุดท้าย (end-stage kidney disease) การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (non-fatal myocardial infarction) และการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว (hospitalization due to heart failure) ยา finerenone ได้รับการอนุมัติจาก U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA) และ European Medicines Agency (EMA) เมื่อวันที่ 9 กรกฎาคม ค.ศ.2021 และวันที่ 16 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2022 ตามลำดับ (54,55)

ข้อบ่งใช้นี้เป็นผลจาก phase 3 clinical trials ที่สำคัญ 2 การศึกษาได้แก่ 1) Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) และ 2) Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD)

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ปีค.ศ. 2022 ได้ให้คำแนะนำการใช้ยา ns-MRAs ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคไตเรื้อรังดังต่อไปนี้ (56)

1) แนะนำให้ใช้ ns-MRAs ที่ได้รับการศึกษาทางคลินิกแล้วว่ามีผลดีต่อไตหรือผลดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (คือยา finerenone) สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี eGFR $\geq$ 25 mL/min/1.73 m^2 มี serum potassium ปกติ และมี albuminuria ($\geq$ 30 mg/g) แม้ว่าจะได้รับยากลุ่ม RAS blockers ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ (maximum tolerated dose) แล้วก็ตาม
2) อาจให้ยากลุ่ม ns-MRAs ร่วมกับ RAS blockers และ SGLT2 inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เป็นโรคไตเรื้อรัง
3) ต้องเลือกใช้ยาในผู้ป่วยที่มี serum potassium ในระดับปกติและคงที่มาอย่างต่อเนื่อง และติดตาม serum potassium เป็นประจำหลังจากเริ่มใช้ยา ns-MRAs เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะ hyperkalemia
4) ยากลุ่ม steroidal MRAs (เช่น spironolactone) ควรเก็บไว้ใช้กรณี heart failure, hyperaldosteronism, refractory hypertension ยาอาจทำให้เกิดการลดลงของ eGFR แบบ reversible ได้ โดยเฉพาะผู้ที่มีค่า eGFR ต่ำ
5) หลักฐานที่สนับสนุนการใช้ ns-MRAs มาจากการศึกษา FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD ที่พบว่าการให้ยา finerenone เพิ่มเติม (on top) จากการได้รับ RAS blockers สามารถชะลอการดำเนินไปของโรคไต และลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคไตเรื้อรัง อย่างไรก็ตามยังขาดข้อมูลที่แน่ชัดเกี่ยวกับการให้ ns-MRAs เพิ่มเข้าไปจาก SGLT2 inhibitors รวมทั้งยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาทางคลินิกนอกเหนือจากผลการศึกษาจาก clinical trials ดังกล่าว

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 (Phase 3 clinical trials)

Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) study (57)

รูปแบบการศึกษาคือ phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial ทำศึกษาผลของการใช้ finerenone ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นไตเรื้อรัง จำนวน 5,734 คน เปรียบเทียบระหว่างการได้รับ finerenone และ placebo (1:1 ratio) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีคุณสมบัติดังนี้คือ 1) มีค่า urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) 30-<300 mg/g, eGFR 25-<60 mL/min/1.73 m^2 และมีประวัติ diabetic retinopathy หรือ 2) มีค่า UACR 300-5,000 mg/g และ eGFR 25-<75 mL/min/1.73 m^2 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษา FIDELIO-DKD อยู่ใน stage 3-4 CKD โดยที่ผู้ป่วยทุกรายมีค่า serum potassium ≤ 4.8 mmol/L ได้รับยากลุ่ม RAS blockers คือ ACEIs หรือ ARBs ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ร่วมด้วย

ขนาดยา finerenone ที่ผู้ป่วยได้รับขึ้นกับค่า eGFR โดยหากผู้ป่วยมีค่า eGFR 25-<60 mL/min/1.73 m^2 ขนาดเริ่มต้นคือ 10 mg วันละครั้ง และหากมีค่า eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2 ขนาดเริ่มต้นคือ 20 mg วันละครั้ง โดยมีการปรับเพิ่มขนาดจาก 10 เป็น 20 mg วันละครั้งได้หลังจากใช้ยา 1 เดือน ในผู้ที่มี serum potassium ≤ 4.8 mmol/L และมี eGFR คงที่ และสามารถปรับขนาดยาลดลงจาก 20 เป็น 10 mg วันละครั้งได้ เมื่อจำเป็น และหากระดับ serum potassium มีค่าเกินกว่า 5.5 mmol/L ให้หยุดยาและจะกลับมาใช้ได้เมื่อมีค่า ≤ 5 mmol/L

ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) คือ renal composite outcomes ได้แก่ การเกิดไตวาย (kidney failure*), การลดลงของ eGFR จาก baseline อย่างน้อย 40% (ต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์) หรือ การเสียชีวิตจากโรคไต (renal death) ส่วนผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) คือ cardiovascular composite outcomes (major adverse cardiovascular events, MACE) ได้แก่ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death), ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (non-fatal MI), โรคหลอดเลือดสมอง (non-fatal stroke), การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (hospitalization due to heart failure)

*หมายเหตุ: *kidney failure หมายถึง end-stage kidney disease (คือได้รับการฟอกไตเป็นระยะเวลา 90 วันขึ้นไป (long-term dialysis) หรือได้รับการปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) หรือ eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2*

การศึกษา FIDELIO-DKD มีระยะเวลาการติดตาม (median follow-up) คือ 2.6 ปี ผลการศึกษาพบว่ามีการเกิด primary outcome event จำนวน 504 คน จาก 2,833 คน (17.8%) ในผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone และจำนวน 600 คน จาก 2,841 คน (21.1%) ในผู้ป่วยที่ได้รับ placebo คิดเป็น hazard ratio (HR) เท่ากับ 0.82 (95% CI, 0.73-0.93, p = 0.001) ผลดีของ finerenone ต่อ renal outcomes พบหลังจากใช้ยา 12 เดือนและคงอยู่ตลอดระยะเวลาการศึกษา จึงคาดว่า finerenone อาจชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง (CKD progression) จากการที่ยามีผลต่อ tissue remodeling (ตารางที่ 2)

สำหรับ secondary outcomes พบจำนวน 367 คน (13.0%) และ 420 คน (14.8%) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา finerenone และ placebo ตามลำดับ คิดเป็น HR เท่ากับ 0.86 (95% CI, 0.75-0.99, p = 0.03) เมื่อพิจารณาในรายละเอียดพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone มีการเกิด cardiovascular death, non-fatal MI, hospitalization due to heart failure ที่ต่ำกว่า placebo แต่การเกิด non-fatal stroke ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ finerenone และ placebo ผลดีของ finerenone ต่อ cardiovascular outcome พบได้เร็วหลังจากใช้ยา 1 เดือนและคงอยู่ตลอดระยะเวลาการศึกษา จึงคาดว่า finerenone อาจมีผลต้านการอักเสบและยับยั้งการเกิด fibrosis จากการยับยั้ง MR overactivation

ผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ได้รับยา finerenone และ placebo ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่แตกต่างกัน แต่พบอุบัติการณ์ของการหยุดยาจากภาวะ hyperkalemia ในผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone สูงกว่า placebo (2.3% และ 0.9% ตามลำดับ) และผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone มีระดับ serum potassium สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo โดยมีรายงานพบระดับ serum potassium มากกว่า 5.5 mmol/L ในผู้ป่วยจำนวน 21.7% และ 4.5% ในกลุ่มที่ได้รับ finerenone และ placebo ตามลำดับ

จำนวนผู้ที่ต้องหยุดยา finerenone เนื่องจากการเกิด hyperkalemia จากการศึกษานี้ (2.3%) มีจำนวนที่ต่ำกว่าผลจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีการให้ dual RAS blockade คือ 1) การให้ direct renin inhibitors ร่วมกับ ACEIs หรือ ARBs มีรายงานจำนวนผู้ที่ต้องหยุดยาเนื่องจากเกิด hyperkalemia 4.8% และ 2) การให้ ACEIs ร่วมกับ ARBs มีรายงานจำนวนผู้ที่ต้องหยุดยาเนื่องจากเกิด hyperkalemia ถึง 9.2%

โดยสรุปคือผลจากการศึกษา FIDELIO-DKD พบว่า ยา finerenone มีผลลดความเสี่ยงของโรคไตเรื้อรังที่แย่ลง (CKD progression) และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular events) ได้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคไตเรื้อรัง

Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD) study (58)

FIGARO-DKD study มีรูปแบบการศึกษาเช่นเดียวกับ FIDELIO-DKD study ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคไตเรื้อรังเช่นกัน แต่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (7,437 คน) มีความรุนแรงของโรคไตที่น้อยกว่าการศึกษา FIDELIO-DKD โดยมีค่าการทำงานของไตดังนี้ 1) มีค่า UACR ratio 30-<300 mg/g (persistent, moderately elevated albuminuria) และ eGFR 25-90 mL/min/1.73 m^2 (stage 2-4 CKD) หรือ 2) มีค่า UACR ratio 300-5,000 mg/g (persistent, severely elevated albuminuria) และ eGFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m^2 (stage 1 หรือ stage 2 CKD) ส่วนผู้ป่วยที่มี UACR 300-5,000 mg/g และ eGFR 25-<60 mL/min/1.73 m^2 ซึ่งเป็นผู้ป่วยในการศึกษา FIDELIO-DKD ถูกคัดออกจากการศึกษานี้ เช่นเดียวกับผู้ที่เป็น symptomatic chronic HFrEF ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับ RAS blockers ในขนาดสูงสุดที่ทนต่อยาได้ และมีค่า serum potassium $\leq$ 4.8 mmol/L ทำการสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับ finerenone (ขนาด 10 หรือ 20 mg ต่อวัน เช่นเดียวกับการศึกษา FIDELIO-DKD) หรือ placebo

primary composite outcomes ได้แก่ major adverse cardiovascular events (ได้แก่ cardiovascular death, non-fatal MI, non-fatal stroke และ hospitalization due to heart failure) ส่วน secondary composite outcomes ได้แก่ kidney failure, eGFR ที่ลดลง อย่างน้อย 40% จาก baseline อย่างต่อเนื่อง และการเสียชีวิตจากโรคไต (ตารางที่ 2)

ทำการติดตามเป็นระยะเวลา 3.4 ปี (median follow-up time) ผลการศึกษาพบว่า มีการเกิด primary composite outcomes ในผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone จำนวน 458 คน จาก 3,686 คน (12.4%) และในผู้ป่วยที่ได้รับ placebo จำนวน 519 คนจาก 3,666 คน (14.2%) คิดเป็น HR เท่ากับ 0.87 (95% CI, 0.76-0.98, p=0.03) ยา finerenone มีผลดีที่ชัดเจนมากที่สุดต่อการลด hospitalization due to heart failure โดยพบในผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone จำนวน 3.2% และผู้ที่ได้รับ placebo จำนวน 4.4% (HR = 0.71, 95% CI, 0.56-0.90) สำหรับ secondary composite outcomes พบในผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone จำนวน 350 คน จาก 3,686 คน (9.5%) และในผู้ป่วยที่ได้รับ placebo จำนวน 395 คนจาก 3,666 คน (10.8%) คิดเป็น HR เท่ากับ 0.87 (95% CI 0.76-1.01) ซึ่งไม่แตกต่างกันเมื่อทดสอบทางสถิติ (ตารางที่ 2)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ finerenone และ placebo โดยพบการเกิด serious adverse events 31.4% และ 32.2% ตามลำดับ แต่กลุ่มที่ได้รับ finerenone (10.8%) พบภาวะ hyperkalemia สูงกว่า placebo (5.3%) อุบัติการณ์ของการหยุดใช้ยาจากการเกิด hyperkalemia พบได้ 1.2% และ 0.4% ในกลุ่มที่ได้รับ finerenone และ placebo ตามลำดับ

สรุปคือยา finerenone มีผลลด cardiovascular outcomes ได้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็น 1) CKD stage 2-4 และมี moderately elevated albuminuria หรือ 2) CKD stage 1 หรือ 2 และมี severely elevated albuminuria อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าการให้ finerenone ร่วมกับ SGLT2 inhibitors จะช่วยเพิ่มผลดีต่อการปกป้องไตและระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้มากกว่าการใช้ยาเพียงชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้นหรือไม่ ทั้งนี้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงพบว่าการให้ finerenone ร่วมกับ empagliflozin มีผลเพิ่ม cardiorenal และ survival benefits ได้ (59)

ตารางที่ 2 สรุปผลจากการศึกษา FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD (57,58)

	FIDELIO-DKD				**FIGARO-DKD**			
	Finerenone (n=2,833)	Placebo (n=2,841)	Treatment effect finerenone/ placebo		Finerenone (n=3,686)	Placebo (n=3,666)	Treatment effect finerenone/ placebo	
Time-to-event endpoints	no. of patients with events (%)	no. of patients with events (%)	Hazard Ratio (95% CI)	*p*-value	no. of patients with events (%)	no. of patients with events (%)	Hazard Ratio (95% CI)	*p*-value

Composite of renal outcomes	**17.8**	**21.1**	**0.82 (0.73-0.93)**	**0.001**	3.15	3.58	0.87 (0.76-1.01)	-
Kidney failure	2.99	3.39	0.87 (0.72-1.05)	-	0.40	0.54	0.72 (0.49-1.05)	-
Sustained decrease of ≥40% in eGFR from base line	7.21	8.73	0.81 (0.72-0.92)	-	3.04	3.49	0.87 (0.75-1.00)	-
Death from renal causes	-	-	-	-	-	-	-	-
Composite of cardiovascular outcomes	**5.11**	**5.92**	**0.86 (0.75-0.99)**	**0.03**	**3.87**	**4.45**	**0.87**	**0.03**
cardiovascular death	1.69	1.99	0.86 (0.68-1.08)	-	1.56	1.74	0.90 (0.74-1.09)	-
Non-fatal MI	0.94	1.17	0.80 (0.58-1.09)	-	0.85	0.85	0.99 (0.76-1.31)	-
Non-fatal stroke	1.21	1.18	1.03 (0.76-1.38)	-	0.89	0.92	0.97 (0.74-1.26)	-
Hospitalization for HF	1.89	2.21	0.86 (0.68-1.08)	-	0.96	1.36	0.71 (0.56-0.90)	-

ขนาดการใช้ยา

ต้องทำการวัดระดับ serum potassium และ eGFR ก่อนการเริ่มใช้ยา finerenone ผู้ป่วยที่จะใช้ยา finerenone ต้องมี serum potassium ≤ 5 mmol/L และไม่ใช้ยาในผู้ป่วยที่มีระดับ serum potassium > 5 mmol/L หรือผู้ที่มี eGFR <25 mL/min/1.73 m^2 (54)

ขนาดการใช้ยาเริ่มต้นขึ้นกับค่า eGFR ดังต่อไปนี้ โดยผู้ที่มีค่า eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 ขนาดเริ่มต้นคือ 20 mg วันละครั้ง และผู้ที่มีค่า eGFR ≥ 25 ถึง <60 mL/min/1.73 m^2 ขนาดเริ่มต้นคือ 10 mg วันละครั้ง ขนาดยาเป้าหมายคือ วันละ 20 mg จากนั้นทำการติดตามระดับ serum potassium ที่เวลา 4 สัปดาห์หลังจากใช้ยา และพิจารณาปรับขนาดยาตามระดับ serum potassium (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การปรับขนาดยา finerenone ตามระดับ serum potassium และขนาดการใช้ยาในปัจจุบัน (current dose) (54)

Current serum potassium (mmol/L)	Current finerenone dose	
	10 mg วันละครั้ง	20 mg วันละครั้ง
≤ 4.8	เพิ่มขนาดเป็น 20 mg* วันละครั้ง	คงไว้ที่ 20 mg วันละครั้ง
>4.8-5.5	คงไว้ที่ 10 mg วันละครั้ง	คงไว้ที่ 20 mg วันละครั้ง
>5.5	หยุดใช้ยา พิจารณาเริ่มยาขนาด 10 mg วันละครั้ง เมื่อ serum potassium ≤ 5.0 mmol/L	หยุดใช้ยา พิจารณาเริ่มยาขนาด 10 mg วันละครั้ง เมื่อ serum potassium ≤ 5.0 mmol/L

หมายเหตุ *หากค่า eGFR ลดลงมากกว่า 30% ให้คงขนาดยาไว้ที่ 10 mg ต่อวัน

สำหรับผู้ที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้ สามารถเตรียมยาด้วยการบดหรือผสมกับเครื่องดื่มหรืออาหารเหลวก่อนการรับประทานได้ และต้องรับประทานยาทันทีหลังจากเตรียม

รูปแบบยาเตรียม

Finerenone มีในรูปแบบยาเม็ดขนาด 10 mg (สีชมพู) และ 20 mg (สีเหลือง) ชื่อการค้าคือ Kerendia® ผลิตโดยบริษัท Bayer Pharmaceuticals, Inc.

ข้อควรระวังการใช้ยา

ยา finerenone อาจทำให้เกิดภาวะ hyperkalemia ได้ โดยความเสี่ยงของการเกิด hyperkalemia จะเพิ่มขึ้นตามการทำงานของไตที่ลดลง และความเสี่ยงจะเพิ่มมากขึ้นในผู้ที่มีระดับ baseline serum potassium ที่สูง หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของการเกิด hyperkalemia ร่วมด้วย (เช่น ได้รับยาที่มีผลเพิ่มระดับ serum potassium ชนิดอื่นหรือยาที่ลดการกำจัด potassium ร่วมด้วย) จึงต้องวัดระดับ serum potassium และ eGFR ก่อนการใช้ยา และติดตามระดับ serum potassium พร้อมกับปรับขนาดการใช้ยาให้เหมาะสมตามระดับ serum potassium ของผู้ป่วย (54)

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยา finerenone ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เป็น strong CYP3A4 inhibitors และห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะ adrenal insufficiency (54)

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์หลักของยา finerenone ที่สำคัญซึ่งมีรายงานจากการศึกษา clinical trials ได้แก่ hyperkalemia (14.0%) ความดันโลหิตต่ำ (hypotension) (4.6%) และ hyponatremia (1.3%) มีรายงานการต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากการเกิด hyperkalemia ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone จำนวน 0.9% (0.2% ในกลุ่มที่ได้รับ placebo) และมีรายงานการหยุดใช้ยาเนื่องจากภาวะ hyperkalemia ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone จำนวน 1.7% (0.6% ในกลุ่มที่ได้รับ placebo) (57,58)

การใช้ยา finerenone อาจมีผลทำให้ eGFR ลดลงเล็กน้อยในช่วง 4 สัปดาห์แรกของการใช้ยา จากนั้นค่าจะคงที่ และจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคไตเรื้อรังพบว่าเหตุการณ์นี้หายไปได้เมื่อหยุดใช้ยา (reversible)

อันตรกิริยาระหว่างยา (54)

CYP3A4 modulators

ยา finerenone เป็น CYP3A4 substrate ดังนั้นการใช้ยาร่วมกับ CYP3A4 inhibitors โดยเฉพาะ strong CYP3A4 inhibitors (เช่น itraconazole เป็นต้น) จะมีผลเพิ่มระดับยา finerenone และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ดังนั้นจึงห้ามใช้ยา finerenone ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เป็น strong CYP3A4 inhibitors และควรหลีกเลี่ยงการรับประทานผล grapefruit หรือ grapefruit juice ร่วมด้วยขณะที่ใช้ยา ส่วนการใช้ยาร่วมกับยาที่เป็น moderate หรือ weak CYP3A4 inhibitors สามารถใช้ได้แต่ต้องติดตามระดับ serum potassium และเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เนื่องจากสามารถมีผลเพิ่มระดับยา finerenone ได้เช่นเดียวกัน

การใช้ยา finerenone ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เป็น strong และ moderate CYP3A4 inducers อาจมีผลลดระดับยา finerenone ได้ ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิผลของยาลดลง จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เป็น strong หรือ moderate CYP3A4 inducers

Drugs affecting serum potassium

การใช้ยา finerenone ร่วมกับยาที่มีผลเพิ่มระดับ serum potassium เช่น RAS blockers (ACEIs, ARBs, renin inhibitors), β-adrenoceptor blockers, potassium-sparing diuretics เป็นต้น ต้องเพิ่มความถี่ในการติดตามระดับ serum potassium และปรับขนาดการใช้ยาให้เหมาะสมกับระดับ serum potassium ของผู้ป่วย

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ (54)

หญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า finerenone ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อการพัฒนาของทารกในครรภ์ (developmental toxicity) โดยมีผลเพิ่มการตายของลูกหนูขาวและทำให้ลูกหนูขาวมีน้ำหนักน้อย และชะลอ pinna unfolding เมื่อได้รับยาในระดับที่สูงกว่า $AUC_{unbound}$ ในคน 4 เท่า

ยังไม่มีข้อมูลของระดับ finerenone และ metabolites ในน้ำนมมนุษย์ แต่จากการศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า finerenone สามารถพบได้ในน้ำนมของหนูขาวที่ได้รับยา ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่ายาสามารถขับออกทางน้ำนมในมนุษย์เช่นกัน ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการให้นมบุตรในระหว่างการใช้ยา finerenone

การใช้ยาในเด็กและผู้สูงอายุ

ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา finerenone ในผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี ส่วนในผู้สูงอายุจากการศึกษา FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปถึง 55% และอายุ 75 ปีขึ้นไป 14% ซึ่งข้อมูลทางด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา finerenone ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุไม่ได้แตกต่างไปจากผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อยกว่าแต่อย่างใด และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดการใช้ยา

การใช้ยาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วย severe hepatic impairment (Child Pugh C) แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย mild-moderate hepatic impairment (Child Pugh A หรือ B)

บทสรุป

การกระตุ้น mineralocorticoid receptor (MR) ที่มากเกินไปมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดยเฉพาะการเหนี่ยวนำให้เกิดความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) กระบวนการอักเสบ (inflammation) และการสร้างพังผืด (fibrosis) ซึ่งส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อบริเวณไต (kidney injury) การยับยั้ง MR ด้วยยากลุ่ม MRAs จึงเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาในการจัดการโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีความน่าสนใจ finerenone เป็นยากลุ่ม non-steroidal MRAs ที่มีความจำเพาะเจาะจงในการเข้าจับกับ MR ที่สูงกว่ายาในกลุ่ม steroidal MRAs (ได้แก่ spironolactone และ eplerenone) ยาไม่มีความชอบจับกับ steroid hormone receptor ชนิดอื่น ๆ และมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจาก steroidal MRAs ผ่านการเข้าจับกับ MR และเหนี่ยวนำให้เกิดการยื่นของ helix 12 ส่งผลทำให้ receptor-ligand complex ไม่เสถียร ไม่สามารถเรียกระดม (recruit) co-regulators มาเข้าจับกับ receptor ได้ จากการศึกษา FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD clinical trials ได้แสดงให้เห็นว่าการให้ยา finerenone เพิ่มเติมจากการได้รับ RAS blockers สามารถชะลอการดำเนินไปของโรคไต และลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคไตเรื้อรัง ยา finerenone มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อลดความเสี่ยงของการลดลงของ eGFR อย่างต่อเนื่อง การเกิดไตวายระยะสุดท้าย การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย และการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว ก่อนการใช้ยาจำเป็นต้องมีการตรวจระดับ serum potassium และ eGFR พร้อมทั้งติดตามดัชนีเหล่านี้ในระหว่างการใช้ยาด้วย อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อยได้แก่ ภาวะ hyperkalemia ยาอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาหรือสารที่มีฤทธิ์เป็น CYP3A4 modulators จึงมีข้อห้ามใช้ยา finerenone ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เป็น strong CYP3A4 inhibitors และห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะ adrenal insufficiency อย่างไรก็ตามยังขาดข้อมูลที่แน่ชัดเกี่ยวกับการให้ finerenone เพิ่มเข้าไปจากยากลุ่ม SGLT2 inhibitors รวมทั้งยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาทางคลินิกอื่น ๆ นอกเหนือจากผลการศึกษาจาก phase 3 clinical trials ดังกล่าวข้างต้น

เอกสารอ้างอิง

1. National Institute of Diabetic and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Diabetic Kidney Disease [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 4]. Available from: https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/diabetic-kidney-disease
2. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. Nat Rev Dis Prim. 2015 Jul;1:15018.
3. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. Diabetes. 2006 Jun;55(6):1832–9.

4. Committee ADAPP. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2022. Diabetes Care [Internet]. 2021;45(Supplement_1):S125–43. Available from: https://doi.org/10.2337/dc22-S009

5. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. Diabetes. 2000 Nov;49(11):1939–45.

6. Dugan LL, You Y-H, Ali SS, Diamond-Stanic M, Miyamoto S, DeCleves A-E, et al. AMPK dysregulation promotes diabetes-related reduction of superoxide and mitochondrial function. J Clin Invest. 2013 Nov;123(11):4888–99.

7. Inoki K, Mori H, Wang J, Suzuki T, Hong S, Yoshida S, et al. mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice. J Clin Invest. 2011 Jun;121(6):2181–96.

8. Gödel M, Hartleben B, Herbach N, Liu S, Zschiedrich S, Lu S, et al. Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice. J Clin Invest. 2011 Jun;121(6):2197–209.

9. Tikoo K, Tripathi DN, Kabra DG, Sharma V, Gaikwad AB. Intermittent fasting prevents the progression of type I diabetic nephropathy in rats and changes the expression of Sir2 and p53. FEBS Lett. 2007 Mar;581(5):1071–8.

10. Hartleben B, Gödel M, Meyer-Schwesinger C, Liu S, Ulrich T, Köbler S, et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice. J Clin Invest. 2010 Apr;120(4):1084–96.

11. Herman-Edelstein M, Thomas MC, Thallas-Bonke V, Saleem M, Cooper ME, Kantharidis P. Dedifferentiation of immortalized human podocytes in response to transforming growth factor-β: a model for diabetic podocytopathy. Diabetes. 2011 Jun;60(6):1779–88.

12. Coward R, Fornoni A. Insulin signaling: implications for podocyte biology in diabetic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015 Jan;24(1):104–10.

13. Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. Diabetologia. 1999 Nov;42(11):1341–4.

14. Qian Y, Feldman E, Pennathur S, Kretzler M, Brosius FC 3rd. From fibrosis to sclerosis: mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy. Diabetes. 2008 Jun;57(6):1439–45.

15. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, Atkins RC, Tesch GH. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice. J Am Soc Nephrol. 2005 Jun;16(6):1711–22.

16. Kanamori H, Matsubara T, Mima A, Sumi E, Nagai K, Takahashi T, et al. Inhibition of MCP-1/CCR2 pathway ameliorates the development of diabetic nephropathy. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Sep;360(4):772–7.

17. Škrtić M, Cherney DZI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015 Jan;24(1):96–103.

18. Najafian B, Kim Y, Crosson JT, Mauer M. Atubular glomeruli and glomerulotubular junction abnormalities in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2003 Apr;14(4):908–17.

19. Wang B, Herman-Edelstein M, Koh P, Burns W, Jandeleit-Dahm K, Watson A, et al. E-cadherin expression is regulated by miR-192/215 by a mechanism that is independent of the profibrotic effects of transforming growth factor-beta. Diabetes. 2010 Jul;59(7):1794–802.

20. Georgianos PI, Agarwal R. Mineralocorticoid receptor antagonism in chronic kidney disease. Kidney Int Reports [Internet]. 2021;6(9):2281–91. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.027

21. Belden Z, Deiuliis JA, Dobre M, Rajagopalan S. The role of the mineralocorticoid receptor in Inflammation: Focus on Kidney and Vasculature. Am J Nephrol. 2017;46(4):298–314.

22. Nguyen Dinh Cat A, Griol-Charhbili V, Loufrani L, Labat C, Benjamin L, Farman N, et al. The endothelial mineralocorticoid receptor regulates vasoconstrictor tone and blood pressure. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2010 Jul;24(7):2454–63.

23. Farquharson CAJ, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. Clin Sci (Lond). 2002 Oct;103(4):425–31.

24. Briet M, Schiffrin EL. The role of aldosterone in the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep. 2011 Apr;13(2):163–72.

25. Fukuda S, Horimai C, Harada K, Wakamatsu T, Fukasawa H, Muto S, et al. Aldosterone-induced kidney injury is mediated by NF**K**B activation. Clin Exp Nephrol. 2011 Feb;15(1):41–9.

26. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. Eur Heart J. 2021 Jan;42(2):152–61.

27. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan OB, Deen PMT, Kohan DE. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Jan;10(1):135–46.

28. Artunc F, Lang F. Mineralocorticoid and SGK1-sensitive inflammation and tissue fibrosis. Nephron Physiol. 2014;128(1–2):35–9.

29. Huang LL, Nikolic-Paterson DJ, Ma FY, Tesch GH. Aldosterone induces kidney fibroblast proliferation via activation of growth factor receptors and PI3K/MAPK signalling. Nephron Exp Nephrol. 2012;120(4):e115-22.

30. Zhang A, Jia Z, Guo X, Yang T. Aldosterone induces epithelial-mesenchymal transition via ROS of mitochondrial origin. Am J Physiol Renal Physiol. 2007 Sep;293(3):F723-31.

31. Lai L, Chen J, Hao C-M, Lin S, Gu Y. Aldosterone promotes fibronectin production through a Smad2-dependent TGF-beta1 pathway in mesangial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Sep;348(1):70–5.

32. Chen D, Chen Z, Park C, Centrella M, McCarthy T, Chen L, et al. Aldosterone stimulates fibronectin synthesis in renal fibroblasts through mineralocorticoid receptor-dependent and independent mechanisms. Gene. 2013 Nov;531(1):23–30.

33. Usher MG, Duan SZ, Ivaschenko CY, Frieler RA, Berger S, Schütz G, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice. J Clin Invest. 2010 Sep;120(9):3350–64.

34. Keidar S, Kaplan M, Pavlotzky E, Coleman R, Hayek T, Hamoud S, et al. Aldosterone administration to mice stimulates macrophage NADPH oxidase and increases atherosclerosis development: a possible role for angiotensin-converting enzyme and the receptors for angiotensin II and aldosterone. Circulation. 2004 May;109(18):2213–20.

35. Miyata K, Rahman M, Shokoji T, Nagai Y, Zhang G-X, Sun G-P, et al. Aldosterone stimulates reactive oxygen species production through activation of NADPH oxidase in rat mesangial cells. J Am Soc Nephrol. 2005 Oct;16(10):2906–12.

36. Iwashima F, Yoshimoto T, Minami I, Sakurada M, Hirono Y, Hirata Y. Aldosterone induces superoxide generation via Rac1 activation in endothelial cells. Endocrinology. 2008 Mar;149(3):1009–14.

37. Bayorh MA, Rollins-Hairston A, Adiyiah J, Lyn D, Eatman D. Eplerenone suppresses aldosterone/ salt-induced expression of NOX-4. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2011 Sep;12(3):195–201.

38. Suzuki J, Iwai M, Mogi M, Oshita A, Yoshii T, Higaki J, et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006 Apr;26(4):917–21.

39. Rajagopalan S, Duquaine D, King S, Pitt B, Patel P. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. Circulation. 2002 May;105(18):2212–6.

40. Bai M, Chen Y, Zhao M, Zhang Y, He JC-J, Huang S, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to aldosterone-induced podocyte injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2017 Apr;312(4):F556–64.

41. Sam R, Pearce D. Diuretic Agents. In: Katzung BG, Vanderah TW, editors. Basic & Clinical Pharmacology, 15e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill; 2021. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1176463429

42. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022 May;79(17):e263–421.

43. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. Cochrane database Syst Rev. 2014 Apr;(4):CD007004.

44. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Mar;4(3):542–51.

45. Chung EY, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. Cochrane database Syst Rev. 2020 Oct;10(10):CD007004.

46. Quach K, Lvtvyn L, Baigent C, Bueti J, Garg AX, Hawley C, et al. The safety and efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in patients who require dialysis: a systematic review and meta-analysis. Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2016 Oct;68(4):591–8.

47. Charytan DM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Raj DS, Hsu JY, Landis JR, et al. Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. Kidney Int. 2019 Apr;95(4):973–82.

48. Rico-Mesa JS, White A, Ahmadian-Tehrani A, Anderson AS. Mineralocorticoid receptor antagonists: a comprehensive review of finerenone. Curr Cardiol Rep. 2020 Sep;22(11):140.

49. Kolkhof P, Borden SA. Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor: Prospects for novel therapeutics. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 2012;350(2):310–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.025

50. Kolkhof P, Nowack C, Eitner F. Nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid receptor. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015 Sep;24(5):417–24.

51. Ruilope LM, Tamargo J. Renin-angiotensin system blockade: finerenone. Nephrol Ther. 2017 Apr;13 Suppl 1:S47–53.

52. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. Science. 2000 Jul;289(5476):119–23.

53. Amazit L, Billan F Le, Kolkhof P, Lamribet K, Viengchareun S, Fay MR, et al. Finerenone impedes aldosterone-dependent nuclear import of the mineralocorticoid receptor and prevents genomic recruitment of steroid receptor coactivator-1. J Biol Chem. 2015;290(36):21876–89.

54. US FDA. Kerendia prescribing information [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 4]. p. 1–13. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215341s000lbl.pdf

55. European Medicinces Agency. Kerendia (finerenone) [Internet]. 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kerendia#:~:text=Kerendia received a marketing authorisation,EU on 16 February 2022.

56. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Vol. 102, Kidney international. United States; 2022. p. S1–127.

57. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020 Dec;383(23):2219–29.

58. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021 Dec;385(24):2252–63.

59. Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, Pavkovic M, Mathar I, Sandner P, et al. Effects of finerenone combined with empagliflozin in a model of hypertension-induced end-organ damage. Am J Nephrol. 2021;52(8):642–52.