

Finerenone ยับยั้ง mineralocorticoid receptor ชนิดใหม่ ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย

Finerenone: A Novel Mineralocorticoid Receptor Antagonist in Chronic Kidney Disease Associated with Type 2 Diabetes

พัฒนิตา วัฒนเรืองชัย, ภ.บ., BCP
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
e-mail: phannita.wat@mahidol.edu

Phannita Wattanaruengchai, B.Sc (Pharm), BCP
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
e-mail: phannita.wat@mahidol.edu

บทคัดย่อ

ยากลุ่มยับยั้ง mineralocorticoid receptor (MR) ถือเป็นยากลุ่มหนึ่งที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานหรือผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว โดยยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งไม่ให้ aldosterone จับกับ MR มากเกินไป จึงลดการสร้างอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ และลดการเกิดพังผืดของเซลล์ไตและหัวใจ จึงช่วยชะลอการดำเนินไปของโรค สำหรับ spironolactone และ eplerenone เป็นยาในกลุ่มนี้ที่มีโครงสร้างเป็นสเตียรอยด์แต่พบว่ายังมีการใช้ในข้อบ่งใช้ดังกล่าวน้อยเนื่องจากยาเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง เช่น ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และการทำงานของไตแย่ลง จึงนำมาสู่การคิดค้น finerenone ซึ่งเป็นยาจับประจํากลุ่ม non-steroidal MR antagonist ชนิดใหม่ โดยมีคุณสมบัติทางยาที่แตกต่างจาก spironolactone และ eplerenone ซึ่งเป็น steroidal MR antagonist จึงทำให้ finerenone ไม่ก่อให้เกิดภาวะเต้านมโต รวมถึงไม่มีผลต่อความดันโลหิตด้วย ยาได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อปี พ.ศ. 2564 ในข้อบ่งใช้เพื่อลดความเสี่ยงของการดำเนินไปของโรคไตและลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการตรวจติดตามเพื่อเฝ้าระวังภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และตรวจติดตามค่าการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอ

Abstract

Mineralocorticoid receptor (MR) antagonist is well utilized in treating patients with diabetic kidney disease or heart failure patients. Its effects upon blocking aldosterone from over binding to MR leads to reducing cell production of oxidative stress, inflammation, and fibrosis in kidney and heart, and thereby slowing disease progression. Two steroidal MR antagonists, spironolactone and eplerenone, are underutilized in such indication. This is due to the increased risk of severe adverse events such as hyperkalemia and worsening kidney function. Finerenone, an oral novel non-steroidal MR antagonist with the different pharmacological properties compared to previous MR antagonists, is thus developed. The drug does not cause gynecomastia or affect blood pressure. It is now approved by the US Food and Drug Administration in 2021 for the indication of reducing the risk of progressive chronic kidney disease (CKD) and complications of cardiovascular disease in patients with CKD associated with type 2 diabetes. The monitoring of hyperkalemia and kidney function is recommended during use of finerenone in such

รับบทความ: 24 ตุลาคม 2564

แก้ไข: 23 กรกฎาคม 2565

ตอบรับ: 29 กรกฎาคม 2565

ในระหว่างการใช้ยา รวมถึงสังเกตและติดตามอาการ
ข้างเคียงในระยะยาวของยาต่อไป

patients. In addition, long-term adverse events
monitoring should be further performed.

คำสำคัญ: finerenone; non-steroidal mineralo-
corticoid receptor antagonist; diabetic kidney
disease

Keyword: finerenone; non-steroidal mineralo-
corticoid receptor antagonist; diabetic kidney
disease

การอ้างอิงบทความ:

พัฒนิตา วัฒนเรืองชัย. Finerenone ยับยั้ง mineralocorti-
coid receptor ชนิดใหม่ ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไต
ร่วมด้วย. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(2):133-46.

Citation:

Wattanuengchai P. Finerenone: a novel mineralo-
corticoid receptor antagonist in chronic kidney disease
associated with type 2 diabetes. Thai J Hosp Pharm.
2022;32(2):133-46.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ finerenone ทั้งด้านเภสัชวิทยา และข้อมูลการศึกษา
2. สามารถประยุกต์ข้อมูลการศึกษาและความปลอดภัยของ finerenone ในการใช้ทางเวชปฏิบัติได้

บทนำ

โรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease; DKD) พบประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยเบาหวานและสามารถดำเนินไปสู่โรคไตวายได้¹ รวมถึงสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด² ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและความดันโลหิตสูงจะมีผลไปทำลายหลอดเลือดและเซลล์ไต ส่งผลให้ไตกรองเลือดได้ลดลง และอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ¹ โดยพบว่า สัดส่วนของอัลบูมินในปัสสาวะที่สูงขึ้น ร่วมกับค่าการกรองเลือดของไตต่ำลง จะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด³ จากคำแนะนำของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) และ American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) ระบุว่า ผู้ป่วยเบาหวานต้องควบคุมความดันโลหิตและระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเกณฑ์ โดยแนะนำากลุ่มยับยั้งระบบ renin-angiotensin (RAS blockage) ได้แก่ angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE-I) หรือ angiotensin-receptor blockers (ARB) รวมถึงยาในกลุ่มยับยั้ง sodium-glucose cotransporter2

(SGLT2 inhibitors)⁴⁻⁶ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลยาที่แสดงผลชัดเจนในการลดการดำเนินไปของโรค จึงนำไปสู่การคิดค้นพัฒนายากลุ่มใหม่เพื่อช่วยชะลอการดำเนินของโรคดังกล่าว โดยพบว่ายาอิสระรีทิยาที่เกี่ยวข้องกับโรคไตและหัวใจสัมพันธ์กับการกระตุ้น mineralocorticoid receptor (MR) ที่มากเกินไป^{7,8} ดังนั้น จึงนำมาสู่การคิดค้น finerenone ซึ่งเป็นยาในกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเจาะจงที่ MR ซึ่งเป็น steroid hormone receptor ชนิดหนึ่ง

ชนิดของ steroid hormone receptor

Steroid hormone receptor เป็น intracellular receptor ที่มีผลทำให้เซลล์เกิด gene transcription แล้วส่งผลต่ออวัยวะและระบบต่าง ๆ ในร่างกาย โดย steroid hormone receptor ที่พบ ได้แก่ glucocorticoid receptor (GR), mineralocorticoid receptor (MR), progesterone receptor (PR) และ estrogen receptor (ER) สำหรับ GR จะถูกกระตุ้นโดย cortisol ในขณะที่ MR สามารถถูกกระตุ้นได้ทั้งจาก aldosterone และ cortisol ผลของการจับ MR จะทำให้เกิดการดูด

กลับของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ ทำให้เกิดสมดุลของสภาวะร่างกาย ในขณะที่ผลของการจับ GR จะมีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อ ความเครียด และการอักเสบ สามารถพบ MR ได้ที่เซลล์/เนื้อเยื่อที่ไต หัวใจ หลอดเลือด สมอง และ fibroblast เป็นต้น และพบว่า GR มักจะมีผลกระตุ้นที่เนื้อเยื่อ/เซลล์เดียวกันกับ MR แต่ให้ผลตรงข้ามกัน โดยผลจากการกระตุ้นที่เหมาะสมต่อ MR และ GR ต่อเนื้อเยื่อชนิดเดียวกันแต่ให้ผลตรงกันข้ามนี้ จะช่วยให้เกิดสมดุลของสภาวะร่างกาย^{8,9}

พยาธิสรีรวิทยาของ MR ต่อไตและหัวใจ

การกระตุ้น MR ที่มากเกินไปจะทำให้เกิดผลเสียต่อเซลล์โดยเฉพาะไตและหัวใจซึ่งเป็นอวัยวะที่มี MR สะสมที่เซลล์มาก โดยกระบวนการดังกล่าวเกี่ยวข้องกับการสร้าง oxidative stress ดังแสดงในรูปที่ 1 กล่าวคือ MR ถูกกระตุ้นโดย aldosterone หรือ glucocorticoid ซึ่งจะเหนี่ยวนำการทำงานของ NADPH oxidase ให้เกิดการสร้าง reactive oxygen species ซึ่งจะเหนี่ยวนำต่อให้เกิด oxidative stress โดย oxidative stress เหล่านี้จะชักนำให้เกิดการทำลาย DNA และกระตุ้นระบบ nuclear factor kappa B signal pathway ทำให้เกิดการสร้าง inflammatory cytokine ต่าง ๆ ได้แก่ interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha และ interferon-gamma เป็นต้น รวมถึงผลจากการกระตุ้น MR ยังเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงเซลล์เม็ดเลือดขาวให้กลายเป็นชนิดที่ทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ นอกจากนี้ ผลจากการกระตุ้น MR ยังทำให้เกิดการสร้าง pro-fibrotic molecules ได้แก่ connective tissue growth factor, endothelin-1, plasminogen activator inhibitor-1, transforming growth factor beta, fibronectin และ collagen ซึ่งเหล่านี้จะยิ่งส่งเสริมให้เกิดการอักเสบของเซลล์ เกิดการสร้างพังผืด สุดท้ายเป็นสาเหตุทำให้ไตเสื่อมและเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้^{3, 10, 11}

ดังนั้นยาที่มีผลยับยั้ง MR จึงเป็นยาที่แนะนำเพื่อช่วยลดการดำเนินไปของโรคไตและหัวใจ มีการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของ steroidal MR antagonists

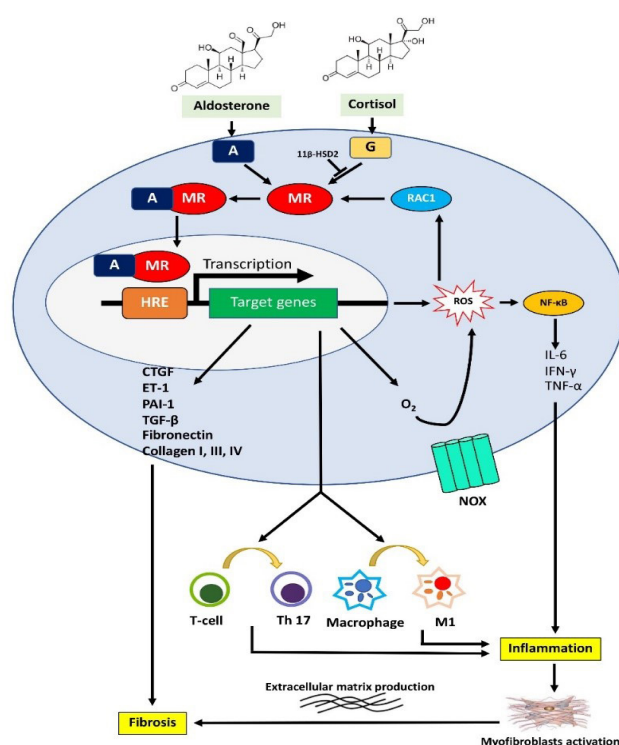
ได้แก่ spironolactone และ eplerenone ว่าสามารถลดอัตราการตายหรือการเข้าอนโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงได้^{12,13} สำหรับประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นพบว่า ทั้ง spironolactone และ eplerenone ช่วยลดอัลบูมินในปัสสาวะซึ่งช่วยลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง^{14,15} อย่างไรก็ตาม การให้ spironolactone และ eplerenone เพิ่มเติมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม RAS blocker ได้แก่ ACE-I หรือ ARB อยู่แล้ว เพื่อหวังผลเพิ่มในการลดความดันและลดอัลบูมินในปัสสาวะสำหรับประโยชน์ในโรคไตเรื้อรังนั้น พบว่า การให้ steroidal MR antagonists จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง¹⁵ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะ 3 ขึ้นไป พบประมาณ 8-10 เท่า^{16,17}

สำหรับ finerenone ซึ่งเป็นยาต้านประพาทชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์เป็น non-steroidal MR antagonist มีข้อมูลพบว่าการให้ยาที่ขนาด 5-10 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีไตเสื่อมปานกลางจะมีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วย spironolactone ในการลดอัลบูมินในปัสสาวะ B-type natriuretic peptide (BNP) และ amino-terminal proBNP โดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ต่ำกว่า spironolactone¹⁸ จึงนำมาสู่การศึกษาเกี่ยวกับยานี้เพิ่มมากขึ้น จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นประโยชน์ของยาดังกล่าว ทำให้ปัจจุบัน finerenone ได้รับการขึ้นทะเบียนยาจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา

เภสัชวิทยาของ finerenone

โครงสร้าง finerenone และรูปแบบยา

Finerenone (BAY 94-8862) มีชื่อทางเคมี คือ (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide¹⁹ ซึ่งออกฤทธิ์เป็น nonsteroidal, selective MR antagonist [half maximal inhibi-



รูปที่ 1 ผลการกระตุ้น MR (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

11β-HSD2 = 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2

ET-1= Endothelin-1

IL-6 = Interleukin-6

M1/Th 17 = pro-inflammatory phenotypes

OX = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH oxidase)

PAI-1 = Plasminogen activator inhibitor-1

ROS = reactive oxygen species

TGF-β = Transforming growth factor beta

CTGF = connective tissue growth factor

IFN-γ = Interferon gamma

MR = mineralocorticoid receptor

NF-κB = nuclear factor kappa B

RAC1 = recombinant human Rac1 protein

TNF-α = Tumor necrosis factor-alpha

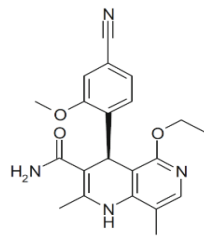
tory concentration; IC_{50} เท่ากับ 18 nM]²⁰ จากการที่ยามีโครงสร้างเป็น non-steroidal จึงอาจเป็นเหตุผลที่ทำให้ finerenone กระจายตัวไปจับ receptor อื่น ๆ ได้แก่ androgen, estrogen, progesterone และ glucocorticoid receptor ได้น้อย¹⁹ ส่งผลให้ออกฤทธิ์ยับยั้งเจาะจงที่ MR ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับ eplerenone และ spironolactone ซึ่งมีโครงสร้างเป็น steroidal^{20,21} ลักษณะโครงสร้างยาดังแสดงในรูปที่ 2

Finerenone ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2564 ในข้อบ่งใช้สำหรับลดความเสี่ยงของการ

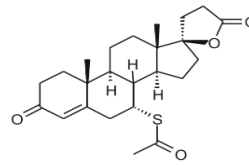
ดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง การเกิดไตวาย การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย²² รูปแบบเป็นยาจับประทานแบบเม็ด film-coated มีความแรง 2 ขนาด คือ 10 และ 20 มิลลิกรัม¹⁹ ในขณะนี้ยาดังกล่าวยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย

เภสัชจลนศาสตร์ของ finerenone

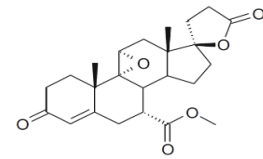
การให้ finerenone ขนาด 20 มิลลิกรัม/วันแบบหลายครั้ง พบว่ามีค่าความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและช่วงเวลาได้รับยา



Finerenone



Spironolactone



Eplerenone

MR IC ₅₀ (nM)	18	24	990
GR IC ₅₀ (nM)	>10,000	2,410	>20,000
AR IC ₅₀ (nM)	>10,000	77	>20,000
PR IC ₅₀ (nM)	>10,000	740	>20,000
L-type Ca ²⁺ Channel IC ₅₀ (nM)	>10,000	No data	No data

รูปที่ 2 โครงสร้างยาและความเจาะจงในการจับ receptor (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17,18)

IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration) = ความเข้มข้นของยาที่ต้องใช้เพื่อให้ได้ผลยับยั้ง hormone receptor ได้ 50%

AR = androgen receptor

GR = glucocorticoid receptor

MR = mineralocorticoid receptor

PR = progesterone receptor

(AUC) ณ สภาวะคงที่ เท่ากับ 160 ไมโครกรัม/ลิตร และ 686 ไมโครกรัม-ชั่วโมง/ลิตร ตามลำดับ แม้ว่า finerenone ถูกดูดซึมได้สมบูรณ์หลังรับประทานยา แต่จากการที่ตัวยายจะถูกเปลี่ยนสภาพผ่านผนังลำไส้และตับก่อน จึงทำให้ค่าชีวประสิทธิผลของยาเท่ากับ 44% โดยความเข้มข้นยาถึงจุดสูงสุดหลังรับประทานยาเท่ากับ 0.5-1.25 ชั่วโมง และพบว่าอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา¹⁹

ยามีปริมาตรการกระจาย เท่ากับ 52.6 ลิตร มีการจับกับโปรตีนในพลาสมา (ส่วนใหญ่จับอัลบูมิน) เท่ากับ 92%¹⁹

Finerenone จะถูกเปลี่ยนสภาพผ่านผนังลำไส้และตับโดยผ่านเอนไซม์ cytochrome (CYP) ได้แก่ เอนไซม์ CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ (พบ 90%) มีส่วนน้อยที่ผ่านเอนไซม์ CYP2C8 (พบ 10%) กลายเป็นเมแทบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ และจะถูกขับออกทางปัสสาวะ 80% (น้อยกว่า 1% ขับออกในรูปเดิม) และอุจจาระประมาณ 20% (น้อยกว่า 0.2% ขับออกในรูปเดิม)^{19, 23} ค่าครึ่งชีวิตของตัวยาทะกั 2-3 ชั่วโมง และร่างกายกำจัดยาออกด้วย

อัตราเร็ว 25 ลิตร/ชั่วโมง ทั้งนี้พบว่า การเปลี่ยนแปลงของอายุ (ตั้งแต่อายุ 18-79 ปี) เพศ น้ำหนัก และความแตกต่างทางเชื้อชาติไม่มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัช-จลนศาสตร์ของ finerenone¹⁹

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

แม้ไม่พบความแตกต่างของระดับ finerenone ทั้งค่า AUC และ C_{max} ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 15 ถึง <90 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) เปรียบเทียบกับ eGFR ≥90 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร อย่างไรก็ตาม แนะนำให้เริ่มและปรับขนาดยาตาม eGFR และระดับโพแทสเซียมในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 1¹⁹

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

การใช้ finerenone ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child Pugh A) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติพบว่าระดับยาไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 1 ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำและการปรับขนาดยา finerenone¹⁹

ขนาดยาเริ่มต้น (ก่อนเริ่มยา ต้องมีโพแทสเซียมในเลือด ไม่เกิน 5.0 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร)		
eGFR (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ขนาดยาเริ่มต้น ตารางเมตร)		
≥60	20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	
≥25 ถึง < 60	10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	
<25	ไม่แนะนำให้เริ่มยา	
ขนาดยาต่อเนื่อง (ควรเจาะโพแทสเซียม ที่ 4 สัปดาห์ภายหลังการปรับขนาดยา)		
ระดับโพแทสเซียมในเลือด (มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร)	ขนาดยาที่ได้รับในขณะนี้	
	10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
≤4.8	เพิ่มขนาดยาเป็น 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง*	คงขนาดยาเท่าเดิม 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
4.8-5.5	คงขนาดยาเท่าเดิม 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	คงขนาดยาเท่าเดิม 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
≥5.5	หยุดยา และเริ่มยาอีกครั้งเมื่อโพแทสเซียม ≤5.0 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร ที่ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	หยุดยา และเริ่มยาอีกครั้งเมื่อโพแทสเซียม ≤5.0 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร ที่ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

*หาก eGFR ลดลงมากกว่า 30% ของค่าการทำงานของไตก่อนหน้านี้ พิจารณาขนาดยาเท่าเดิม 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

ดังนั้นจึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่ตับบกพร่องเล็กน้อย ส่วนผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (Child Pugh B) พบว่าค่าเฉลี่ย AUC สูงขึ้น 38% แต่ค่า C_{max} ไม่เปลี่ยนแปลง ตามคำแนะนำยาระบุว่า ยังไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง แต่ให้ตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะในระหว่างที่ใช้ยา หากมีระดับโพแทสเซียมสูง สามารถปรับขนาดยาได้ตามข้อมูลแสดงในตารางที่ 1 สำหรับผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child Pugh C) ตามคำแนะนำยาระบุว่า ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว¹⁹

หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับการใช้ finerenone ในหญิงตั้งครรภ์ว่ามีผลต่อทารกและยาขับออกทางน้ำนม

หรือไม่ อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลในหนูพบว่ายาเป็นพิษต่อตัวอ่อนในรก และยาขับออกทางน้ำนมหนูได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในระหว่างตั้งครรภ์และให้นมบุตร¹⁹

เด็ก

เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงการใช้ finerenone ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 18 ปี¹⁹ ดังนั้นแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี

ผู้สูงอายุ

อ้างอิงข้อมูลจากการศึกษา FIDELIO-DKD²⁴ (ผู้ป่วยทั้งหมด 2,827 ราย) พบว่ามีผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปคิดเป็น 58% ของผู้ป่วยในการศึกษา และมีผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปคิดเป็น 15% ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตัวยา

ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่อายุน้อย ดังนั้นตามคำแนะนำยาระบุน่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มผู้สูงอายุ¹⁹

ข้อมูลความปลอดภัยของยา^{19, 24}

อาการไม่พึงประสงค์ของ finerenone อ้างอิงจากการศึกษา FIDELIO-DKD²⁴ ซึ่งเป็นการศึกษา Phase 3 เกี่ยวกับการให้ finerenone ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังเพื่อประเมินประสิทธิภาพในการลดการดำเนินไปของโรคไตและผลต่อหลอดเลือดและหัวใจเปรียบเทียบกับยาหลอก เป็นการศึกษาติดตามอาการเฉลี่ย 2.6 ปี พบอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยดังแสดงในตารางที่ 2

จะเห็นว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone ในการศึกษา FIDELIO-DKD พบผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจนต้องหยุดการศึกษาคิดเป็น 2.3% ดังนั้นต้องมีการตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมอยู่เสมอในระหว่างการได้รับยาดังกล่าว^{19, 24}

นอกจากนี้พบว่า finerenone เป็นสาเหตุให้ eGFR ลดลงเล็กน้อยในช่วง 4 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยา แต่หลังจากนั้นค่าไตจะคงที่ โดยผลดังกล่าวสามารถย้อนกลับมาปกติได้ภายหลังการหยุดยา¹⁹

ข้อห้ามใช้ finerenone ได้แก่ ผู้ที่ได้รับ strong CYP3A4 inhibitor ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่มี adrenal

insufficiency เนื่องจากเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น¹⁹

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา^{19, 23}

Finerenone ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่²³ ให้กลายเป็นเมแทบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ ดังนั้นการให้ finerenone ร่วมกับยาที่มีผลต่อเอนไซม์ CYP3A4 จะมีผลต่อการขจัด finerenone โดยการให้ยากับ CYP3A4 inhibitor จะทำให้การขจัดยาลดลง ส่งผลเพิ่มระดับ finerenone ในขณะที่การให้ยากับ CYP3A4 inducer จะทำให้การขจัดยาเพิ่มขึ้น ส่งผลลดระดับ finerenone ดังข้อมูลแสดงต่อไปนี้

Strong CYP3A4 inhibitors

การให้ finerenone คู่กับ itraconazole ซึ่งเป็น strong CYP3A4 inhibitor พบว่าจะเพิ่ม AUC ของ finerenone >400% ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก finerenone ดังนั้นห้ามให้ finerenone คู่กับ strong CYP3A4 inhibitor¹⁹

Moderate and weak CYP3A4 inhibitors

การให้ finerenone คู่กับ erythromycin ซึ่งเป็น moderate CYP3A4 inhibitor พบว่าเพิ่ม AUC และ C_{max} ของ finerenone 248% และ 88% ตามลำดับ ส่วนการให้คู่กับ amiodarone ซึ่งเป็น weak CYP3A4 inhibitor พบว่าจะเพิ่ม AUC ของ finerenone 21% ดังนั้นในระหว่างการให้ finerenone คู่กับยากลุ่มดังกล่าว

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ finerenone และพบมากกว่ายาหลอก จากการศึกษ FIDELIO-DKD^{19, 24}

อาการไม่พึงประสงค์	% ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์	
	Finerenone N=2,827	ยาหลอก N=2,831
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	18.3	9.0
ความดันโลหิตต่ำ	4.8	3.4
ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ	1.4	0.7

จะต้องมีการตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมอยู่เสมอ และปรับขนาดยาตามความเหมาะสม¹⁹

Strong and moderate CYP3A4 inducers

การให้ finerenone คู่กับ efavirenz ซึ่งเป็น moderate CYP3A4 inducer พบว่าลด AUC ของ finerenone 80% และการให้คู่กับ rifampicin ซึ่งเป็น strong CYP3A4 inducer จะลด AUC 90% มีผลลดประสิทธิภาพ finerenone ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการให้ finerenone ร่วมกับยากลุ่มดังกล่าว¹⁹

CYP2C8 inhibitors

Finerenone ผ่านการขจัดยาโดยเอนไซม์ CYP-3A4 ดังที่ได้กล่าวข้างต้นแล้ว อย่างไรก็ตาม พบว่ายา ยังถูกขจัดโดยเอนไซม์ CYP2C8 ร่วมด้วยแต่เป็นส่วนน้อย มีข้อมูลถึงการให้ finerenone ร่วมกับ gemfibrozil ซึ่งเป็น strong CYP2C8 inhibitor พบว่าไม่มีผลต่อระดับ finerenone¹⁹ ดังนั้นจึงสามารถให้ finerenone ร่วมกับยากลุ่ม CYP2C8 inhibitor หรือ CYP2C8 inducer ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา

ข้อมูลการศึกษาของ finerenone

การศึกษาทางคลินิกของ finerenone ที่สำคัญ ๆ ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยมีรายละเอียดโดยสรุปดังนี้

การศึกษา Phase 2b ของ finerenone ถึงประโยชน์ต่อไตและหัวใจ

การศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของ finerenone ต่อไต คือ ARTS-DN²⁵ เป็นการศึกษา multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group เพื่อดูประสิทธิภาพของการให้ finerenone ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ โดยมี urinary albumin-creatinine ratio (UACR) ≥ 30 มิลลิกรัม/กรัม และมี eGFR >30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และมีระดับโพแทสเซียมในเลือด ≤ 4.8 มิลลิโควาเลนต์/ลิตร ซึ่งผู้ป่วยดังกล่าวได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐานกลุ่ม RAS blocker อยู่แล้ว การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยเป็น 8 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ finerenone ที่ขนาดยาต่าง ๆ ได้แก่ 1.25, 2.5, 5, 7.5, 10, 15 และ

20 มิลลิกรัม/วัน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ติดตามวัดผลการศึกษาหลัก จากการเปลี่ยนแปลง UACR ที่วันที่ 90 เปรียบเทียบกับ baseline และวัดความปลอดภัยของยา จากการเปลี่ยนแปลงของระดับโพแทสเซียม และ eGFR ที่ลดลง

จากผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด 821 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 764 รายที่ได้รับการรักษาจนจบการศึกษา โดยพบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 64.2 ปี จากผลการศึกษาพบว่า ขนาดยา finerenone ที่สามารถลด UACR ที่ 90 วันเทียบกับ baseline (ภายหลัง placebo-corrected) ได้แก่ ขนาดยา 7.5, 10, 15 และ 20 มิลลิกรัม/วัน (ขนาด 7.5 มิลลิกรัม/วัน; HR 0.79; 90% CI 0.68-0.91; p -value = 0.004, ขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน; HR 0.76; 90% CI 0.65-0.88; p -value = 0.001, ขนาด 15 มิลลิกรัม/วัน; HR 0.67; 90% CI 0.58-0.77; p -value < 0.001 และขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน; HR 0.62; 90% CI 0.54-0.72; p -value < 0.001) สำหรับอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจนต้องหยุดยา (ระดับโพแทสเซียม ≥ 5.6 มิลลิโควาเลนต์/ลิตร) ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับ finerenone ขนาด 10 มิลลิกรัม แต่พบอุบัติการณ์ดังกล่าวในขนาดยา 7.5 มิลลิกรัม (พบ 2.1%), 15 มิลลิกรัม (พบ 3.2%) และ 20 มิลลิกรัม (พบ 1.7%) อุบัติการณ์โดยรวมของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone ตั้งแต่ 7.5 ถึง 20 มิลลิกรัม พบว่าเฉลี่ยที่ 1.8% นอกจากนี้ ไม่พบความแตกต่างของการลดลงของ eGFR $\geq 30\%$ รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone เปรียบเทียบกับยาหลอก

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า finerenone สามารถชะลอการดำเนินไปของภาวะไตบกพร่องในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความผิดปกติของไตได้

สำหรับการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของ finerenone ต่อหัวใจ คือ ARTS-HF²⁶ เป็นการศึกษา multicenter, randomized, double-blind, active-comparator-controlled, parallel-group เพื่อดูประสิทธิภาพของการให้ finerenone ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้ม-

ตารางที่ 3 ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา finerenone

การศึกษา	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	กลุ่มเปรียบเทียบ	การวัดผล	ผลลัพธ์การศึกษา
ARTS-DN ²⁵	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ (UACR ≥ 30 มก./ก.) และ eGFR > 30 มล./น./ที่/1.73 ตร.ม. (N=821 ราย)	แบ่งเป็น 8 กลุ่ม (finerenone vs ยาลหลอก) - Finerenone 1.25, 2.5, 5, 7.5, 10, 15 และ 20 มก./วัน - ยาลหลอก	วัด UACR ในวันที่ 90 ของการรักษา เปรียบเทียบกับ baseline	- การลดลงของ UACR ในวันที่ 90 ในกลุ่มที่ได้ finerenone 7.5 มก./วัน; HR 0.79; 90% CI 0.68-0.91; p-value = 0.004, 10 มก./วัน; HR 0.76; 90% CI 0.65-0.88; p-value = 0.001, 15 มก./วัน; HR 0.67; 90% CI 0.58-0.77; p-value <0.001 และ 20 มก./วัน; HR 0.62; 90% CI 0.54-0.72; p-value <0.001 - อุบัติการณ์การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง; กลุ่มที่ได้ finerenone; 7.5 มก./วัน = 2.1%, 15 มก./วัน = 3.2% และ 20 มก./วัน = 1.7% - สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี NT-proBNP ลดลง >30%; -Eplerenone 37.2%, finerenone 2.5 มก./วัน = 30.9%, 5 มก./วัน = 32.5%, 7.5 มก./วัน = 37.3%, 10 มก./วัน = 38.8% และ 15 มก./วัน = 34.2% (p-value=0.42-0.88) - มีการวัดอุบัติการณ์ของ composite clinical events ได้แก่ อัตราตาย และการดำเนินไปของโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่า กลุ่มที่ได้ finerenone 10→20 มก./วัน ลดการเกิด composite events ได้ 44% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ eplerenone (HR 0.56; 95% CI 0.35-0.90; p-value = 0.02)
ARTS-HF ²⁶	ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง <40% ที่มีประวัติเข้าอนโรคพยาบาลหรือได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะชนิดอื่นมาก่อน (chronic worsening HFREF) โดยผู้ป่วยต้องมโรคเบาหวาน และ/หรือโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย (N=1,066 ราย)	แบ่งเป็น 6 กลุ่ม (finerenone vs eplerenone) - Finerenone 2.5→5, 5→10, 7.5→15, 10→20 และ 15→20 มก./วัน (เพิ่มขนาดยาในวันที่ 30 ของการรักษา) - Eplerenone 25 มก. วันเว้นวัน และเพิ่มขนาดยาเป็น 25 มก./วัน ในวันที่ 30 ของการรักษา และเพิ่มต่อเป็น 50 มก./วัน ในวันที่ 60 ของการรักษา เป็นเวลา 90 วัน	สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี NT-proBNP ลดลง >30% ในวันที่ 90 ของการรักษา เปรียบเทียบกับ baseline	- เวลาในการติดตามเฉลี่ย 2.6 ปี - Finerenone สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของการตายที่มีสาเหตุจากไต การลดลงของ eGFR หรือการเกิดภาวะไตวาย (HR 0.82; 95% CI 0.73-0.93; p-value = 0.001) - Finerenone สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.86; 95% CI 0.75-0.99; p-value = 0.03)
FIDELIO-DKD ²⁴	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังรุนแรง (advanced CKD) ร่วมด้วย (N=5,734 ราย)	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม (finerenone vs ยาลหลอก) - Finerenone 10→20 มก./วัน (เพิ่มขนาดยาในวันที่ 30 ของการรักษา) - ยาลหลอก	ผลการศึกษาลึก: composite events ของอัตราตายที่มีสาเหตุจากไต ค่า eGFR ลดลงจาก baseline ≥ 40% หรือการเกิดภาวะไตวาย	- เวลาในการติดตามเฉลี่ย 3.4 ปี - Finerenone สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.87; 95% CI 0.76-0.98; p-value = 0.03) - ไม่พบความแตกต่างระหว่าง finerenone และยาลหลอก ในการลดความเสี่ยงของการตายที่มีสาเหตุจากไต การลดลงของ eGFR หรือการเกิดภาวะไตวาย (HR 0.87; 95% CI 0.76-1.01)
FIGARO-DKD ²⁷	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับโรคไตเรื้อรัง (CKD stage 2-4) ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะปานกลาง หรือ CKD stage 1-2 ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะรุนแรง (N=7,437 ราย)	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม (finerenone vs ยาลหลอก) - Finerenone 10→20 มก./วัน (เพิ่มขนาดยาในวันที่ 30 ของการรักษา) - ยาลหลอก	ผลการศึกษาลึก: composite events ของอัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด	- เวลาในการติดตามเฉลี่ย 3.4 ปี - Finerenone สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.87; 95% CI 0.76-0.98; p-value = 0.03) - ไม่พบความแตกต่างระหว่าง finerenone และยาลหลอก ในการลดความเสี่ยงของการตายที่มีสาเหตุจากไต การลดลงของ eGFR หรือการเกิดภาวะไตวาย (HR 0.87; 95% CI 0.76-1.01)

ก.= กรัม, ตร.ม. = ตารางเมตร, มก. = มิลลิกรัม, มล. = มิลลิลิตร, CKD = chronic kidney disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, HFREF = heart failure with reduced ejection fraction, NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, UACR = urinary albumin-creatinine ratio

เหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง <40% (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) ที่มีประวัติเคยเข้าอนโรพยาบาล หรือได้รับยาขับปัสสาวะชนิดฉีดมาก่อน โดยผู้ป่วยดังกล่าวต้องมีโรคเบาหวาน และ/หรือโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย (เป็นผู้ป่วยเบาหวานที่มี eGFR >30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร หรือผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานที่มี eGFR 30-60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ผู้ป่วยดังกล่าวได้รับยาตามมาตรฐานการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวก่อนหน้าแล้ว ในกรณีที่ได้รับ spironolactone, eplerenone, renin inhibitors หรือ potassium-sparing diuretic มาก่อน จะต้องหยุดยาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนเริ่มการศึกษา และหยุดต่อจนจบการศึกษา โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 6 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ finerenone ที่ขนาดเริ่มต้น 2.5, 5, 7.5, 10 และ 15 มิลลิกรัม/วัน ปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 5, 10, 15, 20 และ 20 มิลลิกรัม/วัน ตามลำดับ ในวันที่ 30 ของการรักษา และกลุ่มที่ได้ eplerenone ขนาดเริ่มต้น 25 มิลลิกรัม วันเว้นวัน และปรับเพิ่มเป็นขนาด 25 และ 50 มิลลิกรัม/วัน ในวันที่ 30 และ 60 ของการรักษาตามลำดับ ระยะเวลาให้ยารวม 90 วัน โดยติดตามวัด primary outcome จากจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) ที่ 90 วัน ลดลงจาก baseline > 30% รวมถึงมีการวัดผลทางคลินิกจาก composite events ได้แก่ อัตราตายจากทุกสาเหตุ การเข้าอนโรพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือการเข้ารับการรักษาจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ภายใน 90 วัน

ผลการศึกษาพบว่า สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ NT-proBNP ลดลงจาก baseline > 30% พบว่าไม่แตกต่างกัน (กลุ่มที่ได้ eplerenone พบ 37.2% และกลุ่มที่ได้รับ finerenone เริ่มต้นขนาด 2.5, 5, 7.5, 10 และ 15 มิลลิกรัม/วัน พบ 30.9%, 32.5%, 37.3%, 38.8% และ 34.2% ตามลำดับ; p -value = 0.42-0.88) สำหรับผล composite clinical events พบว่า หากตัดข้อมูลของกลุ่มที่ได้ finerenone ขนาดเริ่มต้น 2.5 มิลลิกรัม/วัน ออก (พบ composite events มากที่สุด) จะพบว่า

ผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone (ตั้งแต่ขนาดเริ่มต้น 5, 7.5, 10 และ 15 มิลลิกรัม/วัน) พบการเกิด composite events น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ eplerenone โดยกลุ่มที่เริ่ม finerenone 10 มิลลิกรัม/วัน (เพิ่มขนาดจนได้เป้าหมาย คือ 20 มิลลิกรัม/วัน) สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด composite events จากอัตราตายและการดำเนินไปของโรคหลอดเลือดและหัวใจได้มากที่สุด เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ eplerenone (ลด 44%; HR 0.56; 95% CI 0.35-0.90; p -value = 0.02)

การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ finerenone ในผู้ป่วย HFrEF โดยยาสามารถลด NT-proBNP ซึ่งถือเป็น surrogate marker ที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวได้ อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการศึกษาผลทางคลินิกเพื่อรองรับประโยชน์ของยา จึงนำมาสู่การศึกษา Phase 3

การศึกษา Phase 3 ของ finerenone ถึงประโยชน์ต่อไตและหัวใจ

การศึกษาที่เป็น land mark ของ finerenone ถึงประโยชน์ของยาในการชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง คือ FIDELIO-DKD²⁴ เป็นการศึกษา multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled เพื่อดูประสิทธิภาพของการให้ finerenone ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับมีโรคไตเรื้อรังรุนแรง โดยมี UACR 30 ถึง <300 มิลลิกรัม/กรัม และมี eGFR 25 ถึง <60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และมีประวัติภาวะเบาหวานขึ้นจอตา หรือเป็นผู้ป่วยที่มี UACR 300-5,000 มิลลิกรัม/กรัม และมี eGFR 25 ถึง <75 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ก่อนเริ่มให้ finerenone จะมีช่วงก่อนการได้รับยาจริง (run-in period) โดยเป็นช่วงปรับ ACE-I หรือ ARB จนได้ขนาดยาสูงสุดที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ก่อน หลัง run-in period ผู้ป่วยที่มี eGFR 25 ถึง <60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร จะเริ่ม finerenone ที่ขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน ส่วนผู้ป่วยที่มี eGFR ≥60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร จะได้ขนาดยาเริ่มต้น 20 มิลลิกรัม/วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก หลังจากเริ่มยา 1 เดือน หาก eGFR คงที่และมี

ระดับโพแทสเซียม ≤ 4.8 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร จะปรับเพิ่มขนาดยาจาก 10 เป็น 20 มิลลิกรัม/วัน ในวันที่ 30 ของการให้ยา และติดตามผู้ป่วยเดือนที่ 1, เดือนที่ 4 และทุก 4 เดือนจนจบการศึกษา หากมีระดับโพแทสเซียม > 5.5 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร ให้หยุด finerenone และเริ่มยาใหม่เมื่อระดับโพแทสเซียม < 5 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร การศึกษานี้ติดตามวัด primary outcome จาก composite events ของอัตราการตายที่มีสาเหตุจากไต ค่า eGFR ลดลงจาก baseline $\geq 40\%$ หรือการเกิดภาวะไตวาย คำจำกัดความของภาวะไตวายในการศึกษานี้หมายถึง ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือ eGFR < 15 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร หรือต้องได้รับการฟอกเลือดระยะยาว/ปลูกถ่ายไต การศึกษานี้มีการวัดผลการศึกษารอง (secondary outcome) จาก composite events ของอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หรือการเข้านอนโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้ยังมีการวัดการลดลงของ UACR เทียบจาก baseline ที่เดือนที่ 4 ร่วมด้วย

การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยเฉลี่ยนาน 2.6 ปี ผลพบว่า finerenone ช่วยลด composite events ของอัตราการตายที่เกี่ยวข้องกับไต การลดลงของ eGFR หรือการเกิดภาวะไตวายลง 18% (finerenone 17.8% vs placebo 21.1%; HR 0.82; 95% CI 0.73-0.93; p -value = 0.001) โดยมีแนวโน้มมาจากการช่วยไม่ให้ eGFR ลดลงจาก baseline $\geq 40\%$ นอกจากนี้ยังพบว่ายาสามารถลด composite events ของอัตราการตายและการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจลงได้ 14% (finerenone 13% vs placebo 14.8%; HR 0.86; 95% CI 0.75-0.99; p -value = 0.03)

ข้อมูลจากการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่า finerenone ช่วยลด UACR ลงมากกว่า 30% ที่ 4 เดือน โดยตัวยาไม่มีผลต่อความดันโลหิต หรือระดับน้ำตาลในเลือด อาการไม่พึงประสงค์ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งสามารถพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในระหว่างการให้ยา อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจะต้อง

หยุดยาพบได้น้อย (2.3%)

จากข้อมูลการศึกษานี้ทำให้ finerenone ได้รับการขึ้นทะเบียนยาจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2564²²

ส่วนการศึกษาที่เป็น land mark ของ finerenone ถึงประโยชน์ต่อหัวใจ คือ การศึกษา FIGARO-DKD²⁷ ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิก multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ในการดูประสิทธิภาพของ finerenone ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับมีโรคไตเรื้อรัง โดยมี UACR 30 ถึง < 300 มิลลิกรัม/กรัม และมี eGFR 25 ถึง 90 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร (เช่น โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 2-4) หรือมี UACR 300-5,000 มิลลิกรัม/กรัม และมี eGFR ≥ 60 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร (เช่น โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 1-2) (การศึกษานี้จะรวมผู้ป่วยที่มีการทำงานไตบกพร่องน้อยกว่า FIDELIO-DKD ร่วมด้วย) ในการศึกษานี้จะคัดผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงที่ New York Association class II-IV ออก เพื่อป้องกันการได้รับ MR antagonists มาก่อนซึ่งอาจมีผลต่อผลลัพธ์ในการศึกษานี้ ก่อนเริ่มการทดลองจะมีการ run-in ด้วยการให้ยากลุ่ม RAS blocker จนได้ขนาดยาสูงสุดที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ หลัง run-in period ผู้ป่วยที่มี eGFR 25 ถึง < 60 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร จะเริ่ม finerenone ที่ขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน ส่วนผู้ป่วยที่มี eGFR ≥ 60 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร จะได้ขนาดยาเริ่มต้น 20 มิลลิกรัม/วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก หลังจากเริ่มยา 1 เดือน หาก eGFR คงที่และมีระดับโพแทสเซียม ≤ 4.8 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร จะปรับเพิ่มขนาดยาจาก 10 เป็น 20 มิลลิกรัม/วัน ติดตามผู้ป่วยเดือนที่ 1 เดือนที่ 4 และทุก 4 เดือนจนจบการศึกษา การศึกษานี้ติดตามวัด primary outcome จาก composite events ของอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หรือการเข้านอนโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว และวัด secondary outcome จาก composite

events ของอัตราตายที่มีสาเหตุจากไต ค่า eGFR ลดลงจาก baseline $\geq 40\%$ เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ หรือการเกิดภาวะไตวาย โดยคำจำกัดความของภาวะไตวายในการศึกษานี้ หมายถึง ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือ eGFR < 15 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ หรือต้องได้รับการฟอกเลือดระยะยาว/ปลูกถ่ายไต

การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยเฉลี่ยนาน 3.4 ปี ผลพบว่า finerenone ช่วยลด composite events ของอัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ และภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดหัวใจลง 13% (finerenone 12.4% vs placebo 14.2%; HR 0.87; 95% CI 0.76-0.98; p -value = 0.03) โดยผลมาจากการลดอัตรานอนโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HR 0.71; 95% CI 0.56-0.90) สำหรับผล secondary outcome พบว่า ยามีแนวโน้มลด composite events จากอัตราตายที่มีสาเหตุจากไต การลดลงของ eGFR หรือการเกิดภาวะไตวาย (finerenone 9.5% vs placebo 10.8%; HR 0.87; 95% CI 0.76-1.01)

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า finerenone ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยเบาหวานร่วมกับมีโรคไตเรื้อรัง ระยะ 1-2 ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะรุนแรง และผู้ป่วยเบาหวานร่วมกับมีโรคไตเรื้อรัง ระยะ 3-4 ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะปานกลาง

กล่าวโดยสรุป FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD เป็นการศึกษาขนาดใหญ่ถึงประโยชน์ระยะยาวของการให้ finerenone ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตเรื้อรัง โดย FIDELIO-DKD เป็นการศึกษาที่วัด primary outcome ต่อโรคไต และ secondary outcome ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ในขณะที่ FIGARO-DKD เป็นการศึกษาที่วัด primary outcome ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด และ secondary outcome ต่อโรคไต ซึ่งจากข้อมูลทั้ง 2 การศึกษาสนับสนุนถึงประโยชน์ของ finerenone ทั้งไตและหัวใจ การศึกษา FIDELITY²⁸ เป็น pooled-analysis จาก FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD ถึงประโยชน์ของตัวยา จากผู้ป่วย 13,026 ราย ค่าเฉลี่ยติดตาม 3 ปี

พบว่าการได้ finerenone จะช่วยลดผลรวมของอัตราตายและการดำเนินไปของโรคไตลงได้ 23% (finerenone 5.5% vs placebo 7.1%; HR 0.77; 95% CI 0.67-0.88; p -value = 0.0002) และลดอัตราตายและการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือดลง 14% (finerenone 12.7% vs placebo 14.4%; HR 0.86; 95% CI 0.78-0.95; p -value = 0.0018) โดยได้รับประโยชน์จากยาในทุกช่วงความรุนแรงของภาวะไตบกพร่อง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จาก finerenone พบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง จึงจำเป็นต้องมีการตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดอย่างสม่ำเสมอในช่วงการรักษา

ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่แนะนำ

Finerenone ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้สำหรับลดความเสี่ยงของการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง การเกิดไตวาย การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย รูปแบบยารับประทานเป็นเม็ด film-coated โดยขนาดเริ่มต้น คือ 10-20 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ และมีขนาดยาเป้าหมายในการรักษา คือ 20 มิลลิกรัม/วัน โดยควรมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง หรือได้รับยาร่วมที่อาจมีปฏิกิริยาระหว่างตัวยาได้¹⁹

บทสรุป

Finerenone เป็นยารับประทานกลุ่ม nonsteroidal, selective MR antagonist ที่มีคุณสมบัติแตกต่างจาก spironolactone และ eplerenone ซึ่งเป็น steroidal MR antagonist จากคุณสมบัติทางยาที่แตกต่างกันนี้ทำให้ finerenone ไม่มีผลต่อความดันโลหิต และไม่ทำให้เกิดภาวะแ่ด้นมโต จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกทำให้ finerenone ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้เพื่อลด

ความเสี่ยงของการดำเนินไปของโรคไตและลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย โดยขนาดยาที่แนะนำ คือ 10-20 มิลลิกรัม/วัน และปรับขนาดยาจนได้เป้าหมายในการรักษา คือ 20 มิลลิกรัม/วัน หรือจนถึงขนาดยาที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ โดยเป็นการให้ finerenone เพิ่ม

เติมในผู้ป่วยที่ได้รับยา ACE-I/ARB อยู่แล้ว สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เป็นต้น ดังนั้นต้องมีการตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมรวมถึงค่าการทำงานของไตในระหว่างการใช้ยา รวมถึงสังเกตและติดตามอาการข้างเคียงในระยะยาวของยาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):2032-45.
2. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382(9889):339-52.
3. Pafundi PC, Garofalo C, Galiero R, Borrelli S, Caturano A, Rinaldi L, et al. Role of albuminuria in detecting cardio-renal risk and outcome in diabetic subjects. Diagnostics (Basel, Switzerland). 2021;11(2):290.
4. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int. 2020;98(4s):s1-s115.
5. American Diabetes Association. 11 microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):s135-s51.
6. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2020;63(2):221-8.
7. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. Kidney Int. 2019;96(2):302-19.
8. Buonafina M, Bonnard B, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease. Am J Hypertens. 2018;31(11):1165-74.
9. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. Compr Physiol. 2014;4(3):965-94.
10. Queisser N, Schupp N. Aldosterone, oxidative stress, and NF- κ B activation in hypertension-related cardiovascular and renal diseases. Free Radic Biol Med. 2012;53(2):314-27.
11. Yoshikawa T, Naito Y. What is oxidative stress? JMAJ. 2002;45(7):271-6.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999;341(10):709-17.
13. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2010;364(1):11-21.
14. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2006;70(12):2116-23.
15. Currie G, Taylor AH, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2016;17(1):127.
16. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strip-

- poli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):Cd007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub3.
17. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014;34(3):333-9.
 18. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghiade M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: A randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2453-63.
 19. U.S. Food and Drug Administration. KERENDIA [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215341s000lbl.pdf
 20. Bärfacker L, Kuhl A, Hillisch A, Grosser R, Figueroa-Pérez S, Heckroth H, 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.
 21. Fagart J, Hillisch A, Huyet J, Bärfacker L, Fay M, Pleiss U, et al. A new mode of mineralocorticoid receptor antagonism by a potent and selective nonsteroidal molecule. *J Biol Chem*. 2010;285(39):29932-40.
 22. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves drug to reduce risk of serious kidney and heart complications in adults with chronic kidney disease associated with type 2 diabetes [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 15]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-ap-proves-drug-reduce-risk-serious-kidney-and-heart-complications-adults-chronic-kidney-disease>
 23. Heinig R, Gerisch M, Engelen A, Nagelschmitz J, Loewen S. 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.
 24. 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;383(23):2219-29.
 25. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(9):884-94.
 26. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghiade M, Køber L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2105-14.
 27. 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;385(24):2252-63.
 28. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, 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(6):474-84.