

# 礦物皮質素受體拮抗劑與慢性腎臟病

劉志翰 王一 李隆志 陳德全 邱鼎育 李文欽 李建德

高雄長庚紀念醫院 內科部腎臟科  
長庚大學醫學院

## 摘 要

礦物皮質素受體分布於許多器官如心臟或腎臟，並藉由礦物質類固醇活化，主要生理功能可分為調控腎小管及透過其他非腎小管的組織造成影響。腎小管主要作用是維持電解質平衡及調控血壓。另一方面，礦物皮質素受體過度活化會導致發炎反應、氧化壓力增加及促進纖維化接續引起心血管系統及腎臟的損傷包含心肌肥大、心室重塑、心肌缺血、腎絲球增大及腎絲球硬化等。礦物皮質素受體拮抗劑(MRA)可以防止及減緩心臟腎臟的發炎反應及氧化壓力進而改善纖維化與硬化。現今MRA已用在接受標準治療下有症狀慢性心衰竭患者來改善長期預後。使用傳統型的MRA雖有降低蛋白尿的效果但因會增加高血鉀的機率，因此臨床上並不是治療慢性腎臟病患者的第一線用藥。近年來MRA的發展包括有第二代固醇類及新型非固醇類MRA上市，在降低蛋白尿都有不錯的效果，而更重要的是傳統的副作用如高血鉀、男性女乳症等內分泌異常都減少許多，最新臨床研究發現finerenone加在已使用醛固酮系統阻斷劑(RAS blockade)的糖尿病患者，具有延緩腎功能惡化及減少心血管死亡率的好處，且高血鉀機率與對照組相當。藉由阻斷礦物皮質素受體過度活化造成的心血管及腎臟疾病，這類新型MRA具有更廣泛臨床運用性及較少高血鉀及其他副作用的優勢。

關鍵詞：慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)  
礦物皮質素受體拮抗劑 (Mineralocorticoid receptor antagonists)  
蛋白尿 (Proteinuria)  
高血鉀 (Hyperkalemia)

## 引 言

礦物皮質素受體 (mineralocorticoid receptor, MR) 是一種細胞核內接受器，分布於許多器官如心臟與腎臟，主要的生理功能是調控體液電解質及血壓的穩定。然而目前已知礦物皮質素受體過度活化會導致氧化壓力增加與發炎進而造成心血管系統與腎臟的損傷，本論文著重在

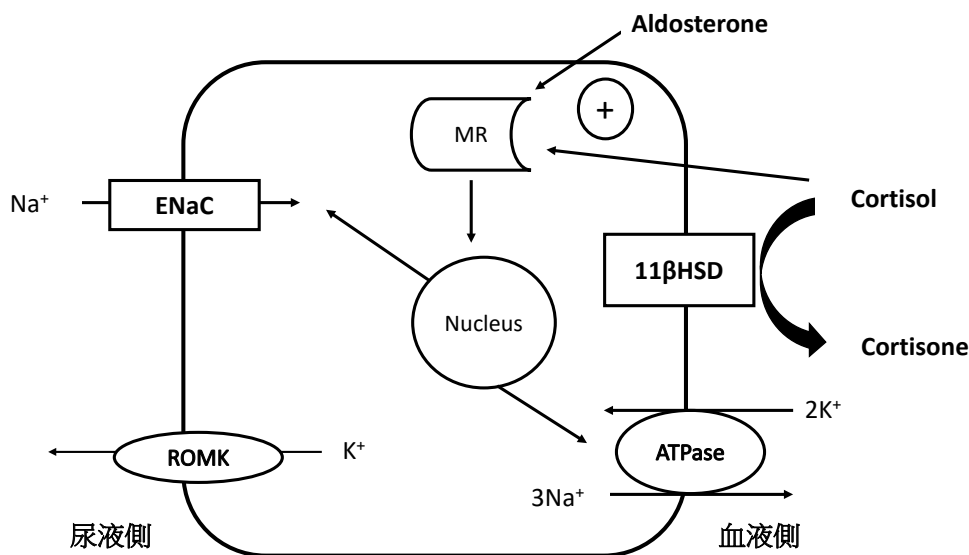
礦物皮質素受體拮抗劑於慢性腎臟病的應用，將回顧醛固酮 (aldosterone) 以及礦物皮質素受體過度活化如何影響器官及造成傷害。臨床上使用礦物皮質素受體拮抗劑 (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA) 可用來治療心臟衰竭的病人，美國心臟科醫學會建議 MRA 主要使用在有症狀的慢性心衰竭病人身上 (Heart failure with reduced ejection fraction)，當已經開立 beta-

blockers、angiotensin receptor-neprilysin inhibitor、angiotensin receptor blocker 或 angiotensin converting enzyme inhibitor 並且沒有相關使用禁忌症時可以併用 MRA，並建議應定期追蹤腎臟功能及鉀離子濃度<sup>1</sup>，在 KDIGO (2021) 的治療指引中 MRA 可以治療頑固型高血壓但建議病人未發生過高血鉀事件且 (Glomerular filtration rate, GFR) 要大於 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，但在慢性腎臟病治療上雖在小型的研究中看到降低蛋白尿的效果但卻會增加高血鉀的機率且缺少長期的研究資料<sup>2</sup>，因此這藥物在學理上可以延緩腎臟功能衰退，但受限於傳統型藥物的副作用，因此並未被廣泛使用；近年來隨著藥物的進展研發出第二代的 steroid MRA 以及最新的 non-steroid MRA，都可以同時保護心臟及腎臟，有較少的副作用，在本文中裡面將回顧整理新型 MRA 的特性以及最新的臨床證據。

#### 一、礦物皮質素受體藉由調控腎小管造成的影響 (Tubular effects of MR)

醛固酮 (aldosterone) 由腎上腺皮質的球狀帶所分泌，具有礦物質類固醇的活性，其主要

功能為調控鈉與鉀電解質的平衡以及血壓控制，藉由結合到連接小管 (connecting tubule) 及皮層連接管 (cortical collecting duct) 的醛固酮接受器 (MR) 進行一連串的基因轉譯與信息傳遞的過程執行其生理功能。在傳統路徑中一旦醛固酮結合到 MR 會形成一個複合體移行到細胞核進行之後的基因轉錄，大約 1 小時之後就會開始作用持續數小時到數天不等，如圖一所示<sup>3</sup>，主要是作用於腎小管尿液側上的 Epithelial sodium channel (ENaC) 以及血液側的鈉鉀 ATP 幫浦 (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase)，Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase 活化後產生濃度梯度接著 ENaC 通道打開讓鈉離子進入細胞，管腔內形成負電荷使得氯離子再吸收以增加鉀離子的排出，促進水分的重吸收使血壓得以上升，臨床上使用的保鉀型利尿劑主要是抑制 ENaC 功能間接讓鉀離子排出減少而非直接影響尿液側的鉀離子通道<sup>4</sup>。MR 不只表現於腎臟也表現在許多心臟細胞：如心肌細胞 (cardiomyocytes)、冠狀動脈內皮細胞 (coronary endothelial)、血管平滑肌 (vascular smooth muscle cells)、纖維母細胞 (fibroblasts) 以及發炎細胞 (inflammatory cells)<sup>5</sup>。醛固酮以及



圖一：MR 於腎小管之調控機制 (修改自參考文獻 3)。

ENaC: epithelial sodium channel; ROMK: renal outer medullary potassium channel; 11βHSD: 11β-hydroxysteroid dehydrogenase; MR: mineralocorticoid receptor.

在傳統路徑中一旦醛固酮結合到 MR 會形成一個複合體移行到細胞核進行之後的基因轉錄，大約 1 小時之後就會開始作用持續數小時到數天不等，主要是作用於腎小管尿液側上的 epithelial sodium channel (ENaC) 以及血液側的鈉鉀 ATP 幫浦 (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase)。

糖皮質激素皮質醇 (glucocorticoid) 結合到 MR 具有相似的親和力。但血中的糖皮質激素皮質醇濃度是醛固酮的 100 倍到 1000 倍，體內會藉由活化 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11-BHSD2) 使得糖皮質激素皮質醇 (cortisol) 轉變為較無 MR 親和力的可體松 (cortisone)。腎臟及心臟組織都具有 11-BHSD2，但在不同細胞具有不一樣的表達程度如心臟細胞就比較低，在缺乏 11-BHSD2 的細胞則皮質醇是活化 MR 的主要物質而不是醛固酮<sup>6</sup>。這能說明一些長期使用醛固酮系統阻斷劑的患者不能完全抑制醛固酮血中濃度導致醛固酮跳脫機制 (aldosterone breakthrough) 使得 MR 過度活化<sup>7</sup>。

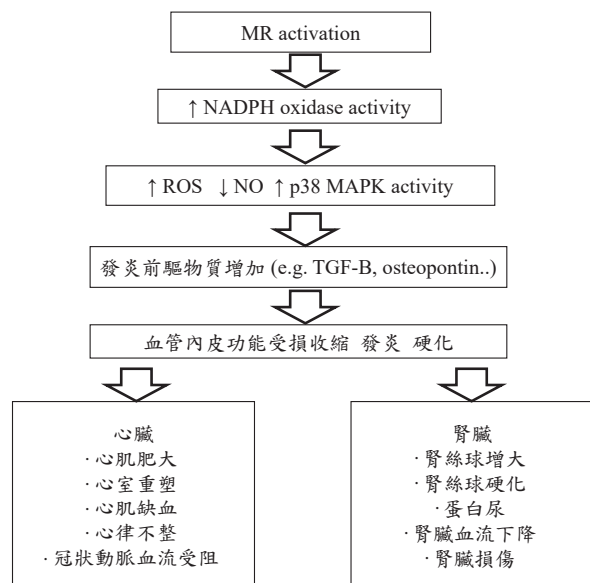
## 二、礦物皮質素受體調控非腎小管造成的影響 (Non-tubular effects of MR)

MRA 目前已被證實可以防止及減緩心臟腎臟的發炎反應及氧化壓力進而改善纖維化與硬化。醛固酮對心臟直接的影響包括心肌肥大、心室重塑、心律不整、心肌缺血、降低冠狀動脈血流；對腎臟的影響包含腎絲球增大、腎絲球硬化、蛋白尿及降低腎臟血流<sup>8</sup>。在老鼠實驗 MR 活化會造成慢性壓力過度負荷 (overload) 甚至心肌梗塞，如把 MR gene 剔除，則左心室的擴張，心肌肥大以及心臟衰竭均會獲得改善<sup>9,10</sup>。在慢性腎臟病的病人中，重度蛋白尿的病人其 MR expression 是無蛋白尿或是中度蛋白尿病人的五倍之多<sup>11</sup>。許多研究都證實氧化壓力增加、發炎反應及纖維化是醛固酮對心臟與腎臟造成傷害的主要原因而非血壓調控造成的全身性影響。在老鼠實驗給予鹽分及醛固酮會發現發炎前驅物質的增加如 tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  及 transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ )<sup>12</sup>。嚴重蛋白尿病人其腎臟組織也發現發炎反應物質明顯增加如 macrophage chemoattractant protein-1, TGF- $\beta$ , interleukin-6。而 glucocorticoid-induced protein kinase-1 的活化會比輕微或中度蛋白尿病人來的更多<sup>11</sup>。在老鼠實驗中觀察到，當醛固酮增加及出現蛋白尿的情況下引發腎絲球硬化的蛋白質也會增加如 osteopontin, fibrinogen, collagen type 1,

plasminogen activator inhibitor-1 及 connective tissue growth factor<sup>13</sup>。此外氧化壓力的增加也是造成發炎的原因之一，在動物實驗已證實醛固酮藉由活化 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase Activity (NADPH oxidase activity) 使得心臟或腎臟氧化物增加<sup>14</sup>。MR 的活化也造成細胞凋亡及血管收縮進而影響心臟與腎臟<sup>15</sup>。MRA 對各種急慢性腎損傷疾病及改善則有不同機轉，如急性腎損傷，MR 傳遞的發炎前驅物質訊號最為關鍵，阻斷 MR 會促進巨噬細胞轉換為抗發炎的 M2 巨噬細胞可改善腎損傷；腎絲球腎炎惡化與足細胞健康度有著密切關係，足細胞上的 MR 的活化是由醛固酮來獨力完成，MRA 可以使得治療受損的足細胞，但是單獨治療足細胞不足以使得腎功能惡化逆轉，在抗基底膜腎絲球腎炎的動物模型中將足細胞特定 MR 基因給去除掉並無法使得腎功能獲得改善，從而認為發炎細胞的表現才是腎絲球腎炎進展的關鍵；在高血壓與腎損傷的關聯中，MRA 對腎臟的保護並不是因為對血壓影響而得到保護，以自發性高血壓且 NOS 被抑制的動物模型中所見之發炎細胞增加，可藉由給予 MRA 來獲得改善；關於糖尿病腎病變，糖尿病老鼠實驗中給予 MRA 可以減緩腎絲球硬化、巨噬細胞浸潤、monocyte chemoattractant protein 1 以及 TGF- $\beta$ 1 路徑的活化，在高油脂食物造成的肥胖老鼠可以看到腎絲球擴大、間質增生、足細胞的受損也可藉由給予 MRA 來改善；calcineurin-inhibitor 毒性造成的腎損傷目前認為的主要機轉為促進血管平滑肌的 MR 過度活化造成血管收縮導致腎臟灌流不足，另外在慢性 calcineurin-inhibitor 毒性造成的腎小管間質的纖維化，使用 MRA 可以調節 prorenin 來活化 endothelin-A 及 endothelin-B 的接受器使得血管擴張增加腎臟血流並擴張間質的體液含量進而改善 calcineurin-inhibitor 毒性造成的腎臟損傷<sup>16</sup>。MR 過度活化造成的影響及其生理病理反應整理如圖二所示。

## 三、礦物皮質素受體拮抗劑的發展與分類

早在 1938 年第一個 MR agonist 物質 deoxy-



圖二：MR 過度活化造成心臟及腎臟的影響。

corticosterone acetate (DOCA) 被純化出來，在同一年 progesterone 也被用來發展作為腎上腺的補充物質，在實驗動物身上有利尿的效果<sup>17</sup>。1955 年 Landau 發現 progesterone 使用在男性病人有利尿的效果，之後便發表將 progesterone 當成是醛固酮的內源性抑制劑<sup>18</sup>。1957 年第一個 steroid MRA: spironolactone 被研發出來，美國 FDA 於 1960 年認可 spironolactone 使用在水腫、高血壓以及原發性醛固酮增多症的病人<sup>19</sup>。但此類第一代的藥物有兩個主要問題：這類的藥物也會結合到 androgen receptor 造成男性女乳症及性功能障礙，女性則會影響月經生理期的規律；另一個問題是致命性的高血鉀特別是腎功能不佳以及同時使用 RAS blocker 的狀況下。第二代 steroid MRA eplerenone 於 1987 年研發出來，藉由結構改變增加 MR 的結合選擇性，效力降低大約是 spironolactone 的 40 分之一，在較不影響血壓的情況下又能保有 MRA 的臨床效用<sup>20</sup>。在 EPHEUS (Eplerenone Post- Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) 的臨床試驗中已使用標準治療的病人 (包含 ACEIs/ARBs, beta-blockers, diuretics 及 aspirin)，追蹤 16 個月發現使用 eplerenone 病人死亡率住院率明顯比安慰組低 (52.1%:55.2%) 但嚴重的高血鉀則是比對照組多 (3.4%:2.0%)。

根據此結果美國心臟學會將 eplerenone 列為心肌梗塞後心臟衰竭的標準治療藥物。依據 RALES(Randomized Aldactone Evaluation Study) 及 EPHEUS trials 的結果傳統的 steroid MRA 都有較高的高血鉀發生機率<sup>21,22</sup>，因此許多製藥公司開始研發新型的 non-steroid MRA 以減少高血鉀以及其他副作用並仍有器官保護的效果。目前已有多種 non-steroid MRA 發展出來，其中 finerenone 已有臨床研究證實在第二型糖尿病及慢性腎臟病的病人可以延緩腎功能惡化及降低心血管事件的發生，其他種類 non-steroid MRA 機轉不盡相同，臨床試驗仍在進行中。

#### 四、比較固醇類以及非固醇類礦物皮質素受體拮抗劑的差異性

相關整理如表一所示，主要差異性有以下五點：

##### (一)阻斷礦物皮質素受體的機轉

至少有 22 種的 MR cofactor 已被找出，這些 cofactor 會參與 MR 活化後的轉錄反應，而 finerenone 會與 MR 結合成一個巨型複合體，這個複合體會阻擋 MR 的活化過程<sup>23</sup>。

##### (二)組織分布

Spironolactone 及 eplerenone 在腎臟有比較高的累積濃度，而 finerenone 在心臟及腎臟的藥物累積濃度無明顯差異<sup>24</sup>。

##### (三)藥物動力學 Pharmacokinetics

Spirolactone 會產生活性代謝物且半衰期較長會累積在體內，有研究顯示慢性腎臟病的患者服用 spironolactone，在停藥 3 周之後有 38% 的病人在尿液仍發現活性代謝物質，且血壓下降的效果仍可維持 2 周，因此若發生高血鉀副作用則在停藥後仍不會立即改善；finerenone 很少經由腎臟代謝掉，具有較短的半衰期且沒有活性代謝物的產生<sup>25,26</sup>。

##### (四)對 MR cofactor 的影響

Finerenone 可以在不受到醛固酮的影響下

表一：固醇類及非固醇類 MRA 的主要差異 (修改自 45,46)

		選擇性	效力	組織分布	藥物動力學	抗發炎纖維化以及臨床效果
Steroid MRA	Spironolactone	+	++	腎臟 > 心臟	會產生活性代謝物，較長的半衰期	抗發炎硬化能力弱；血壓下降較明顯；降蛋白尿效果弱
	Eplerenone	++	+	腎臟 > 心臟	不會產生活性代謝物，半衰期約 4-6 小時	
Non-steroid MRA	Finerenone	+++	+++	腎臟 = 心臟	不會產生活性代謝物，較短的半衰期約 2 小時	強力抗發炎硬化；只有在高劑量才會血壓下降明顯；降蛋白尿效果佳 (UACR 下降 36.3%)
	Aparanone	+++	+	N/A	會產生活性代謝物；較長的半衰期大約 250-300 小時	降蛋白尿能力佳 (UACR 下降 40-50%)
	Esaxerenone	+++	+++	腎臟 = 心臟；中樞神經系統濃度較低	半衰期約 20-30 小時	降血壓藥物 (僅在日本)；降蛋白尿效果中等 (UACR 下降 30%)

N/A: Unavailable; UACR: Urine albumin-creatinine ratio.

減少 cofactor 的聚集阻止 MR 的活化<sup>27</sup>。此外 finerenone 可以阻斷 MR 基因突變 S810L，此種 MR 突變會被 progesterone 及 steroid MRA 活化，與妊娠高血壓有關<sup>28</sup>。

#### (五) 抗發炎及防止硬化的效果 Effect on inflammation and fibrosis

Finerenone 在與 eplerenone 同等利尿效果的劑量之下，有更好的抑制發炎與防止硬化的效果<sup>29</sup>。

#### 五、以 MRA 治療慢性腎臟病的大型研究

先前的研究主要著重在 MRA 對心臟衰竭病患的治療效果，較少針對慢性腎臟病族群作探討。以慢性腎臟病第二期及第三期的 112 位病人使用 ACEI 或 ARB 的患者，再加上使用 spironolactone 經過 40 周的追蹤可以減少左心室的體積及減少血管硬化<sup>30</sup>。一篇 Cochrane 的統合分析 1549 位慢性腎臟病合併蛋白尿病人，使用 steroid MRA 會有下降血壓及蛋白尿的效果，但對腎功能的影響則無明顯差異，而高血鉀的風險則達兩倍之多 (relative risk: 2.00)，使用 spironolactone 的患者男性乳癌的風險也上升 (RR: 5.14)<sup>31</sup>。在另一篇系統性回顧文獻，加上 MRA

則有減緩腎功能惡化的效果，(每年可達 2.38 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>)，且會增加血中鉀離子濃度 0.22 mEq/L 且提高高血鉀的風險 (RR:2.63)<sup>32</sup>。雖然 MRA 在重度慢性腎臟病屬於相對禁忌症，但針對末期腎病透析患者的研究使用 spironolactone 25mg/per day 發現心血管疾病導致的死亡、住院率以及總死亡率都有改善的效果，僅有 1.9% 的病人因為高血鉀的副作用停止使用<sup>33</sup>，在近期收錄 14 篇論文共 1309 位透析患者的統合分析中，發現使用 MRA 可以減少心血管死亡率 (RR:0.41)、總死亡率 (RR:0.44)、非致命的心血管事件 (RR:0.51)，且高血鉀的發生率並不高 (4.7%:1.0%;RR:1.12)<sup>34</sup>，因此使用在血液透析產生的副作用及危險性並未如預期高。MRA 與其他藥物造成高血鉀的風險，Cochrane 的統合分析提到針對慢性腎臟病族群藥物造成高血鉀的發生機率，使用第一代 MRA 的機率約為 5.5%、使用 ACEI/ARB 約為 3.7%、使用第二代 MRA 約為 4.7%，而使用 non-steroid MRA 約為 4.2%<sup>35</sup>；2012 年另一篇統合分析，單獨使用 direct renin inhibitor 的高血鉀機率約為 2.6%，但合併 ACEI/ARB 使用的發生率約為 4.6%<sup>36</sup>。在 ARTS study(The Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study)，針對 Heart failure

表二：礦物皮質素受體拮抗劑在慢性腎臟病臨床試驗 / 研究

試驗 (作者 / 年分)	研究族群	藥物	重要試驗結果	副作用
Edwards <sup>30</sup> / 2009	慢性腎臟病第 2、3 期	Spironolactone	降低左心室容積以及 血管硬化	
BARACK D <sup>47</sup> / 2014	慢性腎臟病第 3b 期	Spironolactone (每日 25 mg)	比較死亡率與心臟預 後，尚未有結果發表	
ARTS <sup>37</sup> /2014	輕度至中度慢性腎 臟病 (GFR 30~60 mL/ min/1.73 m <sup>2</sup> ) 合併心 臟衰竭	Finerenone (每日 2.5, 5 或 10 mg) 或 Spironolactone (每日 25 或 50 mg)		高血鉀機率 1. 所有劑量用法 finere- none 明顯小於 spirono- lactone 2. Finerenone 在高劑量時 (每日 10mg) 發生率比 對照組高；低劑量與對 照無差異
Bolignano <sup>31</sup> / 2014	慢性腎臟病合併蛋 白尿	Spironolactone Eplerenone	降低蛋白尿以及血壓	增加高血鉀機率 (RR: 2.00)；增加男性女乳症 機率 (RR: 5.14)
Matsumoto <sup>33</sup> / 2014	血液透析患者	Spironolactone	心血管相關死亡率及住 院率下降 (HR: 0.404)； 總死亡率下降 (HR: 0.355)	男性女乳症機率 10.2%； 嚴重高血鉀導致停藥比率 1.9%
ARTS-DN <sup>38</sup> / 2015	糖尿病併有慢性腎 臟病 (已經使用 ARB/ ACEI, UACR ≥ 30 mg/g 及 eGFR >30 ml/ min/1.73 m <sup>2</sup> )	Finerenone (每日 1.25 -25 mg)	每日使用 20mg, UACR 可以下降 38% 的	高血鉀導致停藥的機率： 每日 finerenone 7.5-20 mg 發生機率低 (1.7-3.2%)
Alexandrou <sup>32</sup> / 2019	慢性腎臟病	Spironolactone	減緩每年 eGFR 下降速 率 -2.38mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	鉀離子濃度平均上升 0.22 mEq/L；增加高血鉀機率 (RR=2.63)
FIDELIO-DKD <sup>40</sup> / 2020	1. GFR 25-60 mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> 合併 UACR 30-300 mg/g 2. GFR 75-25 mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> 合併 UACR 300-5000 mg/g	Finerenone (每日 10-20mg)	1. 延長首次發生腎衰竭 的時間，持續 GFR 下降 >40%，以及腎 臟相關死亡率 (HR: 0.82) 2. 延長發生心血管相關 死亡、非致命性心肌 梗塞或中風的時間 (HR: 0.86) 3. UACR 平均下降 36.3%	任何高血鉀相關事件在 finerenone 較明顯 (18.3%: 9.0%)
FIGARO-DKD <sup>44</sup> / 2021	1. GFR 25-90 mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> 合併 UACR 30-300 mg/g 2. GFR ≥60 mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> 合併 UACR 300-5000 mg/g	Finerenone (每日 10-20mg)	1. 降低發生心血管相關 死亡、非致命性心肌 梗塞或中風的時間及 心衰竭住院率 (HR: 0.87) 2. 降低進入末期腎病變 的機率 (HR: 0.64) 3. UACR 四個月下降 32%	1. 急性腎損傷的機率兩組 無差異 (2.5%: 2.7%)。 2. 較高的 高血鉀機率 (10.8% vs. 5.3%)。 3. 血壓影響較小 (平均血 壓差異 -2.71mmHg)。

with reduced ejection fraction (HFrEF) 及輕度到中度慢性腎臟病的病人安全性及耐受度進行試驗，收錄超過 2000 個病患比較 finerenone 與 spironolactone，結果發現 finerenone 組其鉀離子濃度低於 spironolactone 組，且 GFR 下降速度較慢，發生高血鉀及腎衰竭（定義：與基準的血中肌酸酐上升大於 0.3 或 eGFR 上升大於 25%）的機率也較低<sup>37</sup>。ARTS-DN 的研究中評估使用 finerenone 後 90 天對 urinary albumin creatinine ratio(UACR) 的影響，發現 UACR 下降可達 38%，而且副作用與對照組並無差異，而在事後分析顯示 UACR 的改善並非因血壓的因素來影響<sup>38</sup>。在最近的三期臨床試驗 FIDELIO-DKD (The Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease)，針對慢性腎臟病合併第二型糖尿病病人，在標準治療下再加上 finerenone，可以減低腎衰竭（從基準 GFR 持續性的下降至少 40% 且大於四周）、持續性的 GFR 下降及因腎臟病導致的死亡 (hazard ratio: 0.82)，且可以延長發生第一次心血管死亡、非致命性心肌梗塞及腦中風的時間 (HR:0.86)；使用 finerenone 有較高的機率因高血鉀而停藥 (2.3% versus 0.9%) 但並無致命性的高血鉀事件，此外 UACR 在使用 finerenone 12 個月後下降幅度可達 41.3%<sup>39,40</sup>，而 FIDELIO-DKD 的次分析研究也已陸續發表，針對血糖控制的影響，發現心臟及腎臟的預後並不會受到糖化血色素高低或是否有使用胰島素所影響，且 finerenone 的使用不會影響糖化血色素數值的高低，由此佐證臨床效益不單是藉由血糖良好控制而來<sup>41</sup>；此外針對慢性腎臟病族群的分析發現不管有無心臟衰竭病史都有良好的綜合心臟預後 (HR:0.73 vs. HR:0.90; interaction p:0.33)<sup>42</sup>；探討是否使用 sodium-glucose transport protein 2 inhibitor (SGLT-2i) 的影響，使用 finerenone 的患者不管有沒有使用 SGLT-2i 對 UACR 的改善都顯著而無明顯差異 (25% vs. 31% reduction; interaction p: 0.31)<sup>43</sup>，詳見表二。

## 六、結論

MR 過度活化會促進發炎反應、纖維化導致心血管系統與腎臟的慢性損傷，MRA 的發展不僅是單純透過血壓控制達到器官保護效果，更重要的是可以阻斷或減緩 MR 過度活化的影響。但過往因為其副作用甚至血壓過度下降導致腎功能更進一步惡化，而無法成為腎臟保護的用藥；但近年研發出之新型非固醇類 MRA 則比傳統 MRA 更具專一性，且對心血管系統與腎臟保護的作用可以一致，而過去較受注意的副作用如高血鉀、男性女乳症的機會在現有的文獻中很少發生，在 ARTS-DN 以及 FIDELIO-DKD 的結論中明確指出在已使用 ARB/ACEI 的情況下，再加上非固醇類 MRA 可以再減少 38% 的 UACR 並可延長發生腎衰竭的時間以及降低腎臟心臟相關的死亡率。此外 FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease) 的研究也已證實非固醇類 MRA finerenone 可以降低 major adverse CV events 的發生機率<sup>44</sup>。綜合而言新型非固醇類 MRA 在第二型糖尿病合併慢性腎臟病都有心腎保護作用，未來針對非糖尿病慢性腎臟病的心腎保護效果，以及更長期的臨床效益仍需更多研究的佐證。

## 參考文獻

1. Writing C, Maddox TM, Januzzi JL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(6):772-810.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99(3S):S1-S87.
3. Mabillard H, Sayer JA. The molecular genetics of gordon syndrome. *Genes (Basel)* 2019;10(12):986.
4. Shavit L, Lifschitz MD, Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms. *Kidney Int* 2012;81(10):955-68.
5. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, Jaisser F. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol* 2012;350(2):266-72.

6. Hostetter TH, Ibrahim HN. Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(9):2395-401.
7. Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(9):486-92.
8. Bauersachs J, Jaissner F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension* 2015;65(2):257-63.
9. Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, et al. Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2011;123(4):400-8.
10. Lother A, Berger S, Gilsbach R, et al. Ablation of mineralocorticoid receptors in myocytes but not in fibroblasts preserves cardiac function. *Hypertension* 2011;57(4):746-54.
11. Quinkler M, Zehnder D, Eardley KS, et al. Increased expression of mineralocorticoid effector mechanisms in kidney biopsies of patients with heavy proteinuria. *Circulation* 2005;112(10):1435-43.
12. Martin-Fernandez B, de las Heras N, Miana M, et al. Structural, functional, and molecular alterations produced by aldosterone plus salt in rat heart: association with enhanced serum and glucocorticoid-regulated kinase-1 expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57(1):114-21.
13. Whaley-Connell AT, Habibi J, Nistala R, et al. Mineralocorticoid receptor-dependent proximal tubule injury is mediated by a redox-sensitive mTOR/S6K1 pathway. *Am J Nephrol* 2012;35(1):90-100.
14. Queisser N, Amann K, Hey V, Habib SL, Schupp N. Blood pressure has only minor influence on aldosterone-induced oxidative stress and DNA damage in vivo. *Free Radic Biol Med* 2013;54:17-25.
15. Zhu D, Yu H, He H, et al. Spironolactone inhibits apoptosis in rat mesangial cells under hyperglycaemic conditions via the Wnt signalling pathway. *Mol Cell Biochem* 2013;380(1-2):185-93.
16. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaissner F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: Pathophysiological basis. *Kidney Int* 2019;96(2):302-19.
17. Selye H. Protection by a steroid-spirolactone against certain types of cardiac necroses. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;104:212-3.
18. Herman TS, Fimognari GM, Edelman IS. Studies on renal aldosterone-binding proteins. *J Biol Chem* 1968;243(14):3849-56.
19. Karim A, Brown EA. Isolation and identification of novel sulfur-containing metabolites of spironolactone (Aldactone). *Steroids* 1972;20(1):41-62.
20. Grob J, Boillaz M, Schmidlin J, et al. Steroidal, aldosterone antagonists: Increased selectivity of 9 $\alpha$ ,11-epoxy derivatives. *Helvetica Chimica Acta* 1997;80(2):566-85.
21. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-21.
22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
23. Fuller PJ, Yang J, Young MJ. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Coregulators as mediators of mineralocorticoid receptor signalling diversity. *J Endocrinol* 2017;234(1):T23-T34.
24. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64(1):69-78.
25. Lentini S, Heinig R, Kimmeskamp-Kirschbaum N, Wensing G. Pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel, selective mineralocorticoid receptor antagonist finerenone - results from first-in-man and relative bioavailability studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;30(2):172-84.
26. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10208):1540-50.
27. Amazil L, Le Billan F, Kolkhof P, 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.
28. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000;289(5476):119-23.
29. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: From Hans Selye to the Present. *Am J Nephrol* 2021;52(3):209-16.
30. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(6):505-12.
31. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4):CD007004.
32. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2019;37(12):2307-24.
33. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(6):528-36.
34. Chen KT, Kang YN, Lin YC, et al. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney failure patients treated with dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(6):916-25.
35. Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists



- for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD007004.
36. Harel Z, Gilbert C, Wald R, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e42.
  37. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, 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.
  38. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(9):884-94.
  39. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol* 2019;50(5):333-44.
  40. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(23):2219-29.
  41. Rossing P, Burgess E, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes according to baseline HbA1c and insulin use: An analysis from the FIDELIO-DKD study. *Diabetes Care* 2022;45(4):888-97.
  42. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with CKD and T2D with and without heart failure: A prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail* 2022 Mar 3. doi:10.1002/ejhf.2469.
  43. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al. Finerenone in predominantly advanced CKD and type 2 diabetes with or without sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy. *Kidney Int Rep* 2022;7(1):36-45.
  44. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021 Dec 9;385(24):2252-63.
  45. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021;42(2):152-61.
  46. Vodosek Hojs N, Bevc S, Ekart R, Piko N, Petreski T, Hojs R. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14(6):561.
  47. Hill NR, Lasserson D, Thompson B, et al. Benefits of aldosterone receptor antagonism in chronic kidney disease (BARACK D) trial—a multi-centre, prospective, randomised, open, blinded end-point, 36-month study of 2,616 patients within primary care with stage 3b chronic kidney disease to compare the efficacy of spironolactone 25 mg once daily in addition to routine care on mortality and cardiovascular outcomes versus routine care alone: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:160.

# Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Chronic Kidney Disease

Chih-Han Liu, Yi Wang, Lung-Chih Lee, Te-Chuan Chen,  
Ting-Yu Chiou, Wen-Chin Lee, and Chien-Te Lee

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan  
Chang Gung University College of Medicine*

Mineralocorticoid receptor (MR) is a nuclear receptor that exists in many organs, such as the heart and kidney which can be activated by mineralocorticoids. The pathophysiological function of MR can be divided into tubular effects and non-tubular effects. The principal function on connecting tubule and collecting duct is balancing sodium/potassium and maintaining blood pressure. On the other hand, over-activation of MR induces inflammation, increases oxidative stress and tissue fibrosis which subsequently induces cardiovascular and renal injury with resultant myocardial hypertrophy, ventricular remodeling, myocardial ischemia, glomerular hypertrophy and glomerulosclerosis. MR antagonist (MRA) can prevent and reduce inflammation and oxidative stress, thereby improve fibrosis and sclerosis. Currently, MRA is indicated in patients with symptomatic chronic heart failure under standard care to further improve long-term outcome. Traditional MRA also is able to reduce proteinuria but with increased hyperkalemia which excludes it as a first line therapy of chronic kidney disease (CKD). Recently, the second generation of steroid MRA and non-steroid MRA have been developed and both had greater effect on proteinuria decrease with less side effect such as hyperkalemia, gynecomastia or endocrine abnormalities. The clinical trial of finerenone add-on RAS inhibition therapy has showed the benefits in patients with diabetes on their CKD progression and improvement in cardiovascular mortality. The risk of hyperkalemia was comparable to control group. By blocking the over-activation of MR in cardiovascular and renal disease, the new MRA has the advantages in increasing its application on more patients and less risks of hyperkalemia and other side effects. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 355-364)