

鹽皮質激素受體拮抗劑在慢性腎臟病的新進展

林威任 劉冠宏 凌采絮 王明誠 林威宏

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部 腎臟科

摘 要

慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)患者的鹽皮質激素受體(mineralocorticoid receptor, MR)的過度活化會造成體內鹽分、體液蓄積,進而造成高血壓;也會刺激腎臟、血管和心臟等器官的發炎反應而導致纖維化。這很可能是造成腎臟和心臟功能惡化的重要因素之一。因此,MR的阻斷是一個非常吸引人的治療方法。有不少的實驗室研究表明鹽皮質激素受體拮抗劑(mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)可以用於治療CKD和延緩其惡化。固醇類MRAs (spironolactone and eplerenone)已被發現對心臟衰竭病患有好處。然而,關於使用固醇類MRAs治療CKD的研究結果尚無定論。Finerenone為新一代的非固醇MRAs,和固醇類MRAs有許多不同之處。動物實驗中可以發現finerenone有比固醇類MRAs更好的益處/風險比。近幾年的大型隨機臨床試驗也表明finerenone在糖尿病和CKD病患有腎臟和心血管的好處。在這篇回顧中,我們闡述了MR的病生理機轉,並且探索固醇類MRAs在CKD和末期腎臟病(end-stage renal disease, ESRD)的效用和安全性。第二部分則是探討finerenone的特性和目前腎臟及心血管保護的臨床證據。

關鍵詞：鹽皮質激素受體 (Mineralocorticoid receptor, MR)
鹽皮質激素受體拮抗劑 (Mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)
Finerenone
慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)
心血管疾病 (Cardiovascular disease)

前 言

慢性腎臟病是許多疾病的危險因子,也是一個全球性的公衛議題。截至2017年,全世界有超過8000萬人患有慢性腎臟病,約占總人口的1/10。因慢性腎臟病造成的死亡率也逐年增加,從原本2013年世界死亡原因的第19位,到2017年已上升至第12位,在2040年甚至可能變成前五大死亡原因¹。慢性腎臟病亦會造成

國家財政的沉重負擔,以本國為例,洗腎患者就佔了約10%的健保點值,且其數字仍在逐年增加中。台灣是末期腎臟病盛行率特別高的地區,其發生率和盛行率均為世界第一²。因此,如何延緩慢性腎臟病的惡化是一項重要的議題。

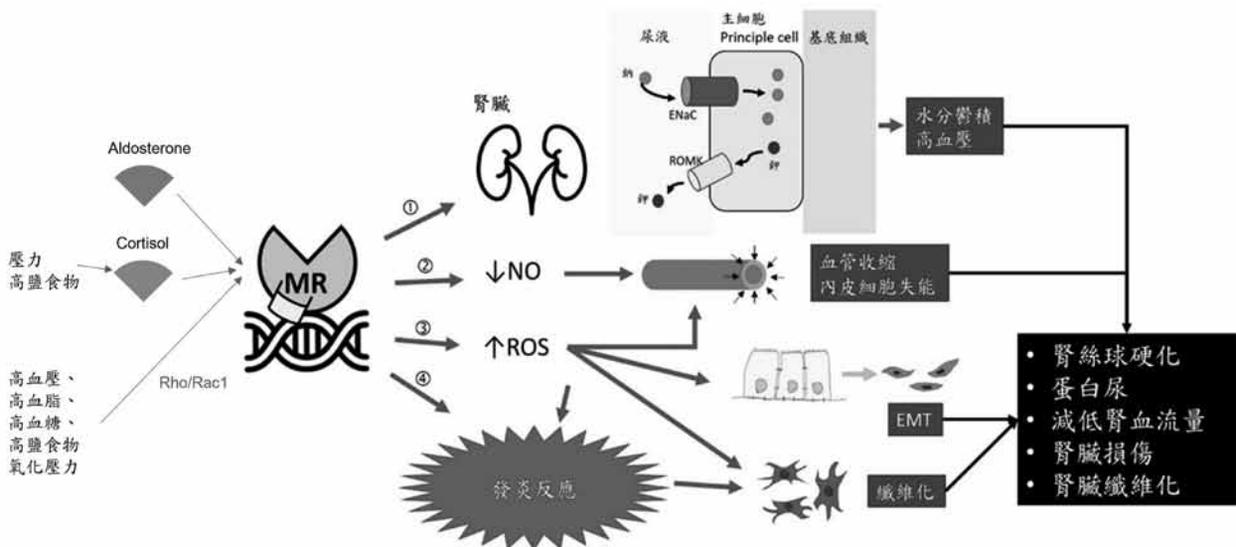
目前對於延緩腎功能惡化的藥物,證據最強的就是腎素-血管收縮素系統抑制劑 (renin-angiotensin system inhibitors, RASIs): 血管收縮

素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitor ; ACEI) 和血管收縮素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blocker, ARB)^{3,4}。近幾年的第二型鈉 - 葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT-2 抑制劑) 也被發現有腎臟保護的效果⁵。這兩者藥物皆是藉由降低腎絲球內壓，減低腎臟負擔，達到減緩腎功能惡化的效果。除了 SGLT2 抑制劑外，最近鹽皮質激素受體拮抗劑 (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs) 亦被發現有腎臟保護的效果，接下來會從作用機轉、各種 MRAs 藥物的差異、臨床實證結果等面向作分段的介紹。

鹽皮質激素受體 (mineralocorticoid receptor, MR) 的作用

醛固酮 (aldosterone) 是一種固醇類賀爾蒙，由腎上腺皮質的 Glomerular zone 製造。醛固酮透過與腎臟連接小管 (connecting duct) 和皮質集尿管 (collecting duct) 中的鹽皮質激素受體 (mineralocorticoid receptor, MR) 結合，增加鈉

的再吸收和鉀分泌，進而維持體內鈉鉀平衡和控制體液平衡的主要生理功能。最近有愈來愈多證據顯示，除了腎臟以外，MR 在身體內許多組織和其他細胞均有表現，像是心肌細胞、血管內皮細胞、血管平滑肌細胞、免疫細胞和纖維母細胞等^{6,7}。此外，MR 也可以不經由醛固酮來活化，皮質酮 (cortisol) 也會活化 MR，高血壓、高血脂、高血糖、高鹽食物等亦能藉由 Rac1/Rho 路徑來活化 MR⁸。因此，除了電解質和血壓平衡以外，MR 的活化可能也有其他特定的病生理機轉。MR 活化已被發現在活性氧化物質 (reactive oxygen species, ROS) 生成、發炎反應和組織纖維化扮演重要角色⁹。MR 活化會降低血管內皮細胞一氧化氮 (NO) 的合成，導致血管內皮細胞失能，血管收縮造成組織缺氧⁹。醛固酮可以造成腎小管的上皮細胞粒線體失能，產生過多 ROS，使上皮細胞間質化 (epithelial-mesenchymal transformation, EMT)，fibroblasts 增生，增加細胞外基質蛋白生成，導致組織纖維化。醛固酮亦會刺激發炎反應，增加單核細胞趨化蛋白 -1 (monocyte chemoat-



圖一：MR 可藉由 aldosterone 和 cortisol 作為 ligand 直接活化，亦能藉由 Rho/Rac1 行 ligand-independent 來活化。MR 活化後會進入細胞核並刺激相關基因表現。在腎臟，會刺激遠端腎小管的主細胞 (principle cell) 表現鈉離子通道 (epithelial sodium channel, ENaC)，增加鈉離子再吸收並造成鉀離子經過鉀離子通道 (ROMK) 流失，後續導致水分鬱積和高血壓。MR 也會降低一氧化氮 (NO) 的生成，造成血管收縮 (vasoconstriction) 和內皮細胞失能 (endothelial dysfunction)。MR 亦會造成體內活性氧化物質 (ROS) 上升和刺激發炎反應，導致上皮細胞間質化 (EMT) 和組織纖維化 (fibrosis)。最終這些反應會造成腎臟的腎血流減少、腎絲球硬化、產生蛋白尿並導致損傷和纖維化。MRAs 則可以抑制 MR 的活化並打斷後續的反應。

tractant protein-1, MCP-1)、乙型轉化生長因子 (Transforming growth factor- β , TGF- β)、NF- κ B (nuclear factor kappa B) 的表現，後續造成足細胞受傷 (podocyte injury)、腎小球內系膜細胞擴張 (mesangial expansion)、腎小管間質發炎和巨噬細胞浸潤⁹。這些情況會導致腎絲球硬化、蛋白尿加重和腎功能惡化 (如圖一)。MRAs 為 MR 的拮抗劑，可以直接抑制 MR 功能，很早就被開發出來用作利尿劑、高血壓和原發性高醛固酮症 (primary hyperaldosteronism) 的治療。在一些實驗室研究中，MRAs 可以減低介白素-6 (interleukin-6, IL-6)、介白素-1 β (IL-1 β)、MCP-1 等促發炎細胞激素的生合成；也可以降低巨噬細胞聚集並促進其分化成 M2 表現型 (抗發炎型巨噬細胞) 減輕發炎反應²。MRAs 也被發現能夠降低氧化壓力，增加內皮細胞一氧化氮 (NO) 生成，進而減輕器官的缺血/再灌流 (ischemia/reperfusion) 損傷⁷。這些實驗結果顯示可以減輕急性腎損傷的程度，也能減緩後續腎臟的發炎反應和纖維化 (如圖二)。

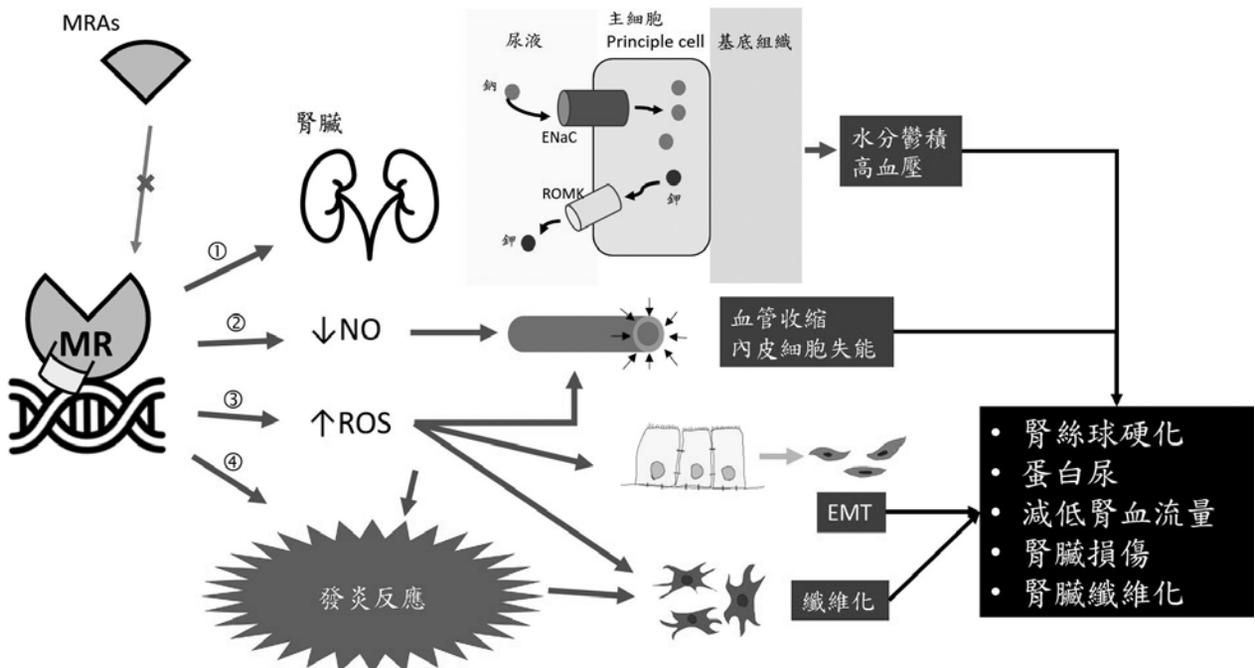
目前 MRAs 可以分為固醇類 (steroidal) 和非固醇類 (non-steroidal) 兩種類型。在臨床應用方面，已有大型臨床隨機試驗顯示，在低

射出分率的心臟衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者中，固醇類 MRAs (spironolactone and eplerenone) 可降低住院和心血管死亡的風險^{10,11}。雖然固醇類 MRAs 在心臟衰竭患者有明顯的好處，但其有造成高血鉀和急性腎損傷的副作用，目前臨床上對於腎臟的好處和減緩腎損傷進展仍不確定¹²。

固醇類 MRAs 的效果

一、慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD)

在已使用 RASIs 的 CKD 病患中，固醇類 MRAs 仍然不確定是否有額外腎臟保護好處。2014 年發表的 Cochrane 統合分析 (meta-analysis) 收錄了 1459 位病人，發現固醇類 MRAs 的附加治療可以顯著地降低蛋白尿和診間 (in-office) 血壓，但對腎絲球過濾率的下降卻沒有明顯益處¹³ (見表一)。2020 更新的 Cochrane 統合分析更是囊括 5745 位輕度到中度蛋白尿 CKD 患者¹⁴。和對照組或標準治療比較，額外使用固醇類 MRAs 可以降低 51% 蛋白尿和 4.98 毫米汞柱的診間收縮壓。但在腎衰竭、主要心血管事件 (major adverse cardiovascular events,



圖二：MRA 抑制 MR 的作用

表一：MRAs 在 CKD 和 ESRD 的統合分析

| | 2014 Cochrane meta-analysis | 2020 Cochrane meta-analysis | 2021 Cochrane meta-analysis |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 病患族群 | CKD group (eGFR>15) | CKD group (eGFR>15) | ESRD group |
| 藥物 | Add on RASIs | MRAs v.s. 標準照護 | MRAs v.s. 安慰劑 |
| 蛋白尿 | -61% | -51% | 無 |
| 血壓 | -3.44 mm Hg | -4.98 mm Hg | 無資料 |
| 肌酸酐上升兩倍 | 無資料 | RR 1.30 (0.69~2.44) | 無 |
| 進展至 ESRD | RR 3.00 (0.33~27.65) | RR 3.00 (0.33~27.65) | 無 |
| 全因子死亡率 | 無資料 | RR 0.58 (0.10~3.50) | RR 0.45 (0.30~0.67) |
| 心血管事件 | RR 3.00 (0.66~13.56) | RR 0.95 (0.26~3.56) | RR 0.38 (0.18~0.76) |
| 高血鉀 | RR 2.0 (1.25~3.20) | RR 2.17 (1.47~3.22) | RR 1.41 (0.72~2.78) |
| 男性女乳症 | RR 5.14 (1.14~23.23) | RR 5.14 (1.14~23.23) | RR 5.95 (1.93~18.28) |
| 急性腎衰竭 | 無資料 | RR 2.04 (1.05~3.97) | 無 |
| 參考文獻 | 12 | 13 | 22 |

eGFR: ml/min/1.73 m², 腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate); RR: 相對危險性 (relative risk)

MACE) 和死亡方面卻沒有明顯影響 (見表一)。這些統合分析的文獻都有追蹤時間過短、缺乏腎衰竭或 MACE 為試驗終點的缺點。由過去的研究可以知道，雙重 RASIs 阻斷雖然可以改善白蛋白尿，但在長期試驗中卻沒有提供額外的心臟或腎臟保護效果¹⁵⁻¹⁷。同樣的道理，在缺乏長期腎臟和心血管事件證據下，在已經使用 RASIs 抑制劑病人額外使用 MRAs 的風險利益，目前仍然是未明的。近期有一篇回溯型研究來看 MRAs (spironolactone, eplerenone) 在 CKD (eGFR: 10~60) 病患的效果，結果發現有使用 MRAs 的病患有較低的末期腎臟病發生率 (HR: 0.72, 95% CI: 0.53 to 0.98)，其腎功能維持也比未使用 MRAs 的族群好¹⁸。雖然如此，目前仍然缺乏大型的前瞻性隨機研究來證明固醇類 MRAs 對腎臟和心血管事件的功效。

目前有一個大型的第三期臨床試驗：Benefits of aldosterone receptor antagonism in chronic kidney disease (BARACK-D) 正在進行中¹⁹ (見表二)，此試驗預計收錄 2616 位 3b 期慢性腎臟病患者，在目前常規腎臟照護下，隨機額外

加上 Spironolactone 25 mg/day 和安慰劑，追蹤 36 個月。其主要試驗終點是發生 MACE，次要試驗終點是腎絲球過濾率和尿液白蛋白尿的改變。此篇臨床試驗預計在 2022 年 2 月會完成試驗開始分析。或許此篇臨床試驗的結果可以為我們提供額外的一些解答。

二、末期腎臟病 (End-stage renal disease, ESRD)

心血管事件是末期腎臟病患者的主要死亡原因之一。因此，如減低末期腎臟病患者的心血管事件是一件很重要的課題。2016 年一篇統合分析收錄了九篇文獻來檢測 ESRD 病患使用固醇類 MRAs 的功效。和對照組相比，額外使用固醇類 MRAs 可以降低 66% 的心血管死亡和 60% 的全死因死亡率²⁰。需注意的是，此統合分析中有五篇追蹤時間只有六個月，有四篇的病人數目小於 30 人，可能導致其缺乏高品質證據。後續有隨機試驗來檢測 spironolactone 在 ESRD 病患的心血管效果，發現 spironolactone 對於改善左心室舒張功能²¹ 和左心室質量²² 均

沒有呈現好處。在 2021 年 Cochrane 的統合分析收錄了 16 篇文獻共 1446 位病人²³，和安慰劑比較，使用固醇類 MRAs 可以降低 62% 的心血管死亡率和 55% 的全死因死亡率（見表一）。這篇統合分析結果看似對在 ESRD 病患使用 MRAs 有正面好處，但要小心的是，大多數收錄的文獻也是有樣本數小，追蹤時間短和存在潛在高誤差的風險。

在 ESRD 病人使用固醇類 MRAs 的安全性和功效，可能要等待進行中兩個大型第三期臨床試驗的結果出來才可能有結論²⁴。在 Aldosterone Antagonist Chronic Hemodialysis Interventional Survival Trial (ALCHEMIST) 中收錄了 825 位 ESRD 患者，隨機使用 spironolactone 和安慰劑，其主要試驗終點是發生第一次發生非致命心肌梗塞、急性冠狀動脈疾病、心臟衰竭住院、非致命腦中風或是心血管死亡，此篇臨床試驗預計在 2022 年十月會完成試驗開始分析（見表二）。另外一個更大型的隨機臨床試驗 Aldosterone Blockade for Health Improvement in End Stage Renal Disease (ACHIEVE) trial 中計畫收錄 2750 位血液透析和腹膜透析的病人，也是去檢測 spironolactone 對心血管死亡和心臟衰竭住院率的影響，這篇則是預計到 2023 年九月完成試驗。因此，在這兩個大型臨

床試驗結果出來之前，ESRD 病患使用固醇類 MRAs 對心臟血管的保護效果，依然是不確定的（見表二）。

非固醇類 MRAs – finerenone

Finerenone 為第三代非固醇類分子，是一個強效，高選擇性的 MR 完全拮抗劑⁶（如表三）。跟 spironolactone 和 eplerenone 只是接上 MR 的受體接合處不同，finerenone 會造成 MR 的結構改變，從而影響 MR 的穩定性和核轉位 (nuclear translocation) 能力^{6,25,26}。Spironolactone 和 eplerenone 雖然是 MR 的拮抗劑，但是他們有部分刺激 MR 輔因子 (cofactors) 聚集 (recruitment) 的能力，相反的，finerenone 不只阻止 MR 和其受體相接，它也會抑制 MR 輔因子的聚集^{6,26,27}。此外，spironolactone 和 eplerenone 在腎臟中的累積劑量大於心臟^{6,28}，而 finerenone 則是有相等的腎臟心臟分布²⁷（如表三）。

有很多的實驗室研究證據指出 finerenone 可以有效地減輕心腎疾病 (cardiorenal disease) 的終端器官損傷。在動物實驗，給予 finerenone 可以預防缺血 / 再灌流所造成的急性腎損傷，也能預防慢性腎臟病的進一步惡化^{27,29}。這些腎臟的保護效果主要是透過調降發炎和纖維化的前驅產物，減少白蛋白尿，和減輕腎小管間質纖維

表二：固醇類 MRAs 進行中的相關第三期臨床試驗

| | BARACK-D | ACHIEVE | ALCHEMIST |
|------|--|---------------------------------------|--|
| 病患族群 | 3b 期慢性腎臟病 | 末期腎疾病 | 末期腎疾病 |
| 病患數目 | 2616 | 2750 | 825 |
| 藥物 | Spironolactone 25 mg + ACEI/ARB vs. ACEI/ARB | Spironolactone 25 mg vs. 安慰劑 | Spironolactone 25 mg vs. 安慰劑 |
| 主要結果 | 全因性死亡或心血管疾病 / 中風 / 心臟衰竭住院 | 心血管死亡或心臟衰竭住院 | 第一次發生非致命心肌梗塞、急性冠狀動脈疾病、心臟衰竭住院、非致命腦中風或是心血管死亡 |
| 次要結果 | eGFR 和白蛋白尿的改變 | 特定原因死亡率 全因子死亡率 全因子住院率 高血鉀住院率 | 無心血管事件存活時間 血壓 洗腎瘻管阻塞率 周邊血管疾病 心房顫動發生率 |

ACEI: 血管張力素轉化酵素抑制劑 (angiotensin-converting-enzyme inhibitor) ; ARB: 第二型血管收縮素受體阻斷劑 (angiotensin II receptor blocker)

表三：各種 MRAs 的特性

| | Spirolactone | Eplerenone | Finerenone |
|-----------|--------------|------------------|------------|
| 特性 | 固醇類 | 固醇類 | 非固醇類 |
| 結構 | 扁平 | 扁平 | 龐大塊狀 |
| 對 MR 的效力 | 高 | 中等 | 高 |
| 對 MR 的選擇性 | 低 | 中等 | 高 |
| 性徵副作用 | 有 (男性女乳症) | 比 Spirolactone 低 | 第二和第三期試驗無 |
| 組織分布 | 腎臟 > 心臟 | 腎臟 > 心臟 | 腎臟 = 心臟 |
| 高血鉀 | 顯著上升 | 顯著上升 | 中等程度上升 |

化^{27,29}。即使在沒有顯著改變全身血壓的劑量下施用 finerenone，也可以觀察到這些益處，表明 finerenone 的作用機制與血壓無關²⁷。此外，在動物實驗中也發現，和 eplerenone 相等利尿效果下，finerenone 能更有效的降低心臟纖維化，血清中的腦利鈉肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 和白蛋白尿³⁰⁻³²。

一、Finerenone—第二期臨床試驗

Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study (ARTS) 為 IIb 期臨床試驗，收錄了共 458 位 HFrEF 和 CKD 的病患³³。這篇研究發現其下降血清 BNP、N 端前腦利鈉肽 (N-terminal proBNP, NT-proBNP) 和白蛋白尿方面則和 spironolactone 相當³³。ARTS-Heart Failure (ARTS-HF) 收錄了 1066 名最近因心臟衰竭惡化需要住院使用靜脈利尿劑且合併 CKD 病人，部分患者更有第二型糖尿病³⁴。這篇 IIb 期臨床試驗發現其 finerenone 效果和 eplerenone 一樣好，甚至有較好的傾向³⁴。ARTS-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) 則是收錄了 823 位第二型糖尿病合併尿液白蛋白肌酸酐比值 (urine albumin-creatinine ratio, UACR) 超過 30 mg/g 和腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 超過 30 ml/min/1.73 m² 的病患，在已經使用一種 RASIs 治療下，發現相比對照組，finerenone 下降 UACR 的能力會隨著劑量增加而加強³⁵。綜合以上第二期臨床試驗結果，finerenone 對心臟和腎臟的功能指數 (UACR 和血清 NT-proBNP) 有短期的好處³³⁻³⁵。這些好的

結果為設計大型第三期臨床試驗提供了依據，以期能充分闡明 finerenone 在慢性腎臟病和第二型糖尿病患者中的腎臟和心臟效果。

二、Finerenone—第三期臨床試驗

大型第三期臨床試驗 (The Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease trial, FIDELIO-DKD trial) 收錄了 5734 位第二型糖尿病合併 CKD 的患者，進行 finerenone 和安慰劑的雙盲隨機試驗，並追蹤平均 2.6 年³⁶。根據其收納條件，病人必須有微白蛋白尿 (UACR: 30~300 mg/g)、eGFR 介於 25~60 ml/min/1.73 m² 和糖尿病視網膜病變；或是有巨蛋白尿 (UACR: 300~5000 mg/g) 且 eGFR 介於 25~75 ml/min/1.73 m² (見表四)。另外，病患必須已經服用最大耐受劑量的 ACEI 或 ARB。這表示此篇收納的病患是即使已經用了足夠的 RASIs 卻仍然有大量白蛋白尿。和安慰劑相比，使用 finerenone 的組別可以下降 18% 主要試驗終點 (primary outcome)：腎衰竭 (eGFR < 15 ml/min/1.73 m² 或是變成 ESRD)，eGFR 持續下降超過 40% 或是腎因性死亡。Finerenone 可以降低 31% 的白蛋白尿。另外，也能下降 24% 的次要試驗終點 (secondary outcome)：eGFR 下降超過 57%、腎衰竭或是腎因性死亡。針對另一個心血管的次要試驗終點，finerenone 可以降低 14% 的心血管死亡，非致命性心肌梗塞，非致命性中風或是心臟衰竭住院。

Finerenone 還有中等程度的降低血壓效果

(12 個月平均降低 2.1 mm Hg)。在前四個月，finerenone 可以降低 31% 的白蛋白尿，心血管的好處也在使用藥物的前幾周就開始出現。綜合以上，finerenone 的部分心腎益處可能是透過利鈉或改變血流動力學機制。而針對主要試驗終點腎臟的好處則是在追蹤 12 個月後才出現，而且一直延續到整個試驗結束。因此，正如幾項臨床前研究所表明的，finerenone 可能是通過抗發炎、抗纖維化和抗增殖作用進行的長期組織重塑來提供持續的額外心腎保護。

另一篇大型的第三期臨床試驗 (Finerenone in Reducing CV Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease, FIGARO-DKD trial) 則是收納 7437 位病患，一樣是第二型糖尿病合併 CKD，平均追蹤 3.4 年³⁷ (見表四)。收錄條件是已接受最大耐受劑量的 RASi 的病患，有微白蛋白尿 (UACR: 30~300 mg/g) 和 eGFR 介於 25~90 ml/min/1.73 m²；或是有巨蛋白尿 (UACR: 300~5000 mg/g) 且 eGFR 大於 60 ml/min/1.73

m²。與 FIDELIO-DKD 相比，FIGARO-DKD 收錄更多較早期的 CKD 患者。和安慰劑相比，finerenone 的組別可以下降 13% 主要試驗終點 (primary outcome)：心血管死亡，非致命性心肌梗塞，非致命性中風或是心臟衰竭住院；其中以降低心臟衰竭住院為主 (降低 29%)。而在次要試驗終點：腎衰竭，持續 eGFR 下降超過 40% 或是腎因性死亡方面，卻沒有明顯差異。但是另一個次要試驗終點：腎衰竭，持續 eGFR 下降超過 57% 或是腎因性死亡，finerenone 則可以降低 23% 的發生率。另外，finerenone 可以降低 32% 的白蛋白尿。

目前 finerenone 用於非糖尿病 CKD 患者的臨床證據依然缺乏。FIND-CKD 為一隨機雙盲第三期臨床試驗，預計收錄 1580 位非糖尿病 CKD 病患 (eGFR 25~90 且 UACR 200~3500 mg/g)，在已使用最大耐受劑量的 RASi 情況下加上 finerenone，看其對腎功能下降斜率有何改變。此篇文章預計在 2025 年底才會結束收案並

表四：finerenone 第三期臨床試驗

| | FIDELIO | FIGARO |
|---------|---|---|
| 病患族群 | 慢性腎臟病和第二型糖尿病 (UACR: 30~300 + eGFR: 25~60 or UACR: 300~5000 + eGFR: 25~75) | 慢性腎臟病和第二型糖尿病 (UACR: 30~300 + eGFR: 25~90 or UACR: 300~5000 + eGFR > 60) |
| 病患數目 | 5734 | 7434 |
| 藥物 | Finerenone 10/20 mg + ACEI/ARB vs. ACEI/ARB | Finerenone 10/20 mg + ACEI/ARB vs. ACEI/ARB |
| 腎臟事件 * | HR=0.82, p=0.001 (主要) | HR=0.87, p=0.069 (次要) |
| 心血管事件 # | HR=0.86, p=0.001 (次要) | HR=0.87, p=0.026 (主要) |
| 蛋白尿 | 降低 31% | 降低 32% |
| 高血鉀 | 18.3% vs. 9.0% | 10.8% vs. 5.3% |
| 男性女乳症 | 無差別 | 無差別 |
| 急性腎損傷 | 無差別 | 無差別 |
| 參考文獻 | 36 | 37 |

* 腎臟事件：發生末期腎疾病、eGFR<15、eGFR 下降超過 40% 或腎因性死亡

心血管事件：發生心因性死亡、非致命性心肌梗塞 / 中風、心衰竭。

UACR: mg/g，尿液白蛋白肌酸酐比值 (urine albumin-creatinine ratio)；eGFR: ml/min/1.73 m²，腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate)；HR: 風險比值 (hazard ratio)

開始分析。

MRAs 的安全性和相關副作用

一、高血鉀

MRAs 會抑制腎臟的留鈉排鉀作用，因此最常見的副作用為高血鉀，此現象在腎功能不好的病人尤為明顯，成為限制 MRAs 使用的主要原因。在已使用 RASIs 的 CKD 病患中，統合分析發現加上固醇類 MRAs 會提升 2~3 倍高血鉀的風險 (見表一)^{13,14}。其風險會隨著其劑量增加而跟著上升。在末期腎臟病族群中，使用固醇類 MRAs 也可能增加 3.05 倍高血鉀的風險，其風險也和劑量相關，尤其是使用 >50 mg/day 的病患²⁰。但是在 2021 年的統合分析中卻發現使用固醇類 MRAs 的病患其高血鉀風險並無明顯增高 (見表一)²³。

第二期臨床試驗 ARTS 這篇研究發現，Finerenone 誘發的高血鉀效應和發生高血鉀的機率均比使用 spironolactone 來的低³³。ARTS-DN 則發現 Finerenone 加上 RASIs 沒有明顯增加高血鉀風險³⁵。FIDELIO-DKD trial 揭示 finerenone 有將近兩倍的機率發生高血鉀 (18.3% 和 9.0%)，其因為高血鉀而導致藥物中斷使用的機會也比較高，但是總體來說發生率很低 (2.3% 和 0.9%)，而且整個試驗中也沒有致命性高血鉀發生 (見表四)³⁶。FIGARO-DKD 也發現 finerenone 也有比較高的高血鉀發生機率 (10.8% 和 5.3%) 和藥物中斷使用率，不過其機率依然不高 (1.2% 和 0.4%) (見表四)³⁷。以目前證據來看，雖然 finerenone 也有高血鉀的副作用，但總體來說比固醇類 MRAs 來的輕微，其原因可能和其藥物分布有關，finerenone 在心臟和腎臟分布相近，但 spironolactone 和 eplerenone 在腎臟中的累積劑量大於心臟 (見表三)。

在過去幾年裡，已有不少臨床試驗證實 SGLT-2 抑制劑在糖尿病腎病變的病人有明顯的心血管和腎臟好處。SGLT-2 抑制劑可以抑制近端腎小管鈉和葡萄糖的回收，減少腎小管腎絲球回饋 (tubuloglomerular feedback) 使腎絲球內壓下降⁵。SGLT-2 抑制劑的利鈉效果可能

會導致腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統 (renin-angiotensin aldosterone system, RAAS) 補償性地活化。一個回溯型研究發現使用 tofogliflozin (20 mg/day) 的病人其血清腎素和醛固酮有明顯地升高³⁸。另一篇研究也發現血清醛固酮在使用了 dapagliflozin (10 mg/day) 四周後亦有明顯地升高，不過腎素卻沒有明顯變化³⁹。因此，結合 MRAs 和 SGLT-2 抑制劑一起使用或許有更多學理上的好處，既可以減輕腎絲球內壓，又能抑制發炎和降低氧化壓力。一個 2021 年的研究顯示結合 finerenone 和 empagliflozin 可以明顯地降低高血壓老鼠的蛋白尿和腎臟纖維化⁴⁰。然而，在 Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) 試驗的事後分析 (post hoc analysis) 顯示有使用 MRAs 的族群其心臟好處和沒有使用 MRAs 的相似⁴¹。相同地，Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload (EMPEROR-Reduced) 試驗的事後分析也顯示 MRAs 的使用並不會影響 empagliflozin 對腎臟和心臟的保護效果⁴²，但結合 SGLT-2 抑制劑似乎會減少 MRAs 高血鉀的發生。迄今為止的臨床證據並沒有足夠支持合併使用 MRAs 和 SGLT-2 抑制劑有額外的心臟和腎臟好處。FIGARO-DKD 有 8.3% 的病人有使用 SGLT-2 抑制劑，不管有無合併使用 SGLT-2 抑制劑，使用 finerenone 依然能夠顯示出其心血管好處。另外，4.5% FIDELIO-DKD 的收案病人亦有使用 SGLT-2 抑制劑，彙總兩個試驗的次族群分析或許能給我們更多的資訊，日後的兩者併用的隨機臨床試驗也將進一步回答這個問題。

二、性荷爾蒙相關副作用

Spironolactone 為黃體酮 (progesterone) 的衍生物，所以它也能跟黃體酮受體 (progesterone receptor) 和雄性素受體 (androgen receptor) 結合，這會導致女性經期紊亂、乳房疼痛；男性性功能障礙和男性女乳症發生。CKD 病患中使用 spironolactone 會增加約 5 倍男性女乳症發生的機會 (見表一)¹⁴。在末期腎臟病中，男性女乳症則增加將近 6 倍 (見表一)²³。Finerenone

有比 spironolactone 和 eplerenone 更好的 MR 專一性，finerenone 對 MR 的選擇性比其他固醇類受體（例如雄性素和雌激素受體）的 500 倍以上，這個特性使 finerenone 比較沒有男性女乳症和月經失調的副作用。FIDELIO-DKD trial 顯示 Finerenone 在發生男性女乳症的機率和使用安慰劑組別相近（見表四）。FIGARO-DKD 則是均沒有男性女乳症發生（見表四）。

三、急性腎損傷 (acute kidney injury, AKI)

MRAs 被發現可能會增加急性腎損傷的機會。2020 Cochrane 的統合分析指出在 RASIs 治療下額外使用 spironolactone 會增加 2.04 倍的 AKI 風險，其風險會隨著用藥時間增加²³。在 ARTS-DN 研究中則顯示 finerenone 沒有明顯的腎功能惡化副作用³⁵。FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 研究亦發現使用 finerenone 組別和對照組兩者發生急性腎損傷的比率沒有差別。

結 論

MR 過度活化導致心臟和腎臟的有害影響，造成腎臟和心血管疾病的進展，其原因不只是水分和鹽分的蓄積，還有增進發炎的效果。過去即有不少實驗室研究顯示 MRAs 在減緩腎功能惡化和心臟疾病扮演重要角色。MRAs 可以分成固醇類和非固醇類。其中固醇類 MRAs 包括 spironolactone 和 eplerenone。固醇類 MRAs 對 HFrEF 病患有減低住院率和死亡率的好處，甚至也是頑固型高血壓的其中一種治療方式，但是因為其容易有高血鉀和男性女乳症的副作用，因此限制了其使用。而非固醇類 MRAs 雖然可以明顯地降低蛋白尿，但是在整體延緩腎功能惡化方面，目前則沒有定論。Finerenone 為新一代的非固醇類 MRAs，與固醇類 MRAs 在分子上和藥理學有截然不同之處，相比傳統固醇類 MRAs 有較低的高血鉀副作用。Finerenone 已被證實在糖尿病腎病變族群在現有治療下，還可以額外提供心臟和腎臟的好處。雖然使用 finerenone 有比較高的高血鉀風險，但其狀況較固醇類 MRAs 輕微，很少造成停藥或嚴重的併

發症。近期亦有研究指出合併使用 SGLT2 抑制劑和 MRAs 有減少高血鉀併發症的效果。雖然目前尚無 finerenone 用在非糖尿病慢性腎臟病族群的研究，但綜合以上研究內容，非固醇類 MRAs 可能是未來 CKD 患者的治療選擇之一。

參考文獻

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl*(2011) 2022;12(1):7-11.
2. United States Renal Data System. 2021 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2021.
3. Chiurciu C, Remuzzi G, Ruggenti P. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Renal Protection in Nondiabetic Patients: The Data of the Meta-Analyses. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 suppl 1:S58-S63.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
5. Mittal N, Sehray V, Mittal R, Singh S. Reno-protective potential of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors: Summary evidence from clinical and real-world data. *Eur J Pharmacol* 2021;907:174320.
6. 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.
7. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int* 2019;96(2):302-19.
8. Cosimato C, Agoritsas T, Mavrakas TA. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. *Pharmacol Ther* 2021;219:107701.
9. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2013;9(8):459-69.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, 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.
11. 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.
12. Georgianos PI, Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney Int* 2018;93(2):325-34.
13. 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.
14. 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;2020(10):CD007004.
15. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372(9638):547-53.
 16. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012;367(23):2204-13.
 17. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369(20):1892-903.
 18. Oka T, Sakaguchi Y, Hattori K, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use and Hard Renal Outcomes in Real-World Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension* 2022;79(3):679-89.
 19. 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(1):160.
 20. Quach K, Lvtvyn L, Baigent 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* 2016;68(4):591-8.
 21. Charytan DM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. *Kidney Int* 2019;95(4):973-82.
 22. Hammer F, Malzahn U, Donhauser J, et al. A randomized controlled trial of the effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2019;95(4):983-91.
 23. Hasegawa T, Nishiwaki H, Ota E, Levack WMM, Noma H. Aldosterone antagonists for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2(2):CD013109.
 24. Georgianos PI, Vaios V, Eleftheriadis T, Zebekakis P, Liakopoulos V. Mineralocorticoid Antagonists in ESRD: An Overview of Clinical Trial Evidence. *Curr Vasc Pharmacol* 2017;15(6):599-606.
 25. Muskiet MHA, Wheeler DC, Heerspink HJL. New pharmacological strategies for protecting kidney function in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(5):397-412.
 26. Amazit 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.
 27. 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.
 28. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and Novel Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:271-305.
 29. González-Blázquez R, Somoza B, Gil-Ortega M, et al. Finerenone Attenuates Endothelial Dysfunction and Albuminuria in a Chronic Kidney Disease Model by a Reduction in Oxidative Stress. *Front Pharmacol* 2018;9:1131.
 30. Grune J, Benz V, Brix S, et al. Steroidal and Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists Cause Differential Cardiac Gene Expression in Pressure Overload-induced Cardiac Hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016;67(5):402-11.
 31. Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. *Hypertension* 2018;71(4):599-608.
 32. Lavall D, Jacobs N, Mahfoud F, Kolkhof P, Böhm M, Laufs U. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone prevents cardiac fibrotic remodeling. *Biochem Pharmacol* 2019;168:173-83.
 33. 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.
 34. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, 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.
 35. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy. *JAMA* 2015;314(9):884-94.
 36. 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.
 37. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(24):2252-63.
 38. Higashikawa T, Ito T, Mizuno T, et al. Effects of Tofogliflozin on Cardiac Function in Elderly Patients With Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res* 2020;12(3):165-71.
 39. Solini A, Seghieri M, Giannini L, et al. The Effects of Dapagliflozin on Systemic and Renal Vascular Function Display an Epigenetic Signature. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(10):4253-63.
 40. Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, 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.
 41. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, et al. Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail* 2021;9(4):254-64.
 42. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(11):1397-407.

New Progress of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Chronic Kidney Disease

Wei-Ren Lin, Kuan-Hung Liu, Tsai-Chieh Ling, Ming-Cheng Wang, and Wei-Hung Lin

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital,
College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

Mineralocorticoid receptor (MR) overactivation in chronic kidney disease (CKD) patients causes sodium and fluid retention and provokes inflammation and fibrosis in kidney, blood vessels and heart. These processes may play an important role in progression of cardiorenal disease. Therefore, blockage of MR is an attractive therapeutic strategy. Several pre-clinical studies showed that mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) can treat CKD and retard its deterioration. Steroid MRAs (spironolactone and eplerenone) already showed benefits in patients with heart failure and refractory hypertension. However, the use of steroid MRAs in the treatment of CKD is currently inconclusive. Finerenone is a new, non-steroid MRA, with different molecular and pharmacokinetics from steroid MRAs. In animal study, finerenone has a more favorable benefit/risk ratio as compared with the steroid MRAs. In recent large randomized controlled trials, finerenone improved the renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes and CKD patients. In this review, we describe the pathophysiology of MR and explore the efficacy and safety of steroid MRAs in CKD and end-stage renal disease (ESRD) patients. We then discuss the characteristics of finerenone and current clinical evidence in renal and cardiovascular protection.