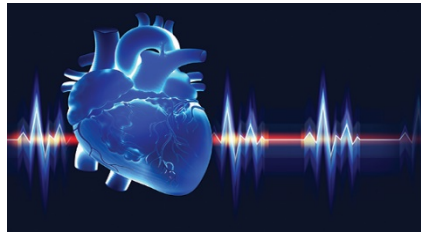




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ -
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



**“Ο ρόλος της φινερενόνης στην καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο,
ενδιάμεσο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.”**

υπό

Μουγάκου Λάμπρου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του Διπλώματος

Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Φεβρουάριος 2025

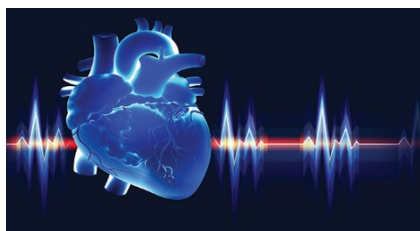


ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ -
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



**“The role of finerenone in heart failure with reduced, intermediate
and preserved ejection fraction”**

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΜΟΥΓΑΚΟΣ ΛΑΜΠΡΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας- (Επιβλέπων)
2. Χαμαϊδής Αικατερίνη, Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Λάρισας
3. Ξανθόπουλος Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Καρδιολογίας,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**“The role of finerenone in heart failure with reduced, intermediate and preserved
ejection fraction”**

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συμμετέχοντες διδάσκοντες που έλαβαν μέρος στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα και προσπάθησαν με ιδιαίτερο ζήλο να μας μεταλαμπαδεύσουν τις γνώσεις τους.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας αξιότιμο κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη που με την καθοδήγησή του και τις εύστοχες παρατηρήσεις του συνέδραμε στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας. Πέρα από τους διδάσκοντες, θα ήθελα να ευχαριστήσω και όλους αυτούς που συνέβαλλαν στην εύρυθμη πραγματοποίηση του μεταπτυχιακού προγράμματος και τη διευκόλυνση που μας παρείχαν κατά τη διάρκεια του.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τα κοντινά μου πρόσωπα που με άκουσαν και με βοήθησαν από την αρχή μέχρι το τέλος αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Μουγάκος Λάμπρος

Περίληψη

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια σημαντική οντότητα στην παθολογία του καρδιαγγειακού συστήματος με πολλαπλές και εξίσου σημαντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η έκκριση αλδοστερόνης και η περίσσεια της διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει σκοπό να μελετήσει μέσω της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, το ρόλο της φινερενόνης σε όλο το φάσμα της καρδιακής ανεπάρκειας. Η φινερενόνη αποτελεί ένα μη στεροειδές, ιδιαίτερα εκλεκτικό αναστολέα του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Με βάση τις παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, η φινερενόνη έχει λάβει ένδειξη για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με σκοπό τη μείωση των νοσηλείων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Η σημασία των MRAs στην καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης είναι καλά εμπεριστατωμένη εδώ και χρόνια, κυρίως με τις μελέτες RALES και EMPHASIS-HF, δίνοντας ένδειξη κλάσης I στη σπιρονολακτόνη και την επλερενόνη σε αυτό το φάσμα της καρδιακής ανεπάρκειας. Μέσα από τις μελέτες ARTS και ARTS-HF, διαπιστώθηκε η μη κατωτερότητα της φινερενόνης καθώς και οι λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τους άλλους δυο ανταγωνιστές της αλδοστερόνης που χρησιμοποιούνται μέχρι στιγμής. Το 2024, με τη δημοσίευση της μελέτης FINEARTS-HF, αποδείχθηκε πως η φινερενόνη μειώνει στατιστικά σημαντικά το σύνθετο σημείο των περιστατικών επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ενδιάμεσο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Συμπερασματικά, η φινερενόνη μπορεί να αποτελέσει μια βασική θεραπευτική επιλογή σε όλο το φάσμα της καρδιακής ανεπάρκειας. Ειδικότερα σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης $\geq 40\%$, η φινερενόνη θα μπορούσε να σταθεί δίπλα στους SGLT2 αναστολείς ως ο δεύτερος πυλώνας της θεραπευτικής αγωγής.

Λέξεις κλειδιά: Καρδιακή ανεπάρκεια, φινερενόνη, ανταγωνιστές υποδοχέα αλδοστερόνης

ABSTRACT

Heart failure is one of the main pathologies of the cardiovascular system. A major part in the pathophysiology of heart failure consists of the effect of aldosterone on the cardiovascular system.

The current paper aims to investigate through the existing bibliography, the role of finerenone in heart failure with reduced, intermediate and preserved ejection fraction. Finerenone is a novel, nonsteroidal, selective mineralocorticoid receptor antagonist. Based on the current guidelines of the European Society of Cardiology, finerenone is used for patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus type 2 to reduce the risk of heart failure hospitalization. The importance of MRAs for the therapy of heart failure with reduced ejection fraction is well established, mainly with the trials RALES and EMPHASIS-HF, having a class I indication for spironolactone and eplerenone respectively for this spectrum of the heart failure. Through the trials ARTS and ARTS-HF, it was shown that finerenone was not inferior compared to the other two MRAs. The results also showed that finerenone was associated with less side effects and generally had a better profile than the other two MRAs. In 2024, with the publication of the FINEARTS-HF trial got proven that finerenone resulted in a significantly lower rate of a composite of total worsening heart failure events and death from cardiovascular causes than placebo, in patients with heart failure with intermediate or preserved ejection fraction.

In conclusion, finerenone can constitute a therapeutic option for the whole spectrum of heart failure. More importantly, in patients with heart failure with intermediate or preserved ejection fraction, finerenone can stand next to SGLT2 inhibitors as the second pillar of the therapy for patients on this spectrum of heart failure.

Key words: Heart failure, finerenone, mineralocorticoid receptor antagonists

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

PAA	Ρενίνη-Αγγειοτενσίνη-Αλδοστερόνη
XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος
ΣΔ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
α-MEA	Αναστολέας Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης
ΣΑΠ	Συστολική Αρτηριακή Πίεση
KE	Κλάσμα Εξώθησης
ΚΑεΚΕ	Καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης
ΚΑενδΚΕ	Καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης
ΚΑδΚΕ	Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LV	Left Ventricle
NYHA	New York Heart Association
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MRAs	Mineralocorticoid Receptor Antagonists
NT-proBNP	N-terminal pro hormone B-type Natriuretic Peptide
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter-2

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	i
Περίληψη.....	
Abstract.....	
Συντομεύσεις.....	

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 1 – Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	2
1.1 Καρδιακή ανεπάρκεια και σύστημα PAA– Φυσιολογία-Παθοφυσιολογία.....	2
1.1.1 Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας.....	2
1.1.2 Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης – PAA.....	3
1.1.3 Αλδοστερόνη φυσιολογία-παθοφυσιολογία.....	5
1.2 Κύριοι στόχοι της εργασίας.....	6
1.2.1 Σκοπός.....	6
1.2.2 Κύριοι στόχοι της εργασίας.....	6
1.2.3 Περιγραφή της προσέγγισης του θέματος.....	6
1.2.4 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας.....	7

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 – Φινερενόνη και καρδιακή ανεπάρκεια.....	8
2.1 Φινερενόνη.....	8
2.1.1 Περιγραφή της φινερενόνης.....	8
2.1.2 Φαρμακοκινητική.....	9
2.1.3 Μεταβολισμός.....	10
2.2 MRAs και καρδιακή ανεπάρκεια.....	11
2.2.1 Μελέτη RALES.....	11
2.2.2 Μελέτη EMPHASIS-HF.....	12
2.3 Φινερενόνη και καρδιακή ανεπάρκεια.....	14
2.3.1 Η ανακάλυψη της φινερενόνης.....	14
2.3.2 Μελέτη ARTS.....	15
2.3.3 Μελέτη ARTS-HF.....	18
2.3.4 Μελέτη FIDELIO-DKD.....	21
2.3.5 Μελέτη FIGARO-DKD.....	26
2.3.6 Συγκεντρωτική ανάλυση FIDELITY.....	30
2.3.7 Μελέτη FINEARTS-HF.....	33
Κεφάλαιο 3 – Συμπεράσματα και συζήτηση.....	35
Βιβλιογραφία.....	37

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Παραδείγματα διάφορων ταξινομήσεων της καρδιακής ανεπάρκειας.....	2
Πίνακας 2. Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξώθησης.....	3

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Το σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης.....	4
Εικόνα 2. Η δράση της αλδοστερόνης.....	5
Εικόνα 3. Χημική δομή φινερενόνης.....	8
Εικόνα 4. Η απορρόφηση, κατανομή, απέκκριση και κάθαρση της φινερενόνης.....	10
Εικόνα 5. Αθροιστική Kaplan-Meier για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο καθώς και άλλων εκβάσεων με βάση την έρευνα.....	13
Εικόνα 6. Νεφρικές εκβάσεις.....	23
Εικόνα 7. Ιεραρχική κατανομή των διάφορων καταληκτικών σημείων.....	24
Εικόνα 8. Καταληκτικά σημεία της FIGARO-DKD.....	28
Εικόνα 9. Αποτελέσματα ασφαλείας της FIGARO-DKD.....	29
Εικόνα 10. Καταληκτικά σημεία της FIDELITY.....	31
Εικόνα 11. Στοιχεία του σύνθετου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου.....	32
Εικόνα 12. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της FINEARTS και τα στοιχεία του.....	34

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1. Ανάλυση Kaplan-Meier της πιθανότητας επιβίωσης μεταξύ ασθενών στο γκρουπ αναφοράς και σε αυτό της σπιρονολακτόνης.....	12
Διάγραμμα 2. Μέση διαφορά στις τιμές καλίου μελέτη ARTS.....	16
Διάγραμμα 3. Μέση διαφορά eGFR μελέτη ARTS.....	16
Διάγραμμα 4. Μέση διαφορά ΣΑΠ μελέτη ARTS.....	17
Διάγραμμα 5. Αλλαγές στο NT-proBNP μελέτη ARTS.....	18
Διάγραμμα 6. Ανάλυση Kaplan-Meier της πιθανότητας επιβίωσης μεταξύ ασθενών στο γκρουπ αναφοράς και σε αυτό της σπιρονολακτόνης.....	20
Διάγραμμα 7. Θνητότητα σε ασθενείς που έλαβαν επλερερόνη και διαφορετικές δόσεις φινερενόνης.....	20
Διάγραμμα 8. Μέση απόκλιση καλίου μελέτη ARTS-HF.....	21
Διάγραμμα 9. Λόγος αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων και κάλιο ορού μελέτη FIDELIO-DKD.....	25

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την αδυναμία της καρδιάς να εξωθήσει ικανή ποσότητα αίματος ώστε να καλύψει τις ανάγκες του οργανισμού ή όταν το επιτυγχάνει γίνεται με αύξηση των πιέσεων πλήρωσης[1]. Ειδικότερα, σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιολογίας, η καρδιακή ανεπάρκεια δεν αποτελεί μια μεμονωμένη παθολογική διάγνωση, παρά ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, οίδημα σφυρών, εύκολη κόπωση) και σημεία (π.χ. αυξημένη σφαγιτιδική πίεση, παθολογική ακρόαση πνευμόνων και περιφερικά οιδήματα), με συνοδές υπάρχουσες δομικές ή/και λειτουργικές ανωμαλίες της καρδιάς που οδηγούν σε αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις ή/και ανεπαρκή καρδιακή παροχή σε κατάσταση ηρεμίας ή κατά τη διάρκεια της άσκησης[2]. Κατά περιόδους διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί με μία από αυτές να αφορά τους ανταγωνιστές υποδοχέα αλδοστερόνης (MRAs). Αυτή τη στιγμή 2 MRAs χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη. Δύο μεγάλες μελέτες καθιέρωσαν αυτούς τους δύο MRAs στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, η μελέτη RALES[3] (σπιρονολακτόνη) και η μελέτη EMPHASIS-HF[4] (επλερενόνη). Αυτή τη στιγμή, οι δύο αυτοί MRAs συστήνονται για τη θεραπεία ασθενών με σταθερή NYHA II-IV κλάση και ΚΕ <35%, σε συνδυασμό με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου/ανταγωνιστή του υποδοχέα AT1 της αγγειοτενσίνης 2, έναν SGLT2 αναστολέα και έναν β-αποκλειστή[5]. Καθώς οι άνωθεν MRAs συνοδεύονται από συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά και το γεγονός ότι δεν χρησιμοποιούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο αλλά και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, δημιούργησε την ανάγκη για τη δημιουργία μελετών και φαρμάκων με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και καλύτερη αποτελεσματικότητα, που θα στοχεύει και σε αυτό το φάσμα της καρδιακής ανεπάρκειας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : Καρδιακή Ανεπάρκεια

1.1 Καρδιακή ανεπάρκεια και σύστημα PAA– Φυσιολογία-Παθοφυσιολογία

1.1.1 Ταξινόμηση Καρδιακής Ανεπάρκειας

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η καρδιακή ανεπάρκεια δεν αποτελεί μια συγκεκριμένη διάγνωση, παρά μία οντότητα με διάφορα συμπτώματα και σημεία. Για το λόγο αυτό υπάρχουν διάφορες προτάσεις ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με τα συμπτώματα, το ΚΕ, την αιτιολογία κτλ. Καθεμία κατάταξη έχει και διαφορετική χρησιμότητα ανάλογα με το αν κάποιος ασθενής θα λάβει μια φαρμακευτική αγωγή ή όχι, ή και ακόμα για το ποια προβλέπεται να είναι η πρόγνωση του ασθενούς[6]. Έτσι ανάλογα με τον τρόπο ταξινόμησης διαμορφώνεται ο παρακάτω πίνακας.

NYHA class[7]	I, II, III, IV based on symptom severity
Ejection fraction[8]	HFrEF, HFmrEF, HFpEF based on left ventricular ejection fraction
Aetiology[9]	Specific aetiology of HF, e.g. ischaemic/non-ischaemic, valvular, hypertensive, infiltrative cardiomyopathy such as cardiac amyloidosis, peripartum cardiomyopathy, viral myocarditis, chemotherapy-induced cardiomyopathy
Disease progression (ACCF/AHA)[7],[10]	Stages A, B, C, D according to presence of HF symptoms and signs and cardiac structural changes
MOGES[11]	Morpho-functional phenotype (M), organ(s) involvement (O), genetic inheritance pattern (G), etiological annotation (E) including genetic defect or underlying disease/substrate, and the functional status (S)
INTERMACS profiles of advanced HF[12]	Profiles 1 through 7 according to symptoms, functional capacity, haemodynamic stability for patients who are considered for advanced HF therapies

Πίνακας 1. Παραδείγματα διάφορων ταξινομήσεων της καρδιακής ανεπάρκειας

(Πηγή: Bozkurt B, et al. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar;23(3):352–80)

Η ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης χρησιμοποιείται πολύ συχνά, ειδικά από τις κατευθυντήριες οδηγίες, με σκοπό τη χορήγηση ή μη κάποιας θεραπευτικής αγωγής[2,7,13]. Με βάση το κλάσμα εξώθησης έχουμε συμφωνία μεταξύ των διάφορων οδηγιών για την ΚΑεΚΕ και την ΚΑδΚΕ. Ωστόσο, διαφωνία υπάρχει στο κλάσμα εξώθησης μεταξύ 41-49% για την ταξινόμηση του. Με βάση την Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιολογίας, η καρδιακή ανεπάρκεια με βάση το κλάσμα εξώθησης ορίζεται ως HFrEF (ΚΑεΚΕ) όταν το κλάσμα εξώθησης (LVEF) $\leq 40\%$, HFmrEF (ΚΑενδΚΕ) όταν το LVEF είναι 41-49% και HFpEF (ΚΑδΚΕ) όταν το LVEF είναι $\geq 50\%$ [14].

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1 Symptoms $\pm$ Signs	Symptoms $\pm$ Signs	Symptoms $\pm$ Signs
	2 LVEF $\leq 40\%$	LVEF 41–49%	LVEF $\geq 50\%$
	3 –	–	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides

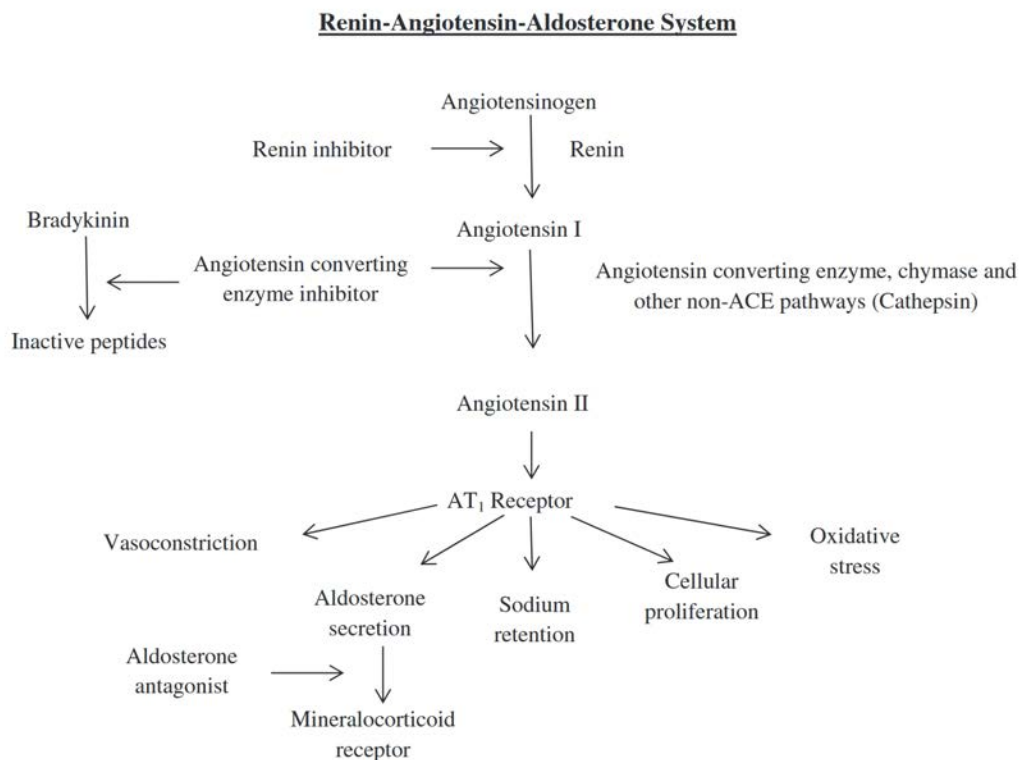
Πίνακας 2. Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξώθησης. LVEF=Κλάσμα εξώθησης

(Πηγή: McDonagh TA, et al. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599–726)

1.1.2 Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης

Η παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Ένας μείζον παράγοντας στην ανάπτυξη και διατήρηση της καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί το σύστημα ΡΑΑ. Το σύστημα ΡΑΑ αφορά τη δράση και την αλληλεπίδραση της ρενίνης, της αγγειοτενσίνης και της αλδοστερόνης. Η ρενίνη είναι ένα ένζυμο της ομάδας των ασπαρτυλ-πρωτεασών, που παράγεται από τα παρασπειραματικά κύτταρα του προσαγωγού αρτηριολίου με τη μετατροπή της προρενίνης σε ρενίνη. Βαροϋποδοχείς στο τοίχωμα του προσαγωγού αρτηριολίου απαντούν στη μειωμένη πίεση, προκαλώντας έκκριση της ρενίνης. Πτώση του συστηματικού όγκου μπορεί επιπλέον να ανιχνευθεί από τους βαροϋποδοχείς με αποτέλεσμα την περαιτέρω έκκριση ρενίνης. Η ρενίνη με τη

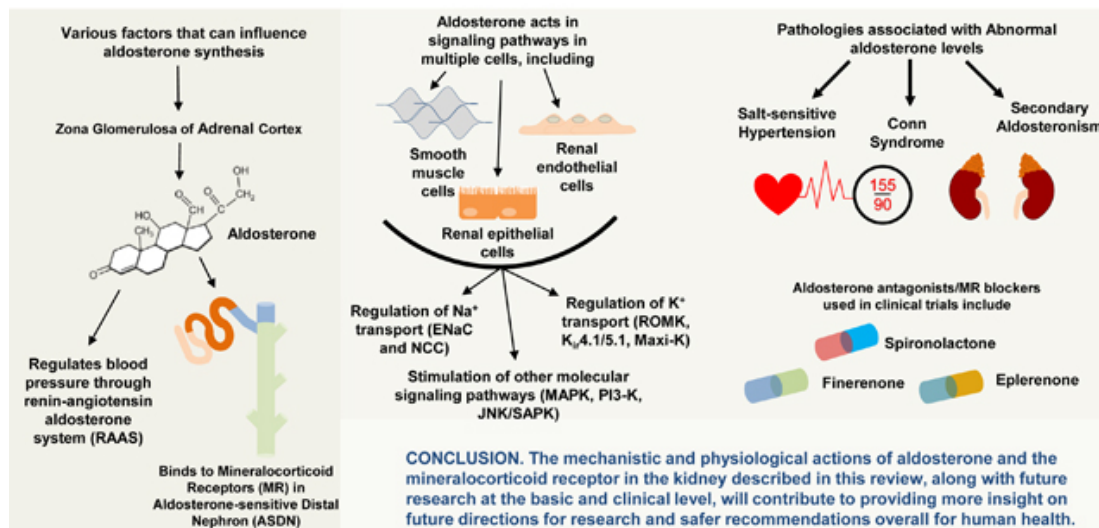
σειρά της μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο -αφαιρώντας του 10 αμινοξέα- σε αγγειοτενσίνη I, η οποία μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου, μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II. Η αγγειοτενσίνη II δρα μέσω του AT₁ υποδοχέα προκαλώντας διάφορες ενέργειες όπως αγγειοσύσπαση, αύξηση επαναπρόσληψης νατρίου και ύδατος, έκκριση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια, ανάπτυξη ινοβλαστών και εναπόθεση κολλαγόνου στο μυοκάρδιο[15].



Εικόνα 1. Το σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης
(Ανατύπωση από: Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014 Feb;32(1):21-32, vii.)

1.1.3 Αλδοστερόνη: Φυσιολογία-Παθοφυσιολογία

Aldosterone: Renal Action & Physiological Effects



Εικόνα 2. Η δράση της αλδοστερόνης

(Ανατύπωση από: Johnston JG, Welch AK, Cain BD, Sayeski PP, Gumz ML, Wingo CS. Aldosterone: Renal Action and Physiological Effects. Compr Physiol. 2023 Mar 30;13(2):4409-4491.)

Η αλδοστερόνη πρόκειται για μια ορμόνη, πιο συγκεκριμένα ένα αλατοκορτικοειδές που ανήκει στην κατηγορία των στεροειδών. Η έκκριση της γίνεται από τον φλοιό των επινεφριδίων και ελέγχεται από τη συγκέντρωση του εξωκυττάριου καλίου, από την αδενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH) και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης[16]. Στη συνέχεια, συνδέεται με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MR), δρώντας σε διάφορους ιστούς με σκοπό τη διατήρηση της ομοιοστασίας του ύδατος και των ηλεκτρολυτών. Πιο συγκεκριμένα, στο νεφρό προκαλεί επαναρρόφηση νατρίου και αποβολή οξέος με σκοπό την διατήρηση ομοιοστασίας του καλίου. Ωστόσο, η περίσσεια αλδοστερόνης μπορεί να έχει δυσμενή αποτελέσματα για τον οργανισμό. Στο νεφρό μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή, σπειραματοσκλήρυνση και ίνωση, οδηγώντας έτσι στην εμφάνιση χρόνιας νεφρικής βλάβης[16,17]. Όπως προαναφέρθηκε, η δράση της αλδοστερόνης δεν περιορίζεται μόνο στο νεφρό. Τα επίπεδα της αλδοστερόνης σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη και εναπόθεση σπλαχνικού λίπους[16,18]. Επιπλέον, έχει άμεση επίδραση στα αγγεία μέσω φλεγμονής, οξειδωτικού στρες, ίνωσης και υπερτροφίας[16,19]. Μέσω του επιθηλιακού καναλιού του νατρίου (ENaC), μπορεί να προκαλέσει επιθηλιακή και αγγειακή σκληρότητα[16,20]. Τα επίπεδα της αλδοστερόνης επιπρόσθετα συσχετίζονται και με τον κίνδυνο θρόμβωσης[16,21].

Σημαντική είναι και η επίδραση της αλδοστερόνης στην καρδιακή ανεπάρκεια δημιουργώντας υπερτροφία και ίνωση της αριστερής κοιλίας, προκαλώντας την αναδιαμόρφωσή της[16,22]. Η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας προκαλεί αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης, που με τη σειρά της η αυξημένη τελοδιαστολική πίεση προκαλεί μειωμένη παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο[16,23]. Συσχέτιση των επιπέδων της αλδοστερόνης έχει περιγραφεί και με την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής[16,24], μιας συχνής συννοσηρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας.

1.2 Κύριοι στόχοι της εργασίας

1.2.1 Σκοπός

Η παρούσα διπλωματική εργασία καλείται να μελετήσει έναν νεότερο αναστολέα των αλατοκορτικοειδών την φινερενόνη, και την επίδραση της στην καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο, ενδιάμεσο καθώς και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Ειδικότερα, θα γίνει αναφορά τόσο στην ίδια την ουσία και τη φαρμακοτεχνική της μορφή, όσο και στις διάφορες επιδράσεις της τόσο στην καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και στην χρόνια νεφρική νόσο και τον σακχαρώδη διαβήτη που αποτελούν συχνές συννοσηρότητές της.

1.2.2 Κύριοι στόχοι της εργασίας

Κύριος στόχος της εργασίας είναι να πραγματοποιηθεί μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης και ερευνών, την επίδραση της φινερενόνης στην καρδιακή ανεπάρκεια, στους τρόπους με τον οποίο δρα η ουσία, καθώς και στις διαφορές της με τις άλλες δύο ουσίες της ίδιας κατηγορίας, την επλερενόνη και την σπιρονολακτόνη.

1.2.3 Συνοπτική περιγραφή της προσέγγισης του θέματος

Για να γίνει καλύτερα κατανοητή η σημασία της δράσης της φινερενόνης, στο γενικό μέρος περιεγράφηκε συνοπτικά ο τρόπος δράσης της αλδοστερόνης καθώς και τα αποτελέσματα της δράσης της. Έτσι, περιγράφοντας στη συνέχεια στο ειδικό μέρος την φινερενόνη, θα είναι πιο εύκολη η παράθεση και κατανόηση των αποτελεσμάτων των διάφορων ερευνών που συνέβαλαν στην χρησιμοποίηση της στην κλινική πράξη.

1.2.4 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Όπως ήδη αναφέρθηκε, για την εκπόνηση και την συγγραφή της εργασίας χρησιμοποιήθηκε η βιβλιογραφική ανασκόπηση, μέσω κυρίως της βάσης δεδομένων της MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) της PubMed, χρησιμοποιώντας τους όρους: Finerenone, Heart Failure, Aldosterone, Renin-angiotensin-aldosterone system, Minrelocorticoid receptor antagonist. Συμπεριλήφθηκαν τα άρθρα που ήταν στην αγγλική γλώσσα. Μέσω ανάγνωσης των περιλήψεων, επιλέχθηκαν εκείνα τα άρθρα που έγινε ανάγνωση του πλήρους κειμένου με σκοπό την καλύτερη κατανόηση και αποτύπωση στην παρούσα διπλωματική εργασία. Τέλος, στη συγγραφή της διπλωματικής εργασίας χρησιμοποιήθηκαν και εκπαιδευτικά συγγράμματα ως πηγές πληροφοριών.

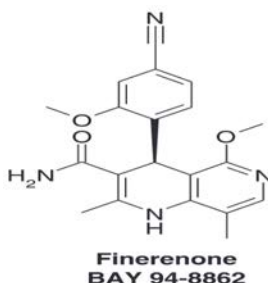
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΦΙΝΕΡΕΝΟΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

2.1 Φινερενόνη

2.1.1 Περιγραφή της Φινερενόνης

Η φινερενόνη ή αλλιώς γνωστή και ως BAY 94-8862 αποτελεί ένα μη στεροειδές, εκλεκτικό αναστολέα του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών με μοριακό βάρος 378.4 g/mol[25]. Η φινερενόνη έλαβε έγκριση τον Ιούλιο του 2021 με σκοπό τη μείωση του κινδύνου ελάττωσης του eGFR, τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας, καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς και μείωσης του κινδύνου νοσηλείας από καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2)[26].



Εικόνα 3. Χημική δομή φινερενόνης

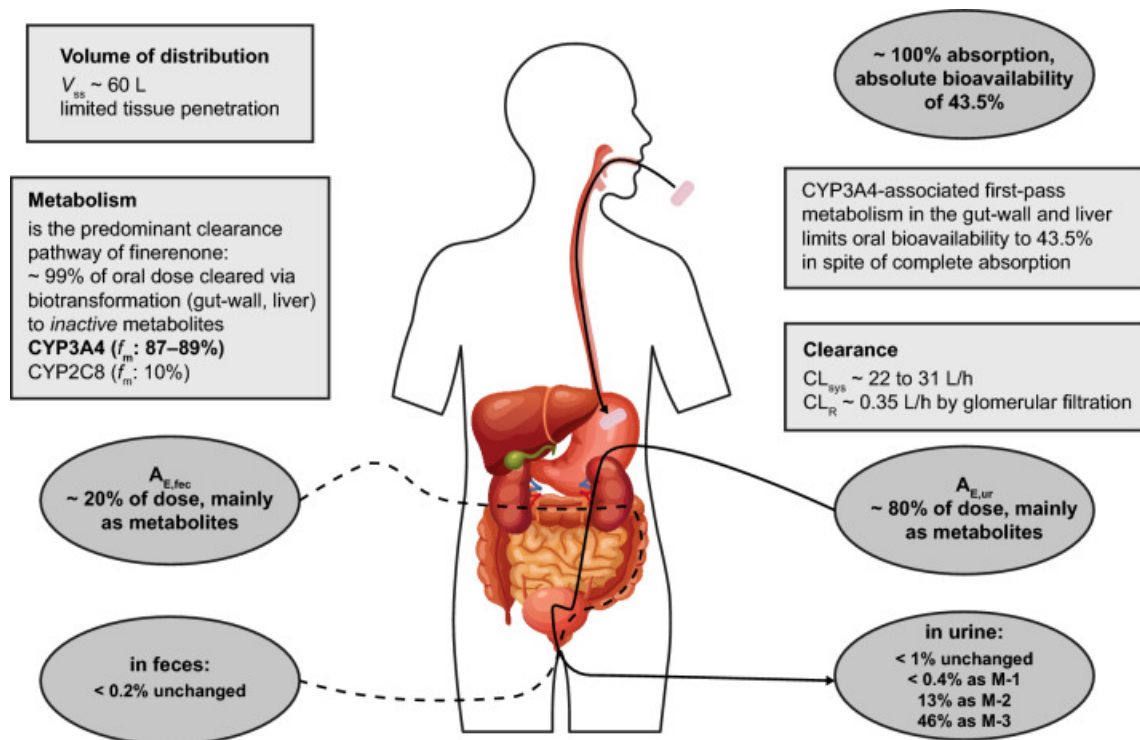
(Ανατύπωση από: Baker ME, Katsu Y. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Evolution of the mineralocorticoid receptor: sequence, structure and function. J Endocrinol. 2017 Jul;234(1):T1-T16)

2.1.2 Φαρμακοκινητική

Ο τρόπος χορήγησης της φινερενόνης είναι από του στόματος. Η απορρόφηση σε νήσις είναι η μέγιστη, ενώ η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου συνήθως επιτυγχάνεται σε διάστημα 0.5-1.25 ωρών[27]. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι ~2 ώρες, μικρότερος από τους αντίστοιχους της σπιρονολακτόνης και της επλερενόνης (>12 και 3-5 ώρες αντίστοιχα)[28]. Πειραματικά δεδομένα σε τρωκτικά έχουν δείξει πως το φάρμακο κατανέμεται σχεδόν ισόποσα τόσο στην καρδιά όσο και στους νεφρούς, σε αντίθεση με την σπιρονολακτόνη και την επλερενόνη που εμφανίζουν 6 φορές και 3 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση στους νεφρούς αντίστοιχα[28,29].

Δεδομένα για τη φαρμακοκινητική της φινερενόνης υπάρχουν και σε ειδικούς πληθυσμούς. Όσον αφορά την ηλικία, σε ≥ 65 έτη φάνηκε μείωση της κάθαρσης του φαρμάκου κατά 25% σε σχέση με τους νέους ανθρώπους ηλικίας ≤ 45 έτη σε μία μελέτη Φάσης Ι[27,30]. Διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα δεν έχουν φανεί με βάση τη μελέτη Φάσης Ι αλλά και με βάση την popPK ανάλυση της FIDELIO-DKD[27,31]. Με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και πιο συγκεκριμένα για $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ φάνηκε μια μικρή μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον οργανισμό[27]. Επιπλέον, σε μελέτες Φάσης Ι φάνηκε μια τάση μείωσης της κάθαρσης του φαρμάκου (-25%) στους Ασιάτες σε σχέση με τους Καυκάσιους[27]. Η κάθαρση της φινερενόνης μειώνεται σε νεφρική βλάβη, τόσο στη μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 mL/min) κατά 25%, όσο και σε σοβαρή νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ mL/min}$) κατά 27%, σε σχέση με το δείγμα αναφοράς με κάθαρση κρεατινίνης $\geq 90 \text{ mL/min}$ [30]. Τέλος, μείωση της κάθαρσης της φινερενόνης φάνηκε και σε μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh b, score 7-9) σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό κατά 28%. Δε μελετήθηκαν ωστόσο ασθενείς με κίρρωση και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh C)[27,32].

2.1.3 Μεταβολισμός



Εικόνα 4. Η απορρόφηση, κατανομή, απέκκριση και κάθαρση της φινερενόνης. $A_{E, fec}$ ποσότητα φαρμάκου που απεκκρίνεται στα κόπρανα, $A_{E, ur}$ ποσότητα που απεκκρίνεται στα ούρα, CL_{sys} συστηματική κάθαρση, CL_R νεφρική κάθαρση, f_m κλάσματα που μεταβολίζονται, $t_{1/2}$ σταθερή κατάσταση όγκου κατανομής.

(Ανατύπωση από: Heinig R, Eissing T. The Pharmacokinetics of the Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone. Clin Pharmacokinet. 2023 Dec;62(12):1673-1693)

Η φινερενόνη δεν έχει ενεργούς μεταβολίτες[33]. Δύο κύρια μονοπάτια βιομετατροπής έχουν χαρακτηριστεί. Πρώτο και κύριο, μέσω οξείδωσης της διυδροναφθυριδίνης στο παράγωγο της ναφθυριδίνη M-1, ακολουθώντας η υδροξυλίωση σε M-2 και τέλος η οξείδωση σε καρβοξυλικό οξύ M-3. Δεύτερο μονοπάτι, πιθανώς μέσω μιας ενδιάμεσης εποξείδωσης με μεταγενέστερη υδρόλυση σε M-4 και M-5[27]. Το CYP3A4 που εκφράζεται στο έντερο συμβάλλει στην πρώτη μετατροπή της φινερενόνης στο μεταβολίτη M-1[27,34]. Η φινερενόνη μεταβολίζεται κατά 90% από το CYP3A4 και κατά 10% από το CYP2C8[35,36]. Μετά τη λήψη του φαρμάκου από του στόματος το 79.6% αποβάλλεται στα ούρα και στα κόπρανα το 21.2%. Συνολικά, το 1% του φαρμάκου αποβάλλεται αναλλοίωτο από τον οργανισμό[27,29].

2.2 MRAs και καρδιακή ανεπάρκεια

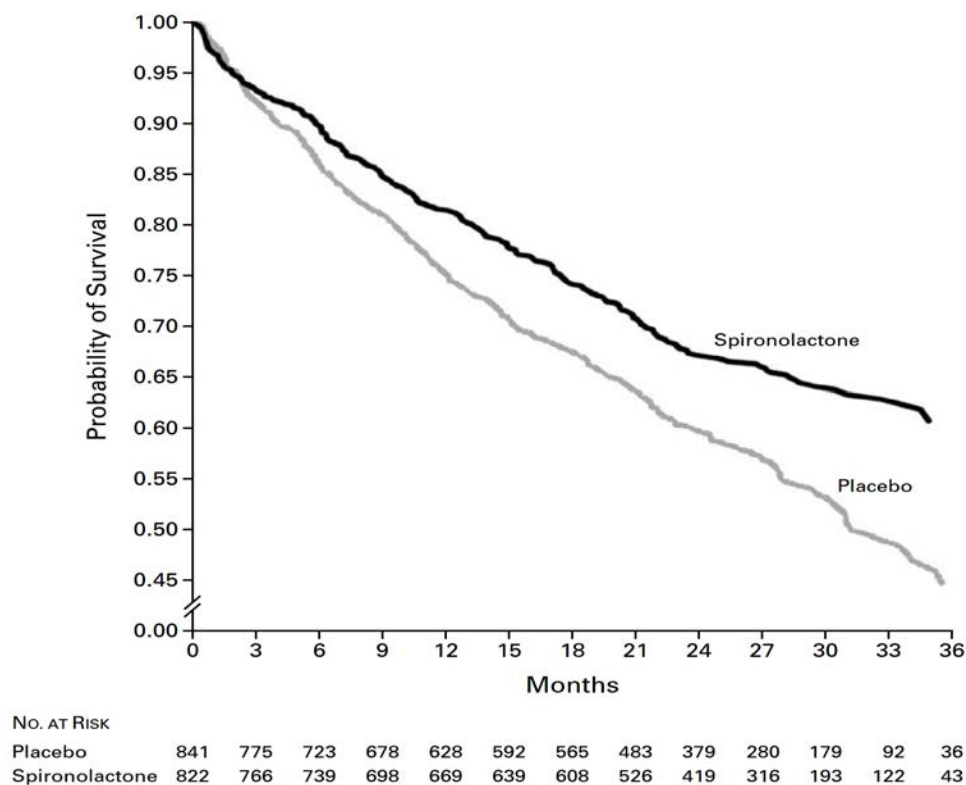
Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας δύο ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη έχουν ένδειξη Class I για την αντιμετώπιση της ΚΑεΚΕ, ενώ για την ΚΑενδΚΕ και ΚΑδΚΕ έχουν ένδειξη Class IIb[14]. Δύο μεγάλες μελέτες καθιέρωσαν τα φάρμακα αυτά στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης. Χρονολογικά, η πρώτη αφορά τη σπιρονολακτόνη και πρόκειται για τη μελέτη RALES, ενώ η δεύτερη αφορά την επλερενόνη και πρόκειται για τη μελέτη EMPHASIS-HF. Όσον αφορά τη φινερενόνη, αυτή τη στιγμή έχει ένδειξη με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας του 2023, σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ2 με σκοπό τη μείωση του κινδύνου νοσηλείας από καρδιακή ανεπάρκεια, κάτι που επιβεβαιώθηκε από τις μελέτες FIDELIO-DKD και FIGARO-DKD[37].

2.2.1 Μελέτη RALES

Η μελέτη RALES αποτελεί τη μελέτη εκείνη που καθιέρωσε τη χρήση της σπιρονολακτόνης στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης. Η RALES πραγματοποιήθηκε το 1999 και πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη που περιέλαβε 1663 ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης που δεν ξεπερνούσε το 35%. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς ήδη λάμβαναν έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου, ένα διουρητικό της αγκύλης, καθώς και οι περισσότεροι ασθενείς λάμβαναν και διγοξίνη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ολική θνητότητα[3].

Τα αποτελέσματα της έρευνας μετά από μια μέση παρακολούθηση 24 μηνών, λόγω πρόωρης διακοπής της μελέτης μετά από σαφή υπεροχή της σπιρονολακτόνης, έδειξαν πως η θνητότητα στον πληθυσμό αναφοράς ήταν 46%, σε αντίθεση με την ομάδα της σπιρονολακτόνης που ήταν 35% ($P < 0.001$). Αυτή η μείωση κατά 30% στον κίνδυνο θανάτου αποδόθηκε τόσο στην καθυστέρηση προόδου της καρδιακής ανεπάρκειας, όσο και στο μικρότερο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου από καρδιακά αίτια. Μείωση επίσης διαπιστώθηκε και στις νοσηλείες λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (35% λιγότερες στο γκρουπ της σπιρονολακτόνης). Επιπρόσθετα, η εμφάνιση συμπτωμάτων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ήταν στατιστικά μικρότερη στην ομάδα της

σπιρονολακτόνης ($P < 0.001$). Γυναικομαστία ή μαστωδυνία εμφανίστηκε στο 10% των ανδρών στην ομάδα της σπιρονολακτόνης σε αντίθεση με την ομάδα αναφοράς που ήταν 1% ($P < 0.001$)[3].



Διάγραμμα 1. Ανάλυση Kaplan-Meier της πιθανότητας επιβίωσης μεταξύ ασθενών στο γκρουπ αναφοράς και σε αυτό της σπιρονολακτόνης

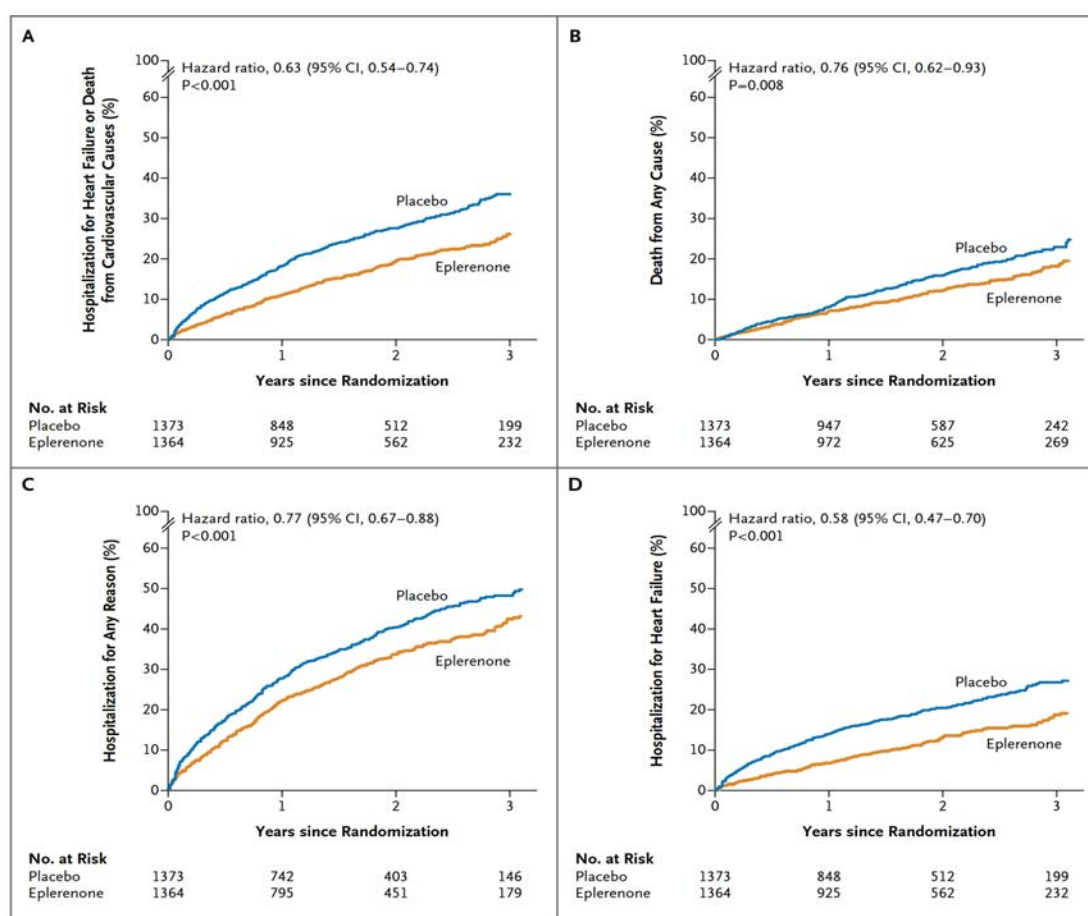
(Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999 Sep 2;341(10):709-17)

2.2.2 Μελέτη EMPHASIS-HF

Η μελέτη EMPHASIS-HF πραγματοποιήθηκε το 2011 και πραγματευόταν την επίδραση της επλερενόνης στην καρδιακή ανεπάρκεια. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για μια διπλή τυφλή μελέτη συνολικά 2737 ασθενών, που χωρίστηκαν στην ομάδα που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (1373 ασθενείς) και σε εκείνη που έλαβαν την επλερενόνη (1364 ασθενείς). Η μέγιστη δόση της επλερενόνης ήταν 50 mg ημερησίως, σε συνδυασμό με τη συνήθη θεραπευτική αγωγή. Οι ασθενείς είχαν συμπτωματολογία NYHA II καθώς και ΚΕ που δεν υπερέβαινε το 35%[4]. Μια διαφορά σε σχέση με τη RALES αφορά το γεγονός ότι κατά τη μελέτη RALES οι περισσότεροι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία κυρίως

με β-αποκλειστή, ενώ στην EMPHASIS-HF λάμβαναν τόσο β-αποκλειστή όσο και έναν α-MEA ή έναν αναστολέα υποδοχέα αγγειοτενσίνης[5]. Το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια ή οι νοσηλείες από καρδιακή ανεπάρκεια. Όπως και στη RALES η μελέτη διακόπηκε σύντομα λόγω της σαφούς υπεροχής της επλερενόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου με ένα μέσο follow-up 21 μηνών.

Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας, φάνηκε η πως η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ήταν 18.3% στο γκρουπ της επλερενόνης, σε αντίθεση με 25.9% στο γκρουπ του εικονικού φαρμάκου ($P < 0.001$). Επιπλέον, επίπεδα καλίου > 5.5 mmol/L διαπιστώθηκαν σε ποσοστό 11.8% στην ομάδα της επλερενόνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο που το 7.2% εμφάνισε αυξημένα επίπεδα ($P < 0.001$).



Εικόνα 5. Αθροιστική Kaplan-Meier για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο καθώς και άλλων εκβάσεων με βάση την έρευνα.

(Πηγή: Zannad F, et al, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21.)

2.3 Φινερενόνη και καρδιακή ανεπάρκεια

2.3.1 Η ανακάλυψη της φινερενόνης

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η υπερβολική ενεργοποίηση του υποδοχέα της αλδοστερόνης από τις στεροειδικές ορμόνες αλδοστερόνη και κορτιζόλη συμβάλλει στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η σπιρονολακτόνη που αποτελεί έναν αναστολέα των αλατοκορτικοειδών πρώτης γενιάς συνοδεύεται από κάποιες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπερκαλιαιμία, επώδυνη γυναικομαστία στους άνδρες, στυτική δυσλειτουργία καθώς και διαταραχές της έμμηνου ρήσεως. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η σπιρονολακτόνη δεν εμφανίζει ιδιαίτερη εκλεκτικότητα στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, αλλά εμφανίζει τόσο ανταγωνιστικότητα στον υποδοχέα των ανδρογόνων όσο και αγωνιστική δράση προς τον υποδοχέα της προγεστερόνης[38]. Επιπλέον, η σπιρονολακτόνη επηρεάζει τον περιφερικό μεταβολισμό της τεστοστερόνης, με αποτέλεσμα να προκύπτουν μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης στον οργανισμό[39].

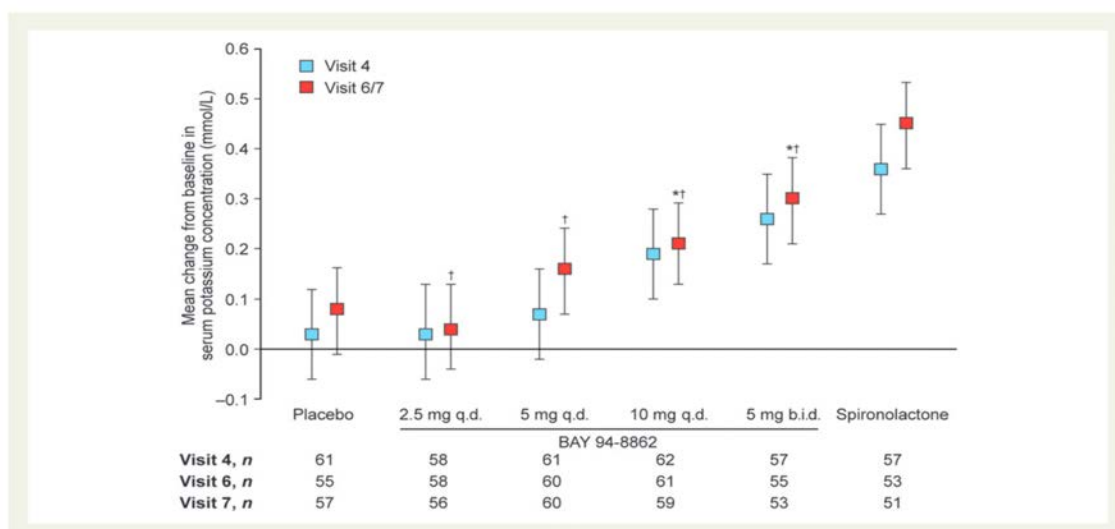
Η επλερενόνη είναι ένας αναστολέας του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών δεύτερης γενιάς που εμφανίζει καλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με τη σπιρονολακτόνη, ωστόσο εμφανίζει 40 φορές μικρότερη δραστικότητα *in vitro* καθώς και μικρότερη αποτελεσματικότητα[38,40].

Γνωρίζοντας τα μειονεκτήματα και τις ιδιαιτερότητες της σπιρονολακτόνης και της επλερενόνης, δημιουργήθηκε η ανάγκη για την ανακάλυψη νέων πιο ισχυρών και περισσότερο εκλεκτικών ανταγωνιστών του υποδοχέα της αλδοστερόνης. Είχε φανεί από μελέτες πως κάποιες διυδροπυριδίνες μπορούν να δράσουν σαν αναστολείς του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε έκπληξη καθώς η ομάδα αυτή αποτελεί τους γνωστούς αναστολείς διαύλων ασβεστίου[40]. Έτσι, οι επιστήμονες προσπάθησαν να δημιουργήσουν MRAs με ή χωρίς την ύπαρξη του L-type αναστολέα διαύλων ασβεστίου[38,41]. Το αποτέλεσμα ήταν να δημιουργηθούν διάφοροι νέοι MRAs μεταξύ των οποίων ήταν και η φινερενόνη. Κατ' ακολουθία, προέκυψαν οι πρώτες μελέτες με σκοπό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και ο τρόπος δράσης του φαρμάκου σε διάφορους πληθυσμούς, όπως στους ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια.

2.3.2 Μελέτη ARTS

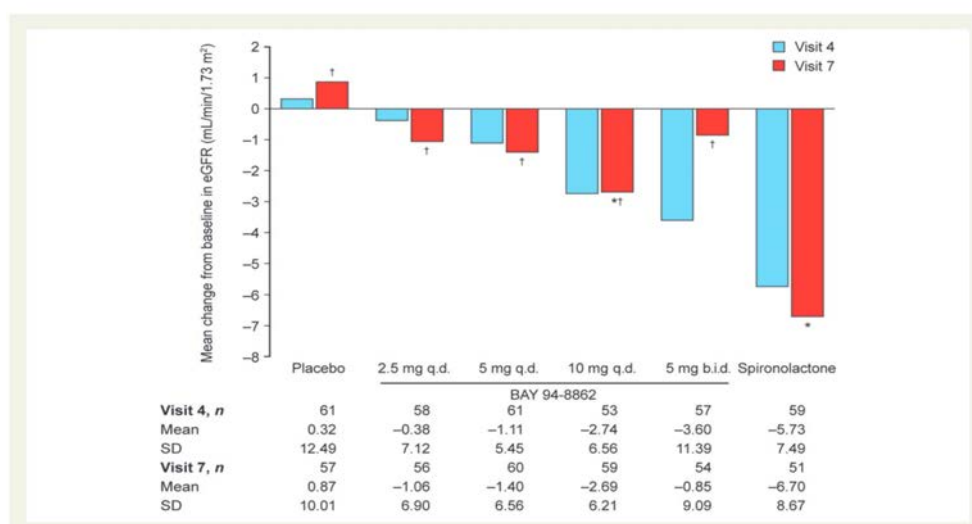
Το 2013 δημοσιεύθηκε η μελέτη ARTS με σκοπό να ελέγξει την ασφάλεια της φινερενόνης, ενός αρκετά ισχυρού και εκλεκτικού MRA, σε ασθενείς που έπασχαν από ΚΑΕΚΕ και ήπια ή μέτρια χρόνια νεφρική νόσο[32]. Πρόκειται για μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, με δύο σκέλη (εικονικό φάρμακο και σπιρονολακτόνη). Οι ασθενείς είχαν ΚΕ $\leq 40\%$ και eGFR 60-90 mL/min/1.73 m² στο πρώτο σκέλος και 30-60 mL/min/1.73 m² στο δεύτερο, με βάση την ταξινόμηση MDRD. Το Α μέρος έλεγχε την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της από του στόματος χορηγούμενης φινερενόνης σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ και ήπια νεφρική νόσο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Το Β μέρος είχε ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο τα επίπεδα καλίου στον ορό σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ και μετρίου βαθμού ΧΝΝ, καθώς και τη σύγκριση της φινερενόνης με τη σπιρονολακτόνη (μέγιστη δόση 50 mg) ως δευτερεύον σημείο.

Συνολικά στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 782 ασθενείς και τυχαιοποιήθηκαν 458 (80% άνδρες) στο μέρος Α και 393 (79% άνδρες) στο μέρος Β. Η φινερενόνη δόθηκε σε δόσεις 2,5, 5 και 10 mg ημερησίως. Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας, αρχικά επιβεβαιώθηκε η ασφάλεια και η ανεκτικότητα των διάφορων δόσεων φινερενόνης. Όσον αφορά το μέρος Β, στις μεγαλύτερες δόσεις φινερενόνης διαπιστώθηκαν υψηλότερες τιμές καλίου στον ορό σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Πιο συγκεκριμένα σε άπαξ δόση ημερησίως 10 mg ή 5 mg δύο φορές την ημέρα, διαπιστώθηκαν υψηλότερες τιμές καλίου στις επισκέψεις 6 (ημέρα 22 ± 2) και 7 (29 ± 2) στην ομάδα της φινερενόνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($P = 0.0243$ και $P = 0.0003$, αντίστοιχα). Ωστόσο, στις μικρότερες δόσεις (5 mg άπαξ ή 2,5 δις ημερησίως) δε φάνηκε ιδιαίτερη διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στην 4^η επίσκεψη (ημέρα 15 ± 1) και στο τέλος της έρευνας ($P = 0.1623$ και $P = 0.5745$, αντίστοιχα). Σε σχέση με τη σπιρονολακτόνη, η μέση αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου ήταν σημαντικά μικρότερη ($P < 0.0001$ για δόσεις 2,5, 5, 10 mg άπαξ ημερησίως και $P = 0.0107$ για δόση 5 mg δύο φορές/ημέρα).



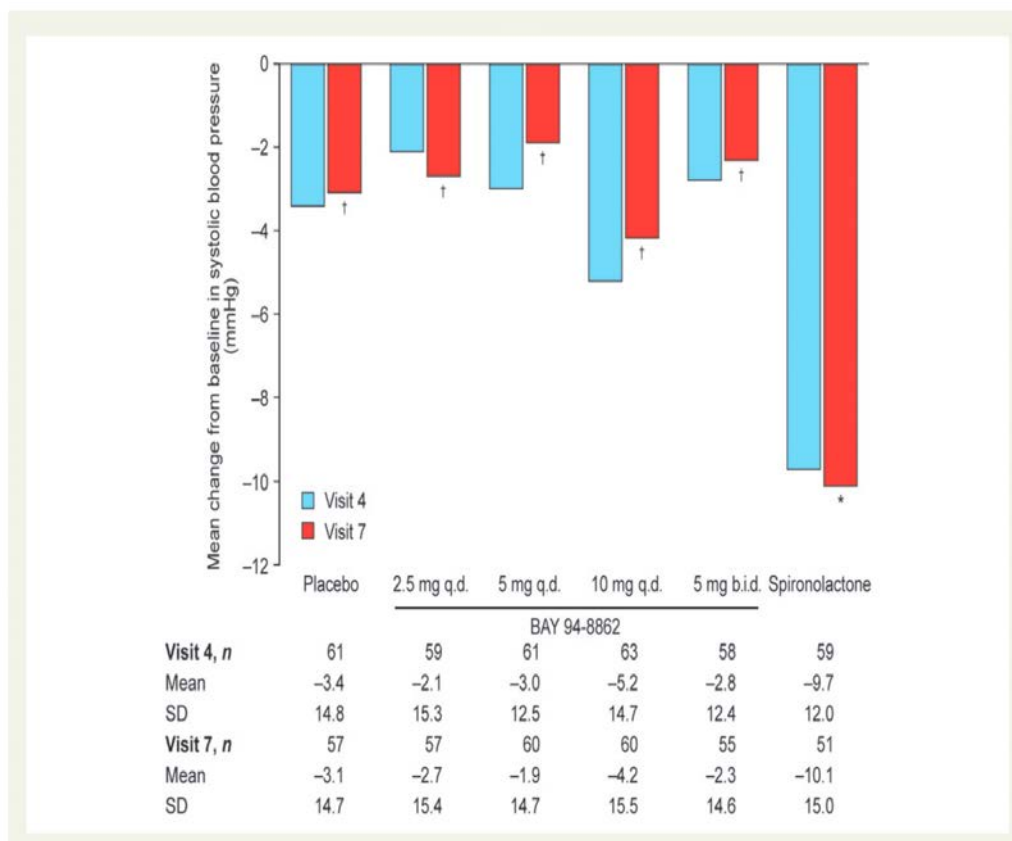
Διάγραμμα 2. Μέση διαφορά από την έναρξη μέχρι τις επισκέψεις 4 (ημέρα 15 ± 1), 6 (ημέρα 22) και 7 (ημέρα 29 ± 2) μεταξύ της φινερενόνης, του εικονικού φαρμάκου (placebo) και της σπιρονολακτόνης, όσον αφορά τις τιμές καλίου του ορού.

Η ελάττωση του eGFR ήταν σημαντικότερη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ωστόσο ήταν μικρότερη σε σχέση με την ελάττωση που προκαλούσε η σπιρονολακτόνη ($P = 0.0002-0.0133$ κατά την επίσκεψη 7).



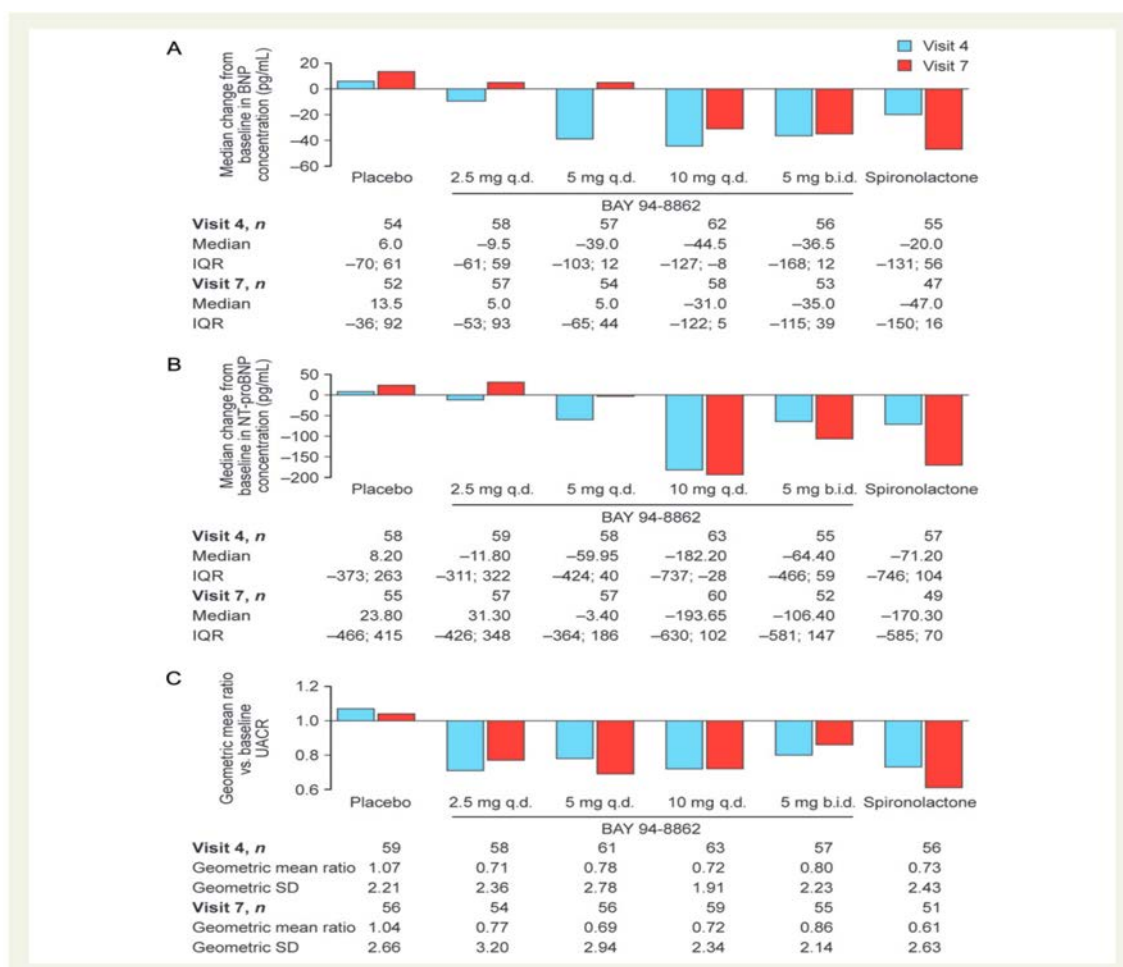
Διάγραμμα 3. Μέση διαφορά από την έναρξη μέχρι τις επισκέψεις 4 (ημέρα 15 ± 1) και 7 (ημέρα 29 ± 2), μεταξύ του εικονικού φαρμάκου, της φινερενόνης και της σπιρονολακτόνης όσον αφορά τις τιμές του eGFR συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις επισκέψεις 6,7.

Η ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου και μικρότερη από την ελάττωση που προκαλούσε η σπιρονολακτόνη.



Διάγραμμα 4. Μέση διαφορά της ΣΑΠ από την έναρξη μέχρι τις επισκέψεις 4 (ημέρα 15 ± 1) και 7 (ημέρα 29 ± 2) μεταξύ του εικονικού φαρμάκου, της φινερενόνης και της σπιρονολακτόνης.

Τα επίπεδα του BNP και NT-proBNP ήταν ελαφρώς αυξημένα στο γκρουπ του εικονικού φαρμάκου. Μεταξύ της φινερενόνης και της σπιρονολακτόνης η ελάττωση των νατριουρητικών πεπτιδίων ήταν παρόμοια, ενώ υπήρχε μια τάση για μεγαλύτερη ελάττωση στις υψηλότερες δόσεις της φινερενόνης.



Διάγραμμα 5. Αλλαγές μεταξύ έναρξης και επισκέψεων 4 (ημέρα 15 ± 1) και 7 (ημέρα 29 ± 2) στα επίπεδα ορού του BNP (A: μέση αλλαγή), NT-proBNP (B: μέση αλλαγή) και του UACR - λόγου αλβουμίνη ούρων/κρεατινίνη- (C: γεωμετρική μέση τιμή).

Συμπερασματικά με βάση τη μελέτη ARTS, η φινερενόνη έδειξε ότι σε ασθενείς με ΚΑεΚΕ και μέτρια ΧΝΝ χορηγούμενη σε δόσεις 5-10 mg/ημέρα ήταν τόσο αποτελεσματική όσο και η σπιρονολακτόνη σε δόσεις 25-50 mg/ημέρα. Η αποτελεσματικότητα αφορούσε κυρίως στη βελτίωση των βιοδεικτών αιμοδυναμικού στρες, με μικρότερο ωστόσο κίνδυνο υπερκαλιαμίας καθώς και μικρότερο κίνδυνο επιδείνωσης της ήδη υπάρχουσας νεφρικής νόσου.

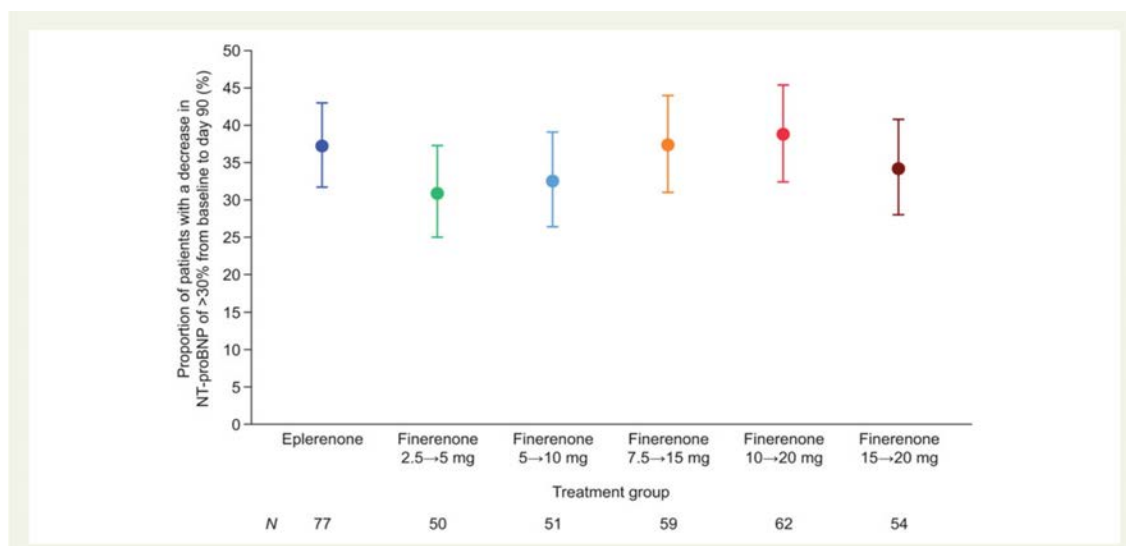
2.3.3 Μελέτη ARTS-HF

Το 2013 δημοσιεύθηκε η μελέτη ARTS που έλεγχε την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της φινερενόνης συγκρίνοντάς την ταυτόχρονα με τη σπιρονολακτόνη και το εικονικό φάρμακο. Το 2016 δημοσιεύθηκε η μελέτη ARTS-HF όπου σύγκρινε τη φινερενόνη με

τον άλλον αναστολέα του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, την επλερενόνη. Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στην έρευνα είχαν επιδεινούμενη ΚΑεΚΕ και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) ή/και χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Σκοπός της έρευνας ήταν να ελέγξει την ανεκτικότητα και την ιδανική δοσολογία της από του στόματος χορηγούμενης φινερενόνης[42]. Η ARTS-HF πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή τυφλή μελέτη φάσης ΙΙβ. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1066 ασθενείς σε 5 ομάδες που έλαβαν τη φινερενόνη και σε μία ομάδα που έλαβε την επλερενόνη. Κάθε ομάδα έλαβε και διαφορετική δόση από του στόματος άπαξ φινερενόνης (2.5, 5, 7, 10 και 15 mg με τιτλοποίηση δόσης σε 5, 10, 15, 20 ή 20 mg αντιστοίχως τη μέρα 30), ενώ η ομάδα της επλερενόνης έλαβε το φάρμακο σε δόση 25 mg μέρα παρά μέρα, με τιτλοποίηση δόσης 25 mg/ημέρα μέχρι την ημέρα 30, και 50 mg/ημέρα μέχρι την ημέρα 60. Η διάρκεια της αγωγής διήρκησε 90 ημέρες και για τις δυο ομάδες.

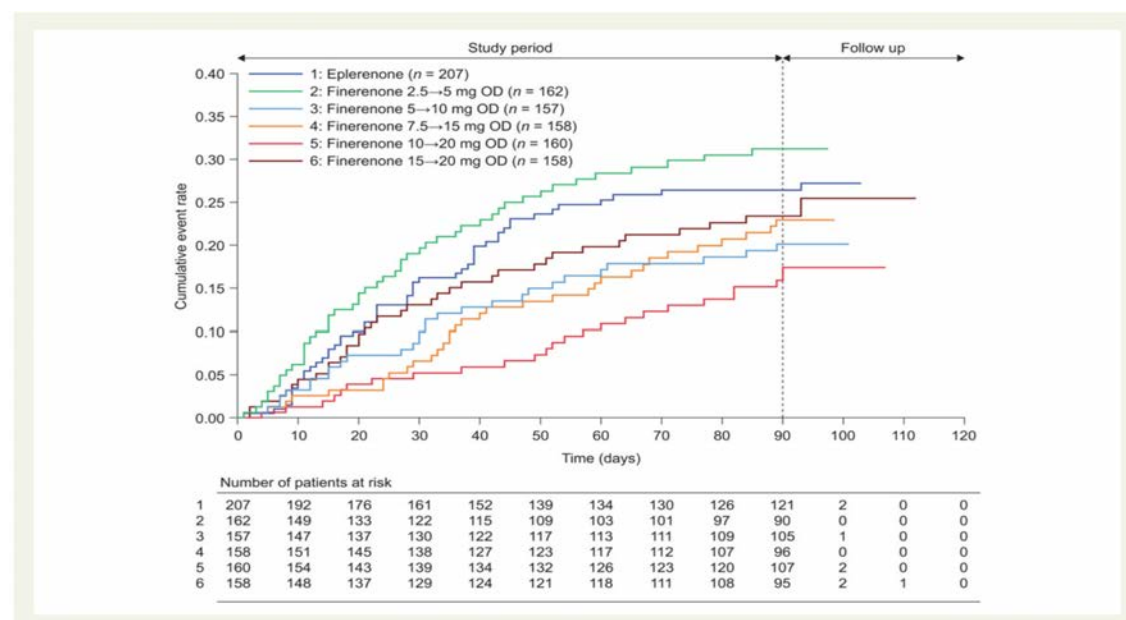
Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην έρευνα έπασχαν από επιδεινούμενη ΚΑεΚΕ, είχαν ανάγκη για νοσηλεία και λάμβαναν ένα ενδοφλέβιο διουρητικό. Επιπρόσθετα, έπασχαν από ΣΔ2 ή/και XNN. Η χορήγηση της φινερενόνης και της επλερενόνης έγινε σε συνδυασμό με την ήδη λαμβάνουσα κλασική φαρμακευτική αγωγή. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η ελάττωση των επιπέδων του NT-proBNP >30% από την έναρξη ως την ημέρα 90. Επίσης ελέγχθηκαν και το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο, νοσηλείες από καρδιαγγειακά αίτια ή η επείγουσα προσέλευση λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα αποτελέσματα της έρευνας απέδειξαν τη μη κατωτερότητα της φινερενόνης συγκριτικά με την επλερενόνη. Πιο αναλυτικά, όσον αφορά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, το ποσοστό της ελάττωσης του NT-proBNP στις 90 ημέρες ήταν παρόμοιο μεταξύ όλων των ομάδων της φινερενόνης και της ομάδας της επλερενόνης. Αν και η απόλυτη ελάττωση στην ομάδα της επλερενόνης φάνηκε να είναι μεγαλύτερη, αυτό μάλλον οφειλόταν στο γεγονός ότι οι ασθενείς που έλαβαν την επλερενόνη κατά την έναρξη της έρευνας είχαν μεγαλύτερα επίπεδα του NT-proBNP.



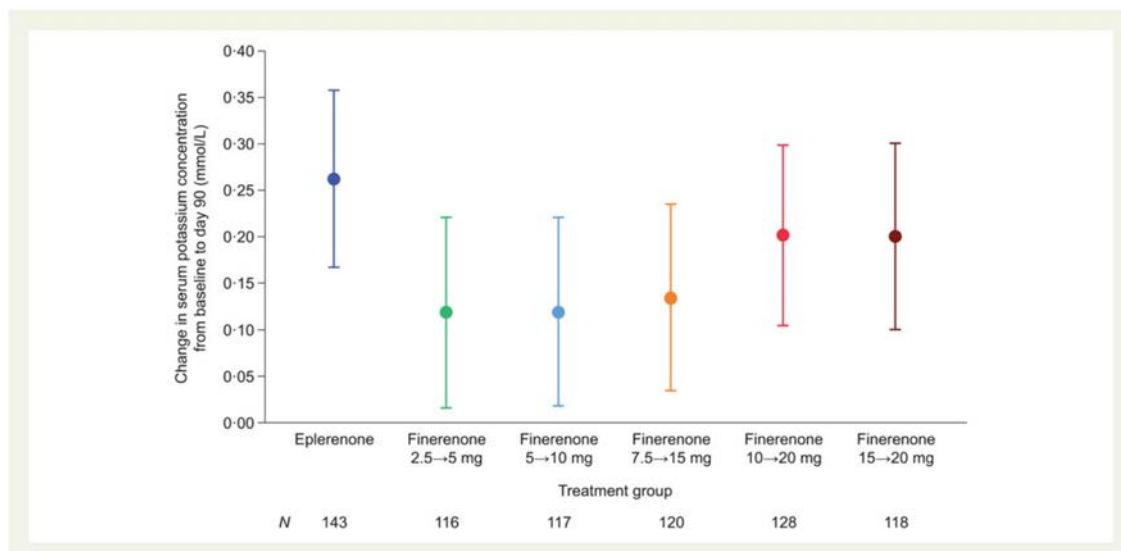
Διάγραμμα 6. Ποσοστό ασθενών με ελάττωση στο NT-proBNP >30% από την έναρξη μέχρι την ημέρα 90.

Με εξαίρεση την ομάδα της φινερενόνης 2.5→5 mg, το σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν αριθμητικά μικρότερο σε όλες τις υπόλοιπες ομάδες της φινερενόνης σε σχέση με την επλερενόνη, εμφανίζοντας στατιστική σημαντικότητα στην ομάδα 15→20 mg ($P = 0.02$).



Διάγραμμα 7. Θνητότητα σε ασθενείς που έλαβαν επλερενόνη και διαφορετικές δόσεις φινερενόνης. Αθροιστικό καταληκτικό σημείο θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο, νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακού συμβάντος ή προσέλευση στα επείγοντα λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας.

Σοβαρή υπερκαλιαιμία $K \geq 5.6$ mmol/L σε οποιοδήποτε στάδιο της έρευνας παρατηρήθηκε στο 4.3% των ασθενών, με παρόμοια κατανομή μεταξύ όλων των ομάδων. Ωστόσο, η μέση απόκλιση της τιμής του καλίου από την έναρξη ως τη μέρα 90 ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της επλερενόνης όπως φαίνεται παρακάτω.



Διάγραμμα 8. Μέση απόκλιση του καλίου από τη έναρξη ως την ημέρα 90 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης που έλαβαν επλερενόνη ή τις διαφορετικές δόσεις φινερενόνης.

Συμπερασματικά, η φινερενόνη φάνηκε να είναι το ίδιο αποτελεσματική όσο και η επλερενόνη τόσο στο πρωτογενές όσο και στο σύνθετο καταληκτικό σημείο, εμφανίζοντας ορισμένες φορές και οριακή υπεροχή. Η δόση που εμφάνισε τα καλύτερα αποτελέσματα ήταν το σχήμα που ξεκινούσε από 10 mg/ημέρα με τιτλοποίηση στα 20 mg άπαξ ημερησίως.

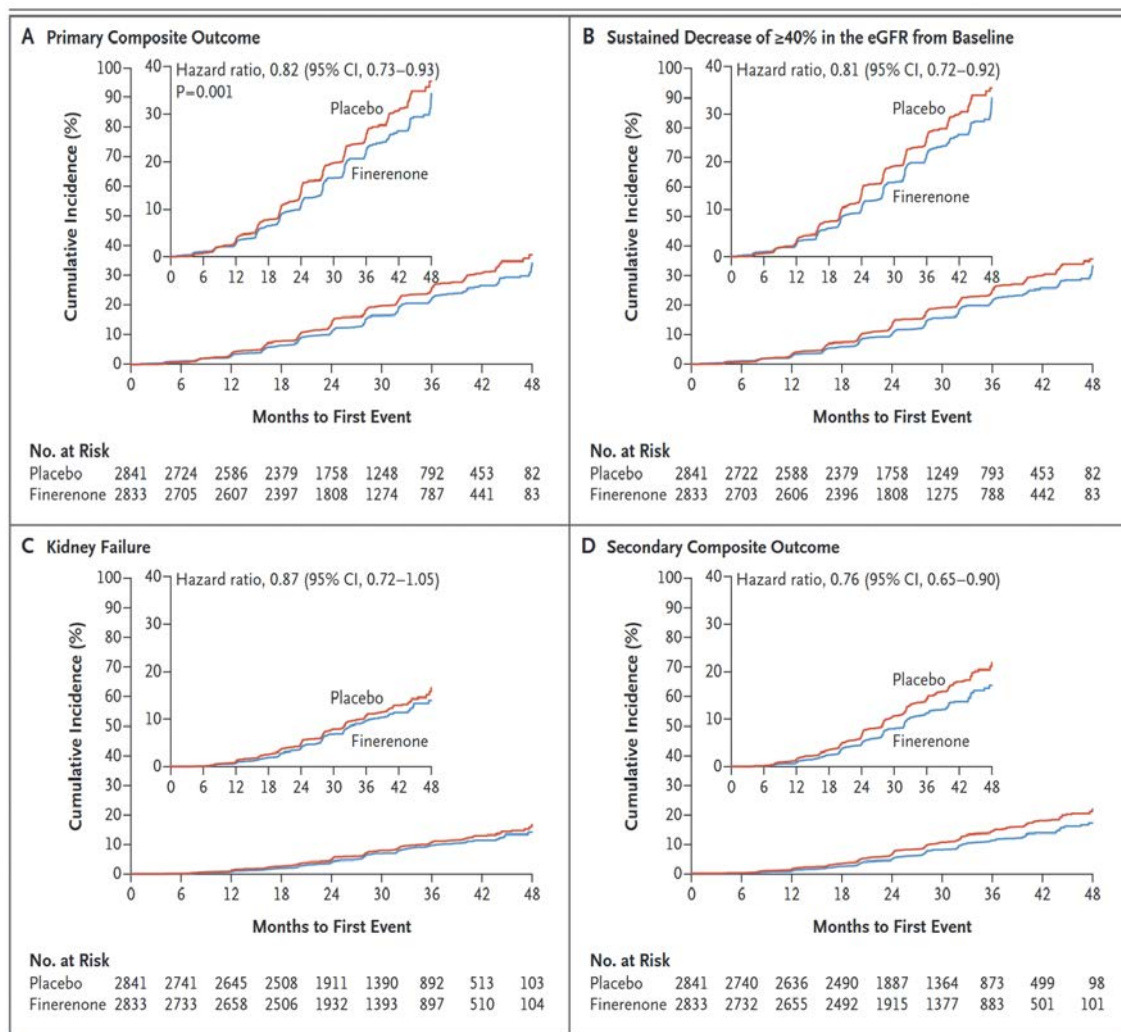
2.3.4 Μελέτη FIDELIO-DKD

Το 2020 δημοσιεύθηκε η μελέτη FIDELIO-DKD με σκοπό να μελετήσει την επίδραση της φινερενόνης στην επιδείνωση της νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και στη νοσηρότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2[43]. Η FIDELIO-DKD αποτελεί μια διπλή τυφλή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III. Στην έρευνα συμμετείχαν 5734 ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ2. Οι ασθενείς είχαν λόγο αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη ούρων (αλβουμίνη μετρούμενη σε mg και κρεατινίνη σε gr) 30 ως 300, εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) από 25 ως και κάτω από 60 ml/min/1.73m² και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ή λόγο αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη ούρων 300 ως 5000 και eGFR 25 ως και κάτω από 75 ml/min/1.73m². Οι ασθενείς

τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 στην ομάδα της φινερενόνης και σε εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν και έναν αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στη μέγιστη δυνατή δόση. Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελούνταν από τη νεφρική ανεπάρκεια, δηλαδή την παρατεταμένη πτώση του eGFR τουλάχιστον 40% από το επίπεδο αναφοράς, ή το νεφρικό θάνατο. Το σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή η νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

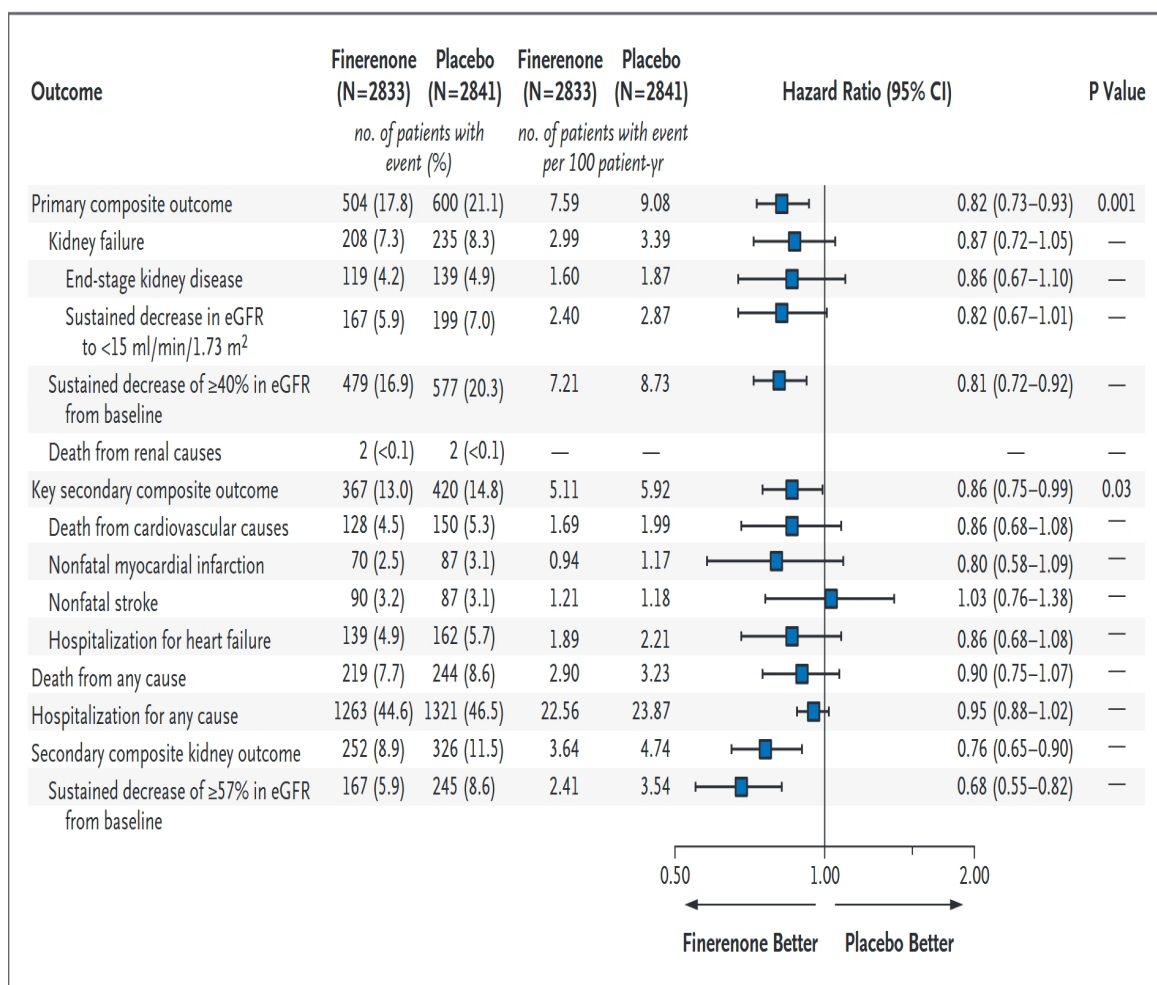
Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε στους 504 από τους 2833 ασθενείς στην ομάδα της φινερενόνης (17.8%) και στους 600 από τους 2841 ασθενείς (21.1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P = 0.001$). Η επίπτωση των υποομάδων του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ήταν σταθερά μικρότερη στην ομάδα της φινερενόνης. Πέρα από το πρωτογενές, μικρότερο ποσοστό εμφάνισης είχε και το δευτερογενές καταληκτικό σημείο. Αναλυτικότερα, το αθροιστικό δευτερογενές καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε σε 367 ασθενείς (13.0%) στην ομάδα της φινερενόνης έναντι 420 (14.8%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Όλες οι υποομάδες είχαν μικρότερο ποσοστό εμφάνισης στην ομάδα της φινερενόνης, εκτός του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου που είχε παρόμοια επίπτωση και στις δύο ομάδες.

Όσον αφορά άλλα δευτερεύοντα ή ερευνητικά αποτελέσματα, ο κίνδυνος θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες. Η φινερενόνη προκάλεσε επιπλέον μείωση του λόγου αλβουμίνη-κρεατινίνη ούρων κατά 31% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στους 4 πρώτους μήνες, ενώ η μέση τιμή του κλάσματος έμεινε σταθερά μικρότερη στην ομάδα της φινερενόνης και ύστερα. Συνολικά η μέση τιμή του καλίου ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της φινερενόνης συγκριτικά με εκείνη του εικονικού φαρμάκου, με τη μέγιστη διαφορά να είναι 0.23 mmol/L στους 4 πρώτους μήνες παραμένοντας σταθερή στη συνέχεια. Παρόλο που οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω υπερκαλιαιμίας ήταν διπλάσιες στην ομάδα της φινερενόνης, δεν παρατηρήθηκαν θανατηφόρα συμβάντα λόγω υπερκαλιαιμίας σε καμία από τις δύο ομάδες.

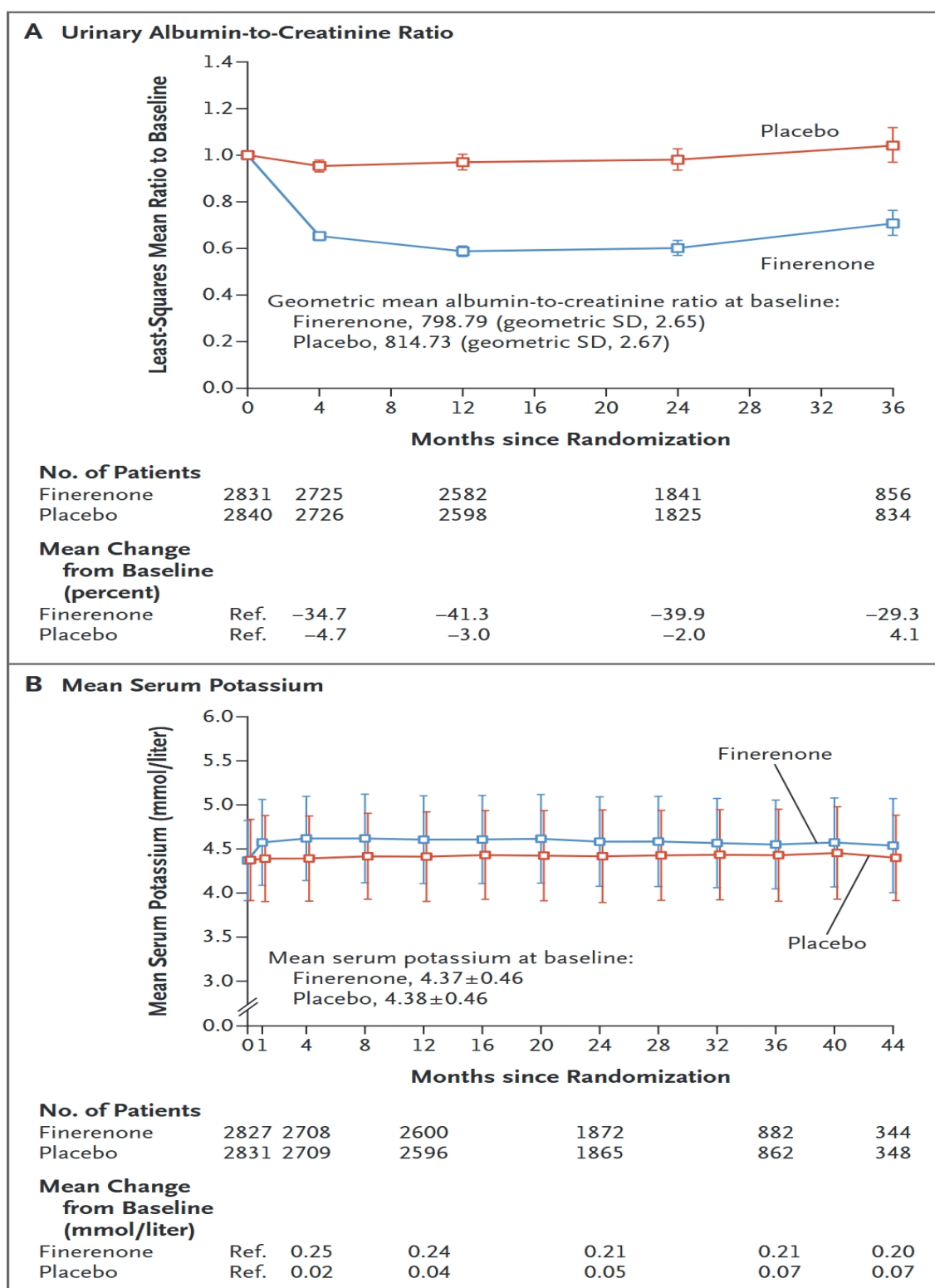


Εικόνα 6. Νεφρικές εκβάσεις

Πίνακας Α, Σύνθετο καταληκτικό σημείο. Πίνακας Β, Σταθερή μείωση eGFR τουλάχιστον 40% από το σημείο αναφοράς στις 4 εβδομάδες. Πίνακας Γ, Νεφρική ανεπάρκεια. Πίνακας Δ, δευτερογενές σύνθετο σημείο νεφρικής έκβασης της νεφρικής ανεπάρκειας, σταθερή μείωση του eGFR τουλάχιστον 57% από το σημείο αναφοράς για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, ή θάνατος νεφρικής αιτιολογίας.



Εικόνα 7. Ιεραρχική κατανομή των διάφορων καταληκτικών σημείων.



Διάγραμμα 9. Α. Λόγος αλβουμίνη-κρεατινίνη ούρων στην ομάδα της φινερενόνης και σε εκείνη του εικονικού φαρμάκου σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές. Β. Επίπεδα καλίου στις ομάδες της φινερενόνης και του εικονικού φαρμάκου.

Συμπερασματικά, κατά τη μελέτη FIDELIO-DKD ο κίνδυνος εμφάνισης τόσο του πρωτογενούς όσο και του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου ήταν μικρότερος σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ2 που έλαβαν τη φινερενόνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας φάνηκε η σημασία της φινερενόνης στην προστασία τόσο των νεφρών όσο και του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι ευμενείς επιδράσεις της φινερενόνης ξεκίνησαν να είναι εμφανείς μετά από 12 μήνες όσον αφορά τους νεφρούς και μετά τον 1 μήνα όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα. Προκλινικά δεδομένα, έδειξαν ότι το όφελος που προσφέρει η φινερενόνη οφείλεται στην ισχυρή αντιφλεγμονώδη και αντι-ινωτική δράση του φαρμάκου, μέσω αναστολής της υπερβολικής ενεργοποίησης του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών[29,43–46].

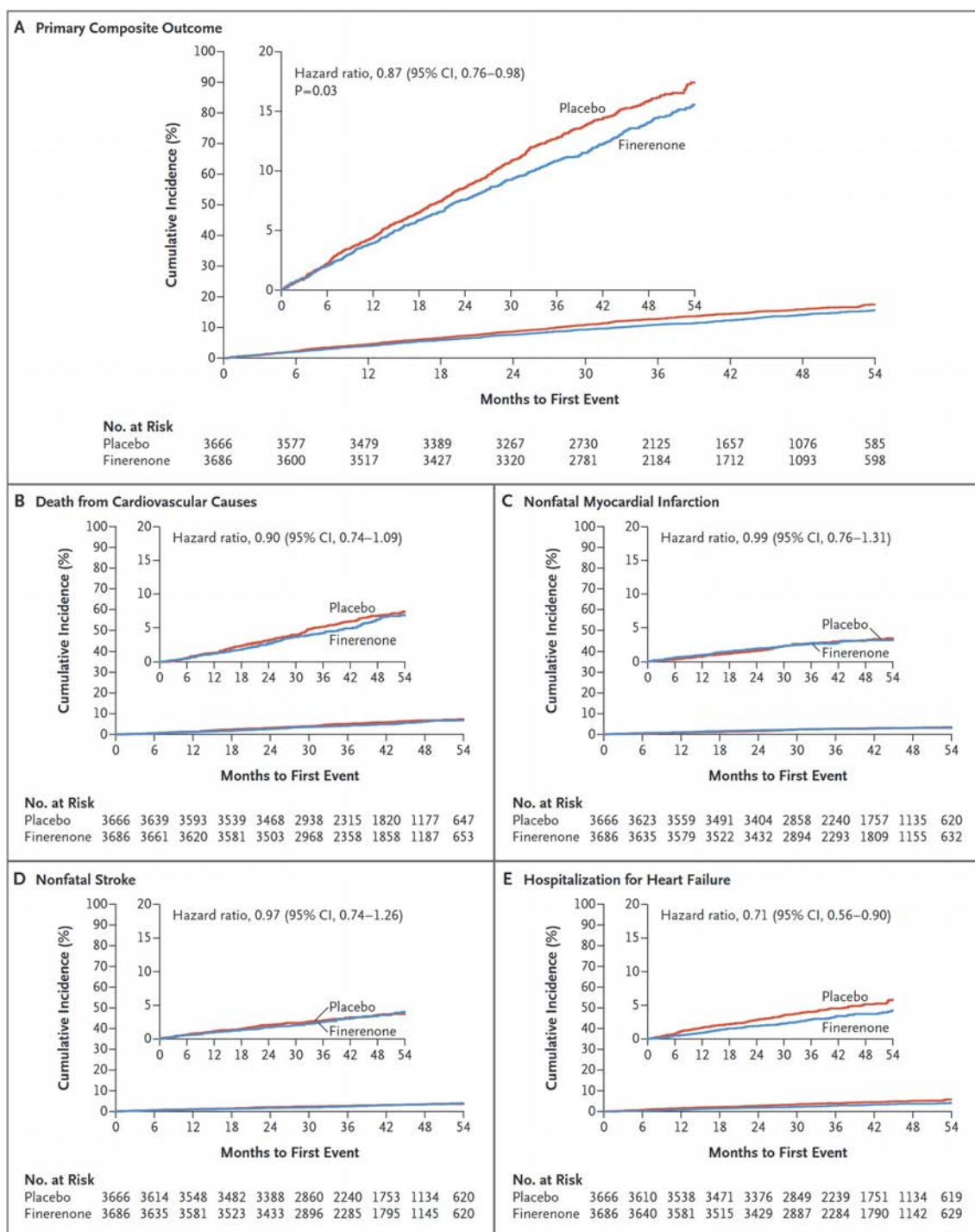
2.3.5 Μελέτη FIGARO-DKD

Η μελέτη FIDELIO-DKD συμπεριέλαβε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, και έδειξε ευμενή αποτελέσματα όσον αφορά τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας καθώς και των καρδιαγγειακών συμβάντων. Ωστόσο, οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην έρευνα είχαν αποκλειστικά χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4. Το 2021 δημοσιεύθηκε η μελέτη FIGARO-DKD με σκοπό να μελετήσει την επίδραση της φινερενόνης σε μεγαλύτερο φάσμα χρόνιας νεφρικής νόσου.

Η FIGARO-DKD πρόκειται για μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης III[47]. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη λάμβαναν ήδη έναν αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στη μέγιστη δυνατή δόση, χωρίς να προκαλούνται μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς εμφάνιζαν εμμένουσα μέτρια αλβουμινουρία (λόγος αλβουμίνη-κρεατινίνη ούρων 30 με <300) και eGFR 25-90 ml/min/1.73m². Διαφορετικά, είχαν εμμένουσα σοβαρή αλβουμινουρία (λόγος αλβουμίνη-κρεατινίνη ούρων 300-5000) και eGFR τουλάχιστον 60 ml/min/1.73m². Όλοι οι ασθενείς είχαν και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή η νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Το δευτερεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν η πρωτοεμφανιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια, δηλαδή η εμμένουσα ελάττωση του eGFR

κατά 40% από την τιμή αναφοράς για διάστημα μεγαλύτερο των 4 εβδομάδων, ή ο θάνατος από νεφρικά αίτια.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 7437 ασθενείς σε αναλογία 1:1 μεταξύ της ομάδας της φινερενόνης και του εικονικού φαρμάκου. Στο τέλος της έρευνας, μετά από μια παρακολούθηση 3.4 ετών, συλλέχθηκαν στοιχεία από τους 7352 ασθενείς. Με βάση τα αποτελέσματα η φινερενόνη φάνηκε να έχει στατιστική υπεροχή στο σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο έναντι του εικονικού φαρμάκου, όχι ωστόσο στο πρωταρχικό δευτερεύον. Όσον αφορά το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η επίπτωση του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της φινερενόνης σε σχέση το εικονικό φάρμακο (12.4% έναντι 14.2% αντίστοιχα, $P= 0.03$). Επιπρόσθετα, στην ομάδα της φινερενόνης ήταν μικρότερη και η επίπτωση νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (3.2% έναντι 4.4%). Όπως αναφέρθηκε, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο δευτερεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (9.5% στην ομάδα της φινερενόνης έναντι 10.8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 95% CI, 0.76-1.01).



Εικόνα 8. Καταληκτικά σημεία της FIGARO-DKD A. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο, B. Θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, C. Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, D. Μη θανατηφόρο AEE, E. Νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Event	Finerenone (N = 3683)	Placebo (N = 3658)
Investigator-reported adverse events — no. (%)		
Any adverse event	3134 (85.1)	3129 (85.5)
Adverse event related to finerenone or placebo	560 (15.2)	413 (11.3)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	207 (5.6)	183 (5.0)
Any serious adverse event	1158 (31.4)	1215 (33.2)
Serious adverse event related to finerenone or placebo	35 (1.0)	27 (0.7)
Serious adverse event leading to discontinuation of trial regimen	70 (1.9)	76 (2.1)
Adverse event with outcome of death	79 (2.1)	100 (2.7)
Hyperkalemia†	396 (10.8)	193 (5.3)
Hyperkalemia related to finerenone or placebo	240 (6.5)	114 (3.1)
Serious hyperkalemia	25 (0.7)	4 (0.1)
Hospitalization due to hyperkalemia	21 (0.6)	2 (0.1)
Permanent discontinuation of trial regimen due to hyperkalemia	46 (1.2)	13 (0.4)
Hypokalemia	42 (1.1)	88 (2.4)
Renal-related adverse events		
Acute kidney injury‡	91 (2.5)	98 (2.7)
Hospitalization due to acute kidney injury‡	32 (0.9)	39 (1.1)
Discontinuation of trial regimen due to acute kidney injury‡	9 (0.2)	3 (0.1)
Hospitalization due to acute renal failure§	45 (1.2)	49 (1.3)
Discontinuation of trial regimen due to acute renal failure§	26 (0.7)	12 (0.3)
Covid-19–related adverse event¶		
Any adverse event	84 (2.3)	116 (3.2)
Serious adverse event	38 (1.0)	63 (1.7)
Central laboratory assessments — no./total no. (%)		
Serum potassium level		
>5.5 mmol/liter	495/3677 (13.5)	233/3655 (6.4)
>6.0 mmol/liter	86/3677 (2.3)	43/3655 (1.2)

Εικόνα 9. Αποτελέσματα ασφάλειας FIGARO-DKD

Συμπερασματικά, όπως είχε φανεί και στη μελέτη FIDELIO-DKD, η φινερενόνη έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη FIGARO-DKD η διαφορά στο πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο οφειλόταν κυρίως στις λιγότερες νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας που σημειώθηκαν στην ομάδα της φινερενόνης όπως δείχνει και η εικόνα 8. Παρόλο που η φινερενόνη ως αναστολέας του υποδοχέα της αλδοστερόνης δυνητικά μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία[48], τόσο στην FIDELIO-DKD όσο και στην FIGARO-DKD η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας ήταν μικρή, με τη μικρότερη επίπτωση να παρατηρείται στην FIGARO-DKD.

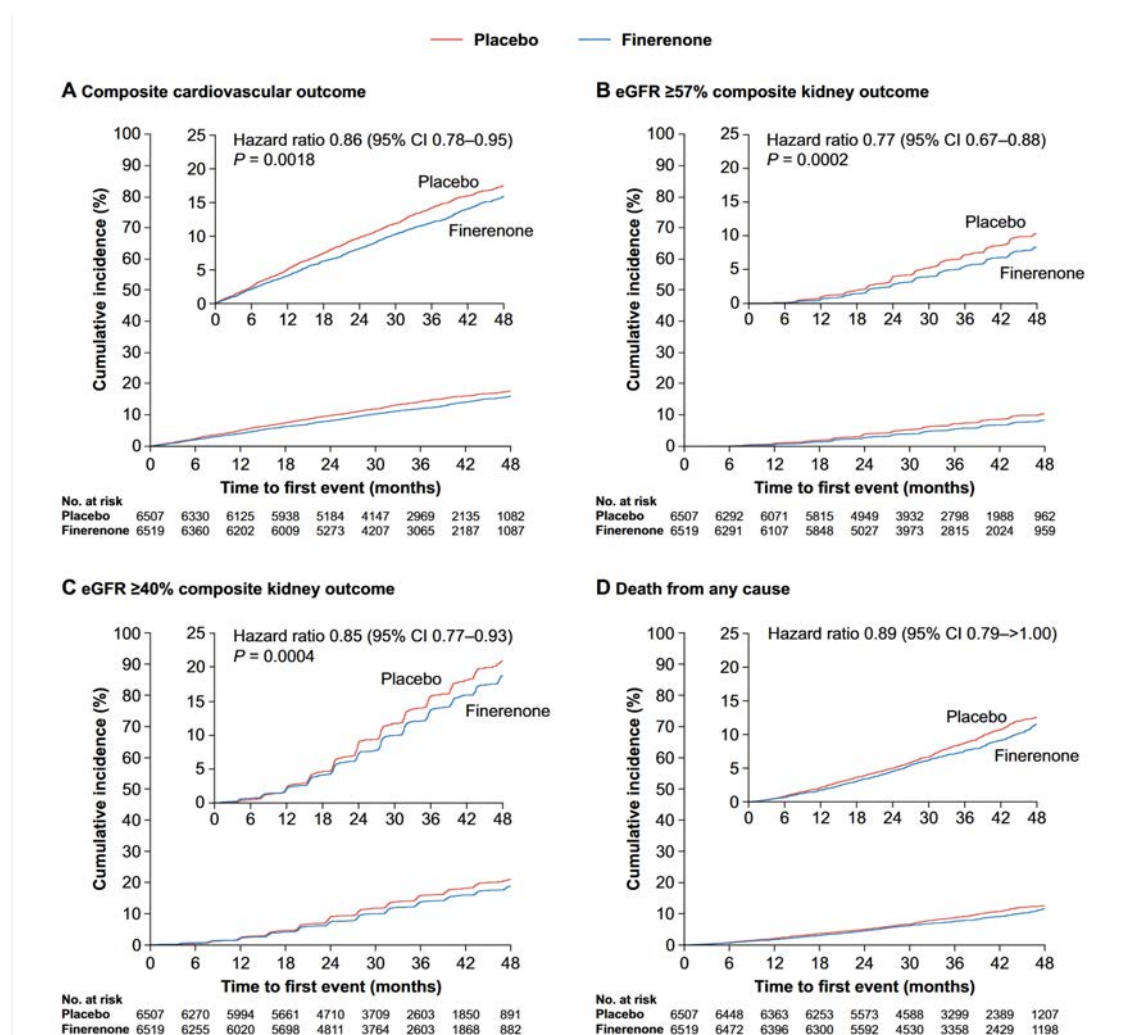
2.3.6 Συγκεντρωτική ανάλυση FIDELITY

Η FIDELITY δημοσιεύθηκε το Νοέμβριο του 2021 και αποτελεί μια συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών FIDELIO-DKD και FIGARO-DKD. Σκοπός της ήταν να απαντήσει στο ερώτημα κατά πόσο η φινερενόνη μπορεί σε συνδυασμό με τη συνήθη θεραπευτική αγωγή να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου καθώς και την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2[49].

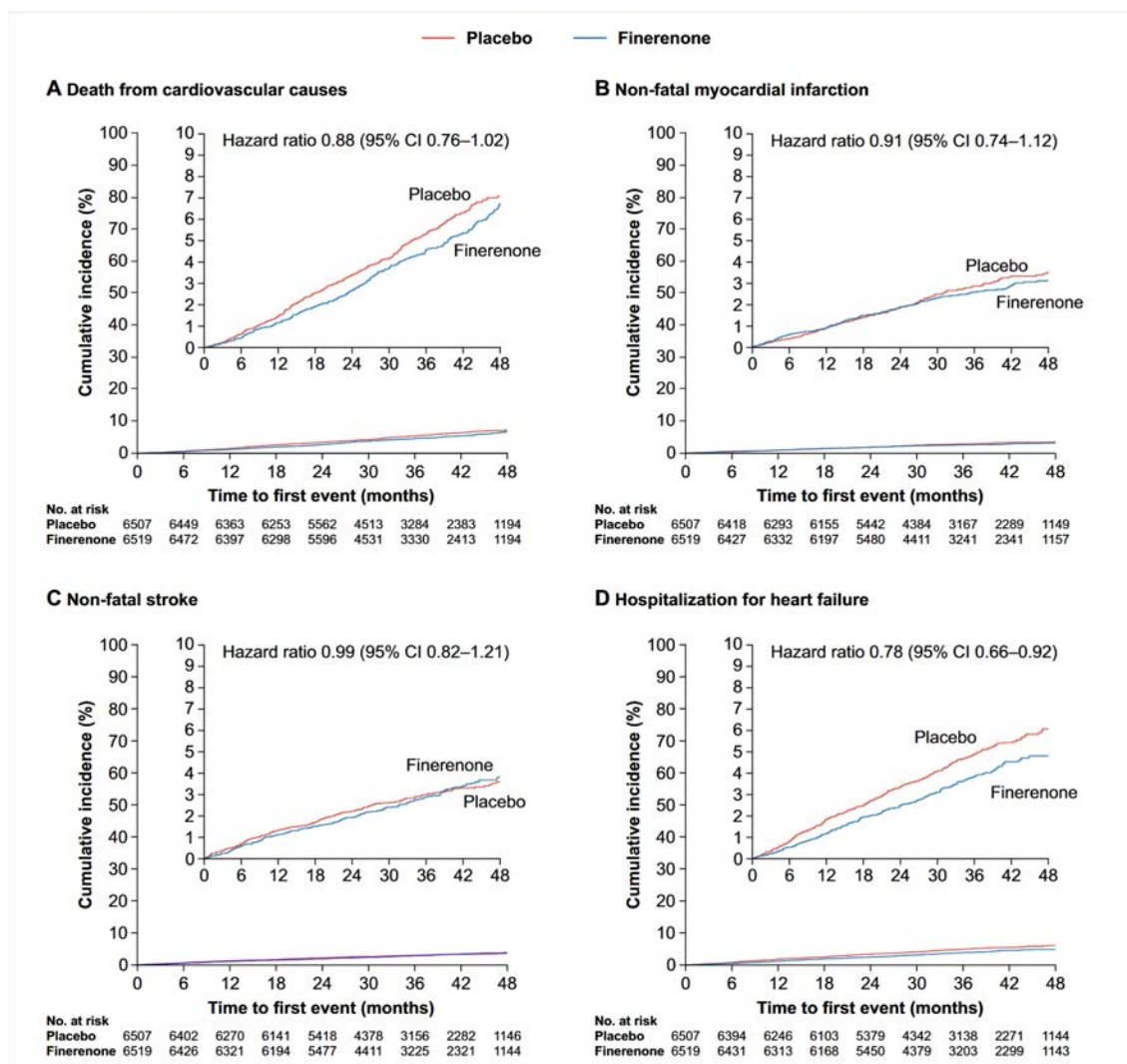
Η σχεδίαση των μελετών FIDELIO-DKD και FIGARO-DKD καθώς και τα αποτελέσματά τους έχουν αναλυθεί εκτενώς σε προηγούμενα κεφάλαια. Τα καταληκτικά σημεία που επιλέχθηκαν στη FIDELITY αποτελούσαν είτε πρωτεύοντα είτε δευτερεύοντα σημεία των προηγούμενων μελετών. Αναλυτικότερα, στη FIDELITY αναλύθηκαν το σύνθετο καρδιαγγειακό σημείο και το σύνθετο νεφρικό σημείο σε σχέση τη χρονική στιγμή του συμβάντος. Το σύνθετο καρδιαγγειακό σημείο περιλάμβανε τον καρδιαγγειακό θάνατο, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Το σύνθετο νεφρικό σημείο περιλάμβανε τη νεφρική ανεπάρκεια, οριζόμενη ως εμμένουσα ελάττωση του eGFR $\geq 57\%$ από το σημείο αναφοράς για ≥ 4 εβδομάδες, ή το νεφρικό θάνατο.

Από το Σεπτέμβριο του 2015 ως τον Οκτώβριο του 2018 τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 13.171 ασθενείς και δεδομένα συλλέχθηκαν από τους 13.026. Το σύνθετο καρδιαγγειακό σημείο σημειώθηκε σε 825 ασθενείς που έλαβαν τη φινερενόνη (12.7%), και σε 939 ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (14.4%) (HR, 0.86; 95% CI, 0.78–0.95; $P = 0.0018$). Οι νοσηλείες ήταν σημαντικά λιγότερες στην ομάδα της φινερενόνης έναντι εκείνης του εικονικού φαρμάκου (HR, 0.78; 95% CI, 0.66–0.92; $P = 0.0030$). Η επίπτωση του σύνθετου νεφρικού σημείου (εμμένουσα ελάττωση του eGFR $\geq 57\%$ από το σημείο αναφοράς για ≥ 4 εβδομάδες, ή νεφρικός θάνατος) ήταν στατιστικά μικρότερη στην ομάδα της φινερενόνης. Πιο συγκεκριμένα σημειώθηκε σε 360 (5.5%) στην ομάδα της φινερενόνης και σε 465 (7.1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (HR, 0.77; 95% CI, 0.67–0.88; $P = 0.0002$). Το σύνθετο νεφρικό σημείο, πτώση του eGFR $\geq 40\%$, ή νεφρικός θάνατος σημειώθηκε σε 854 (13.1%) και σε 995 (15.3%) ασθενείς που έλαβαν τη φινερενόνη και το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Παρόμοια κατανομή εμφάνισαν τα

περιστατικά θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο καθώς και η νοσηλεία από οποιοδήποτε αίτιο και στις δύο ομάδες. Η υπερκαλιαιμία σχετιζόμενη με δυσμενή αποτελέσματα ήταν συχνότερη στην ομάδα της φινερενόνης (14%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (6.9%). Κανένα περιστατικό ωστόσο δεν οδήγησε στο θάνατο, ενώ ένα μικρό μόνο ποσοστό αναγκάστηκε διακόψει την έρευνα (1.7% στην ομάδα της φινερενόνης, έναντι 0.6% στο εικονικό φάρμακο). Μετά τον τέταρτο μήνα παρακολούθησης οι τιμές του καλίου παρέμειναν σταθερές. Η μέση απόκλιση του καλίου ήταν +0.21 mmol/L από την τιμή αναφοράς στην ομάδα της φινερενόνης και +0.02 mmol/L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.



Εικόνα 10. Καταληκτικά σημεία της FIDELITY. Α) Το σύνθετο καρδιαγγειακό σημείο, Β) Το σύνθετο νεφρικό σημείο με νεφρική ανεπάρκεια, εμμένουσα πτώση eGFR $\geq 57\%$ για ≥ 4 εβδομάδες, ή νεφρικό θάνατο, Γ) Το σύνθετο νεφρικό σημείο με νεφρική ανεπάρκεια, εμμένουσα πτώση eGFR $\geq 40\%$ για ≥ 4 εβδομάδες, ή νεφρικό θάνατο, Δ) Θάνατος από οποιοδήποτε αίτιο



Εικόνα 11. Στοιχεία του σύνθετου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου. (Α) Θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, (Β) Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, (C) Μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, (D) Νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας

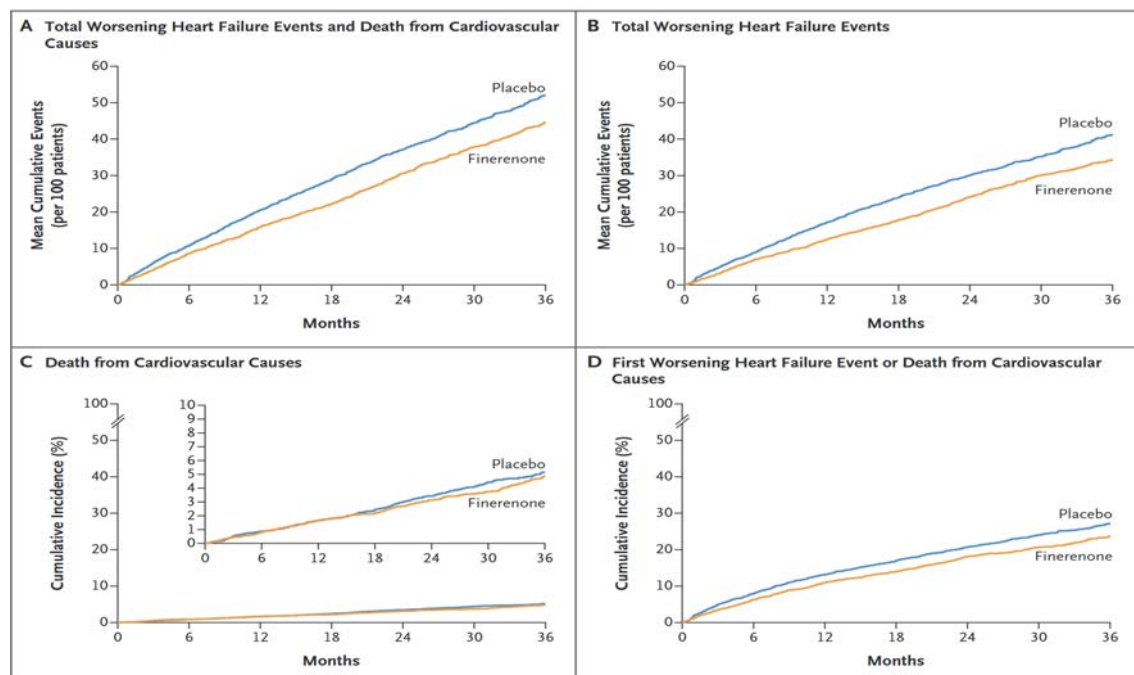
Η FIDELITY χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από τις δυο συμπληρωματικές μελέτες FIDELIO-DKD και FIGARO-DKD ανέδειξε τη σημασία της φινερενόνης τόσο στην καρδιαγγειακή όσο και στη νεφρική προστασία σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με τη βέλτιστη δόση ενός αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος είχαν ένα ευρύ φάσμα χρόνιας νεφρικής νόσου καθώς και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Μεταξύ του πληθυσμού που αναλύθηκε στη FIDELITY παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου για το σύνθετο καρδιαγγειακό σημείο κατά 14% και για το σύνθετο νεφρικό 23%. Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια συχνή συννοσηρότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ2. Η FIDELITY έδειξε πως σε αυτόν τον πληθυσμό η φινερενόνη μειώνει τον κίνδυνο για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

2.3.7 Μελέτη FINEARTS-HF

Το Σεπτέμβριο του 2024 δημοσιεύθηκε η μελέτη FINEARTS-HF[50]. Πρόκειται για μια παγκόσμια, διπλή-τυφλή μελέτη με σκοπό να μελετήσει την επίδραση της φινερενόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ενδιάμεσο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη είχαν ηλικία 40 έτη και άνω, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης πάνω από 40%, σημεία καρδιακής δομικής ανωμαλίας καθώς και αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων. Δεδομένα συλλέχθηκαν από 6001 ασθενείς από το Σεπτέμβριο του 2020 ως τον Ιανουάριο του 2023, ενώ οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ανάμεσα στην ομάδα της φινερενόνης και εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Πέρα από τη φινερενόνη οι ασθενείς λάμβαναν ήδη τη συνήθη τους θεραπεία. Το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των συνολικών περιστατικών επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (η πρώτη ή οι επαναλαμβανόμενες νοσηλείες και η μη προγραμματισμένη επείγουσα επίσκεψη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας) καθώς και ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν κατά ιεραρχική σειρά το σύνολο των περιστατικών λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, η αλλαγή από το σημείο αναφοράς της κλίμακας KCCQ, η βελτίωση της συμπτωματολογίας κατά NYHA και τέλος το σύνθετο νεφρικό σημείο.

Συνολικά 1083 επεισόδια από το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο σημειώθηκαν σε 624 από τους 3003 ασθενείς στην ομάδα της φινερενόνης και 1283 επεισόδια σε 719 από τους 2998 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P=0.007$). Τα συνολικά περιστατικά λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 842 στην ομάδα της φινερενόνης και 1024 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P=0.006$). Από καρδιαγγειακά αίτια πέθαναν 242 (8.1%) από την ομάδα της φινερενόνης και 260 (8.7%) από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το KCCQ score ήταν καλύτερο στην ομάδα της φινερενόνης συγκριτικά με εκείνο του εικονικού φαρμάκου, 8 ± 0.3 και 6.4 ± 0.3 αντίστοιχα ($P<0.001$). Όσον αφορά την ταξινόμηση συμπτωματολογίας κατά NYHA καθώς και το σύνθετο νεφρικό σημείο, δεν υπήρχαν ιδιαίτερες διαφορές ανάμεσα στις δυο ομάδες. Τέλος, τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν παρόμοια στις δυο ομάδες, 1157 ασθενείς στην ομάδα της φινερενόνης και 1213 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι τιμές καλίου ήταν υψηλότερες στην ομάδα της φινερενόνης. Τιμές άνω των 6 mmol/L παρατηρήθηκαν σε 86 ασθενείς (3.0%) που έλαβαν τη φινερενόνη και 41

ασθενείς (1.4%) το εικονικό φάρμακο. Κανένα περιστατικό υπερκαλιαιμίας ωστόσο δεν οδήγησε στο θάνατο σε καμία από τις δυο ομάδες.



ΕΙΚΟΝΑ 12. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της FINEARTS και τα στοιχεία του.

A) Πρωτεύον καταληκτικό σημείο, B) Σύνολο περιστατικών με επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, C) Ανάλυση Kaplan-Meier για το θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, D) Το σύνθετο σημείο πρώτου επεισοδίου επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ή θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια.

Η μελέτη FINEARTS-HF έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στο σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο των περιστατικών επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας και του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ενδιάμεσο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, που έλαβαν τη φινερενόνη. Αξίζει να σημειωθεί πως όσον αφορά το πρώτο καταληκτικό σημείο, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ή όχι κάποιον SGLT2 αναστολέα (τη μοναδική θεραπεία με ισχυρή ένδειξη στους ασθενείς με >40% KE). Το 2014 με τη δημοσίευση της μελέτης TOPCAT δε μπόρεσε να αποδειχθεί στατιστικά σημαντική μείωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, αιφνίδιου θανάτου ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και παρόμοιο κλάσμα εξώθησης που έλαβαν σπιρονολακτόνη[51]. Η μελέτη FINEARTS-HF ελέγχοντας τη φινερενόνη έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση σε παρόμοιο πληθυσμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο : ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φινερενόνη όπως η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη ανήκει στην ομάδα των ανταγωνιστών του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Η σημασία των MRAs έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης όπως έδειξαν και οι μελέτες RALES και EMPHASIS-HF. Μια σημαντική διαφορά μεταξύ των ήδη χρησιμοποιούμενων MRAs με τη φινερενόνη αποτελεί το γεγονός πως η φινερενόνη πρόκειται για ένα μη στεροειδές αναστολέα του υποδοχέα της αλδοστερόνης. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την πολύ καλή εκλεκτικότητα που εμφανίζει η φινερενόνη, δημιουργεί ένα προφίλ φαρμάκου που έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τη σπιρονολακτόνη αλλά με παρόμοια ισχύ και πολύ καλύτερη εκλεκτικότητα από την επλερενόνη. Από τις μελέτες ARTS και ARTS-HF αποδείχθηκε η μη κατωτερότητα της φινερενόνης σε σχέση με τους άλλους δυο MRAs σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ. Οι ίδιες έρευνες έδειξαν επιπρόσθετα πως η φινερενόνη σχετιζόταν τόσο με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαμίας όσο και με μικρότερες μέσες τιμές καλίου. Όσον αφορά την αρτηριακή πίεση, η φινερενόνη προκαλούσε μικρότερη ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Λόγω της μικρότερης αυτής ελάττωσης που προκαλεί η φινερενόνη, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί με μεγαλύτερη ασφάλεια σε ασθενείς που έχουν ήδη οριακή αρτηριακή πίεση. Οι μελέτες FIDELIO-DKD και FIGARO-DKD και τελικά η ανάλυση FIDELITY καθιέρωσαν τη χρήση της φινερενόνης στην κλινική πράξη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2023 της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας.

Η σημασία των MRAs στην καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης είναι τεκμηριωμένη εδώ και πολλά χρόνια. Το 2024 με τη δημοσίευση της μελέτης FINEARTS-HF, αποδείχθηκε πως η φινερενόνη μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ενδιαμέσο ή συντηρημένο κλάσμα εξώθησης. Μια παρόμοια μελέτη η TOPCAT, ελέγχοντας τη σπιρονολακτόνη δε μπόρεσε να δείξει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε ασθενείς που βρίσκονται σε αυτό το φάσμα της καρδιακής ανεπάρκειας. Μέχρι στιγμής η μόνη ενδεδειγμένη φαρμακευτική αντιμετώπιση κλάσης I που μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες είναι οι SGLT2 αναστολείς[37]. Η μελέτη

FINEARTS-HF έδειξε πως η φινερενόνη μειώνει στατιστικά σημαντικά το σύνθετο σημείο επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ή του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια σε ασθενείς με ΚΕ 40% και άνω. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια τόσο σε ασθενείς που λάμβαναν κάποιο SGLT2 αναστολέα ή όχι.

Αν και οι μελέτες ARTS και ARTS-HF είχαν ως σκοπό να μελετήσουν την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της φινερενόνης, και από τις δυο μελέτες αναλύοντας τα δεδομένα φάνηκε η μη κατωτερότητα της φινερενόνης σε σχέση με τη σπιρονολακτόνη και την επλερενόνη, καθώς και το γεγονός πως η φινερενόνη σχετιζόταν με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Και οι δυο αυτές μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με ΚΑεΚΕ, δηλαδή ΚΕ $\leq 40\%$. Όσον αφορά τους ασθενείς με ΚΕ $>40\%$, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης FINEARTS-HF η φινερενόνη θα μπορούσε να αποτελέσει το δεύτερο πυλώνα στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτού του φάσματος της καρδιακής ανεπάρκειας, δίπλα στους SGLT2 αναστολείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013 Feb;1(1):1–20.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891–975.
3. 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. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709–17.
4. 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.* 2011 Jan 6;364(1):11–21.
5. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, et al., editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 12. Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022.
6. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar;23(3):352–80.
7. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013 Oct 15;128(16):e240-327.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891–975.
9. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Dec 6;134(23):e579–646.
10. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in

Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation;
Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001 Dec
11;104(24):2996–3007.

11. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 22;64(3):304–18.
12. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2009 Jun;28(6):535–41.
13. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2019 Sep 25;83(10):2084–184.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
15. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin*. 2014 Feb;32(1):21–32, vii.
16. Otsuka H, Abe M, Kobayashi H. The Effect of Aldosterone on Cardiorenal and Metabolic Systems. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 11;24(6):5370.
17. Verma A, Vaidya A, Subudhi S, Waikar SS. Aldosterone in chronic kidney disease and renal outcomes. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3781–91.
18. Sherajee SJ, Fujita Y, Rafiq K, Nakano D, Mori H, Masaki T, et al. Aldosterone induces vascular insulin resistance by increasing insulin-like growth factor-1 receptor and hybrid receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Feb;32(2):257–63.
19. Briet M, Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res*. 2013;50(2):89–99.
20. Jia G, Habibi J, Aroor AR, Hill MA, Yang Y, Whaley-Connell A, et al. Epithelial Sodium Channel in Aldosterone-Induced Endothelium Stiffness and Aortic Dysfunction. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018 Sep;72(3):731–8.
21. Struthers AD. Aldosterone: cardiovascular assault. *Am Heart J*. 2002 Nov;144(5 Suppl):S2-7.
22. Tsai CH, Pan CT, Chang YY, Chen ZW, Wu VC, Hung CS, et al. Left ventricular remodeling and dysfunction in primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2021 Feb;35(2):131–47.
23. Nguyen T, Do H, Pham T, Vu LT, Zuin M, Rigatelli G. Left ventricular dysfunction causing ischemia in patients with patent coronary arteries. *Perfusion*. 2018 Mar;33(2):115–22.
24. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jan;6(1):41–50.

25. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 60150535, Finerenone. Retrieved October 22, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Finerenone>.
26. Frampton JE. Finerenone: First Approval. *Drugs*. 2021 Oct;81(15):1787–94.
27. Heinig R, Eissing T. The Pharmacokinetics of the Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone. *Clin Pharmacokinet*. 2023 Dec;62(12):1673–93.
28. Liu LCY, Schutte E, Gansevoort RT, van der Meer P, Voors AA. Finerenone : third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(8):1123–35.
29. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, Steinke W, Hartmann E, Bärfacker L, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014 Jul;64(1):69–78.
30. FDA. Integrated review Kerendia (finerenone). 2021. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215341Orig1s000IntegratedR.pdf.
31. van den Berg P, Ruppert M, Mesic E, Snelder N, Seelmann A, Heinig R, et al. Finerenone Dose-Exposure-Response for the Primary Kidney Outcome in FIDELIO-DKD Phase III: Population Pharmacokinetic and Time-to-Event Analysis. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Mar;61(3):439–50.
32. 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 Aug;34(31):2453–63.
33. 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.
34. 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 Dec;43(6):715–27.
35. FDA Approved Drug Products: Kerendia (Finerenone) Oral Tablet.
36. Gerisch M, Heinig R, Engelen A, Lang D, Kolkhof P, Radtke M, et al. Biotransformation of Finerenone, a Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist, in Dogs, Rats, and Humans, In Vivo and In Vitro. *Drug Metab Dispos*. 2018 Nov;46(11):1546–55.
37. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
38. 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 Aug;7(8):1385–403.

39. Rose LI, Underwood RH, Newmark SR, Kisch ES, Williams GH. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. *Ann Intern Med.* 1977 Oct;87(4):398–403.
40. Kolkhof P, Bäracker L. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol.* 2017 Jul;234(1):T125–40.
41. Arhancet GB, Woodard SS, Iyanar K, Case BL, Woerndle R, Dietz JD, et al. Discovery of novel cyanodihydropyridines as potent mineralocorticoid receptor antagonists. *J Med Chem.* 2010 Aug 26;53(16):5970–8.
42. 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 Jul 14;37(27):2105–14.
43. 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 3;383(23):2219–29.
44. Barrera-Chimal J, Estrela GR, Lechner SM, Giraud S, El Moghrabi S, Kaaki S, et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. *Kidney Int.* 2018 Jun;93(6):1344–55.
45. Grune J, Beyhoff N, Smeir E, Chudek R, Blumrich A, Ban Z, et al. Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018 Apr;71(4):599–608.
46. Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S, Le Mercier A, El Moghrabi S, Prince S, et al. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone Protects Against Acute Kidney Injury-Mediated Chronic Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017 May;69(5):870–8.
47. 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 9;385(24):2252–63.
48. 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 7;42(2):152–61.
49. 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 Feb 10;43(6):474–84.
50. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med [Internet].* 2024 Sep 1 [cited 2024 Sep 23];0(0). Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407107>
51. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1383–92.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>

