



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Финеренон – новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов для профилактики кардиоренальных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2}, С.В. Подачина, к.м.н.¹, И.В. Соловьева, к.м.н.²

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М., Подачина С.В., Соловьева И.В. Финеренон – новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов для профилактики кардиоренальных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (12): 16–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-12-16-28

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина смерти в мире. Сочетание ССЗ с сахарным диабетом (СД) и поражением почек во много раз утяжеляет состояние больных и увеличивает риск смерти. Обязательными для таких пациентов являются изменение образа жизни, назначение гипотензивной терапии, а также терапии, корректирующей гиперлипидемию и гликемию.

В последние годы привлекают внимание и другие патогенетические механизмы поражения органов-мишеней, на которые можно воздействовать. Установлено, что минералокортикоидные рецепторы (МКР) и их высокая активность вносят серьезный вклад в развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) и ССЗ при СД 2 типа за счет стимулирования процессов воспаления и фиброза.

Применение антагонистов МКР (АМКР) в лечении ХБП у пациентов с СД 2 типа патогенетически обоснованно, однако имеет ряд серьезных практических ограничений. Разработка и внедрение препаратов нового класса селективных нестероидных АМКР (нсАМКР) нацелены на преодоление существующих барьеров, характерных для стероидных АМКР.

На данный момент времени финеренон является первым и единственным нсАМКР с надежной доказательной базой в отношении пациентов с ХБП и СД 2 типа, что делает его безальтернативным препаратом для воздействия на патофизиологический путь гиперактивации МКР с целью кардионефропротекции.

Ключевые слова: сахарный диабет, минералокортикоидные рецепторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, кардионефропротекция

Тесная связь функционирования эндокринной системы с деятельностью почек и сердца хорошо известна. Сердце является метаболически активным органом, чувствительным к изменению водно-электролитного баланса и объема циркулирующей крови. Работа почек зависит от адекватной перфузии и гормонального статуса. Это симбиотическое взаимодействие трех систем определяет гомеостаз функционирования. Неудивительно, что сахарный диабет (СД) 2 типа часто сопряжен с сер-

дечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и хронической болезнью почек (ХБП). Менее чем у 10% пациентов имеет место изолированный СД 2 типа, то есть без ССЗ или ХБП. В большинстве случаев наблюдается сочетанная патология [1, 2].

Безусловно, СД 2 типа является пусковым фактором поражения почек и сердечно-сосудистой системы, двунаправленная связь между которыми определяет взаимоотношения характер поражения данных органов-мишеней. Связь сердца и почек, при кото-



рой нарушение в одном органе может приводить к дисфункции другого, определена как кардиоренальный синдром (КРС). В настоящее время выделяют пять типов КРС: первый и третий типы характеризуют острые нарушения, второй и четвертый типы описывают хронические состояния, пятый тип – одновременное поражение органов вследствие острых или хронических системных нарушений, таких как сепсис или амилоидоз. В случае поражения почек и сердца вследствие СД 2 типа имеет место КРС второго и четвертого типов, то есть нарушения в работе сердечно-сосудистой системы обуславливают нарушение функционирования почек, а развитие ХБП потенцирует поражение сердца и ССЗ [3, 4].

Интерес к КРС определяется не только практической актуальностью проблемы, но и появлением новых препаратов, обладающих потенциалом воздействия на патофизиологические процессы, лежащие в основе взаимного поражения и утяжеления течения ХБП и ССЗ у пациентов с СД 2 типа.

Патологическая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и минералокортикоидных рецепторов (МКР) рассматривается как один из механизмов развития КРС. Блокирование данного патофизиологического пути у пациентов с ХБП и СД 2 типа способно разорвать порочный круг взаимоотягощающего поражения почек и сердца [1, 5].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – альтернативные опции, вошедшие в клиническую практику более двух десятилетий назад и в настоящее время являющиеся стандартной терапией у пациентов с КРС вследствие СД. Появление первого представителя класса селективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов (нсАМКР) финеренона для одновременной нефро- и кардиопротекции ознаменовало новую веху в терапии пациентов с ХБП, развившейся на фоне СД 2 типа [1, 6].

Патофизиология ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Основными механизмами старения организма, метаболических нарушений и хронических заболеваний являются хроническое воспаление и окислительный стресс. Эти процессы находятся в тесной связи. Известно, что окислительный стресс характеризуется повышенной продукцией свободных радикалов, нарушением окислительно-восстановительного баланса, повреждением клетки и даже ее гибелью.

Долгое время РААС представлялась как система, предназначенная для контроля водного и солевого гомеостаза в организме. Научные исследования доказали роль РААС в качестве одного из главных источников хронического воспаления и окислительного стресса [7–9].

Функционирование РААС ранее описывалось как линейный каскад реакций, финальным этапом которого была регуляция секреции альдостерона. Клетками

юкстагломерулярного аппарата почек синтезируется ренин, необходимый для превращения ангиотензиногена – белка, синтезируемого клетками печени, в ангиотензин 1 (АТ-1). АТ-1 обладает слабым вазоконстрикторным эффектом. Под влиянием АПФ, который синтезируется и секретируется клетками почечных канальцев и интерстициальными клетками легочной ткани, АТ-1 превращается в мощный вазоконстриктор – ангиотензин 2 (АТ-2), который стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников [10, 11]. Однако важно помнить, что АТ-2 не является единственным триггером секреции альдостерона. В качестве стимуляторов синтеза альдостерона также выступают лептин, адренокортикотропный гормон, допамин, эндотелин, серотонин, вазопрессин, ацетилхолин, ионы калия. Повышение уровня калия всего на 2 промилле приводит к увеличению уровня альдостерона на 25% [12, 13]. Секретируемый в кровь альдостерон практически не связывается с белками плазмы и циркулирует в свободном виде. При исследовании уровня альдостерона в крови необходимо учитывать, что на результат анализа могут влиять количество натрия, потребленного с пищей, положение тела, время суток. Уровень гормона минимален утром и в положении лежа, максимален – во второй половине дня и в вертикальном положении (сидя, стоя). С возрастом нормальный уровень альдостерона в плазме может уменьшиться [12, 14].

В последние годы понимание о путях функционирования РААС расширилось. Установлены альтернативные пути, которые обходят как ренин, так и АПФ и стимулируют выработку ангиотензинов в тканях и клетках. Наличие данных механизмов, а также множества дополнительных стимуляторов выработки альдостерона объясняет феномен ускользания альдостерона, наблюдаемый при применении иАПФ или БРА.

Таким образом, ингибированием начальных звеньев каскада РААС невозможно полностью предотвратить все последствия ее избыточной активации. Для практической медицины это означает, что снижение риска, продемонстрированное в клинических исследованиях иАПФ или БРА, составляет лишь небольшую часть остаточного риска сердечно-сосудистых и почечных событий [13, 15].

Минералокортикоидные рецепторы

Альдостерон, как и другие гормоны, реализует свои эффекты за счет взаимодействия со специфическими белковыми структурами – МКР. Минералокортикоидные рецепторы относятся к семейству стероидных ядерных рецепторов, в которое также входят глюкокортикоидные рецепторы и рецепторы прогестерона и андрогенов [16]. МКР представлены практически во всех тканях организма. Особенно высокая их плотность определяется в клетках почечных канальцев, кардиомиоцитах, клетках эндотелия, клетках нервной системы, фибробластах, миелоидных клетках (макрофагах, нейтрофилах). Минералокортикоидный эффект оказывают и другие гормоны



коры надпочечников, такие как дезоксикортикостерон (ДОК), 18-оксикортикостерон, кортикостерон, кортизол. Гормоны пучкового слоя надпочечников, обладая высоким минералокортикоидным воздействием, в норме его не проявляют, так как дезактивируются специфическими ферментами [9, 13, 16]. Вследствие локализации МКР в различных органах и тканях, таких как почки, сердце, сосуды, сетчатка, центральная нервная система (ЦНС), они способны контролировать гомеостаз и регулировать большое количество биологических процессов. При этом могут быть вовлечены и во множество патофизиологических механизмов повреждения органов-мишеней, которые происходят параллельно, определяя коморбидность у пациентов, в том числе при КРС. Это делает МКР актуальным объектом фундаментальных научных исследований, имеющих непосредственное клиническое значение [9, 15, 17].

До 1990 г. считалось, что МКР экспрессируются только в почках и их основной функцией является регуляция водно-электролитного гомеостаза. При этом полагали, что альдостерон является единственным лигандом МКР и имеет решающее значение для жидкостного, электролитного и гемодинамического гомеостаза. Попадая в кровотоки, альдостерон взаимодействует с МКР эпителиальных клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек нефрона, что, с одной стороны, приводит к увеличению реабсорбции натрия и задержке жидкости, с другой – к усилению экскреции калия и магния. Натрий-задерживающий эффект альдостерона необходим для поддержания гомеостаза в условиях гиповолемии. Понимание роли альдостерона и МКР в регуляции физиологических процессов и патологических процессах существенно расширилось только в последние 30 лет (рис. 1) [9, 13, 18].

На сегодняшний день получены неоспоримые доказательства того, что спектр действия альдостерона лежит далеко за пределами почечных эффектов. Си-

стемная или локальная гиперпродукция гормона вызывает целый ряд патологических реакций, затрагивающих весь организм. Данные патологические эффекты альдостерона реализуются через соответствующие рецепторы гормона, вследствие чего можно говорить о патологических эффектах гиперактивации МКР [9, 19].

В патологических условиях гиперактивация МКР является следствием не только повышения продукции альдостерона, но и активации лиганд-независимых путей стимулирования рецепторов в результате гипергликемии, окислительного стресса, высокой солевой нагрузки, Rac-1 и т.д.

Таким образом, не только избыточная продукция альдостерона, но и другие механизмы гиперактивации МКР, а также увеличение экспрессии самих рецепторов приводят к широкому спектру нарушений, способствующих полиорганному повреждению [20, 21].

В отличие от других видов рецепторов ядерные рецепторы, к которым относятся МКР, преимущественно расположены внутри клеток и способны напрямую взаимодействовать с геномной ДНК, регулируя экспрессию генов, тем самым осуществлять контроль различных биологических процессов в организме. В своей цитоплазматической неактивной форме МКР связаны с белками-шаперонами и различными иммуофилинами. Активация МКР происходит лигандным путем при взаимодействии с альдостероном и другими гормонами или нелигандным путем, после чего реализуются классические медленные (геномные) и быстрые (негеномные) эффекты стимуляции рецепторов [22, 23].

Негеномные эффекты МКР не связаны с проникновением комплекса «гормон – рецептор» в ядро. Они предназначены для быстрого реагирования организма на изменяющиеся условия с целью под-



Гиперактивация МКР может способствовать поражению почек, сердца и развитию КРС у пациентов с СД 2 типа за счет стимулирования воспаления и фиброза

Рис. 1. Эволюция взглядов на вовлеченность альдостерона и МКР в физиологические и патологические процессы

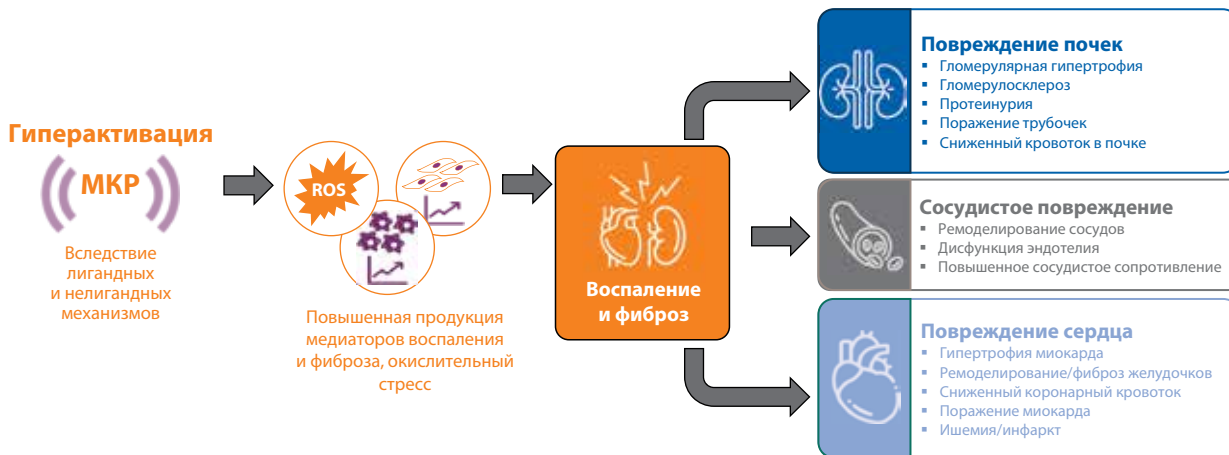


Рис. 2. Последствия гиперактивации МКР в отношении формирования КРС у пациентов с СД 2 типа

держания гомеостаза. Быстрый путь проведения клеточного сигнала опосредован взаимодействием активированного МКР с системой вторичных мессенджеров. Эффект развивается в течение нескольких минут после взаимодействия. Примером негеномного эффекта МКР может служить контроль водно-электролитного гомеостаза. Альдостерон может повысить активность эпителиальных натриевых каналов в почках в течение двух минут за счет негеномных эффектов МКР. При этом активация геномного пути с вовлечением соответствующих генов и синтезом натриевых каналов занимает более 30 минут. К быстрым эффектам МКР, ответственным за поддержание гомеостаза, также относятся регуляция тонуса сосудов (за счет продукции оксида азота (NO)), контроль электрической и сократительной активности миокарда [23, 24]. За счет быстрых негеномных эффектов МКР-сигнальный путь представляет собой высокоадаптивный и мощный механизм контроля гомеостаза.

Геномные эффекты стимуляции МКР требуют значительного времени для транскрипции генов и последующей трансляции белков, однако обеспечивают долгосрочное поддержание гомеостаза [23].

В патофизиологических условиях, например у пациентов с СД 2 типа, может происходить гиперактивация МКР, при которой баланс функционирования МКР-сигнального пути смещается в сторону геномных эффектов, запуская повреждение органов-мишеней и нарушение их функции за счет каскада патологических процессов [24, 25]:

- нарушение водно-электролитного гомеостаза;
- повышение продукции медиаторов воспаления;
- поляризация макрофагов по провоспалительному M1-фенотипу, активация Т-клеток и увеличение образования молекул адгезии;
- повышение продукции медиаторов фиброза и стимуляция пролиферации фибробластов;
- усиление образования коллагена;
- индукция окислительного стресса: увеличение образования активных форм кислорода, экспрессии и активности НАДФ-оксидазы;

- эндотелиальная дисфункция: ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации, снижение активности NO-синтазы;
 - нарушение толерантности к глюкозе.
- Множественные патологические процессы приводят к структурным изменениям и функциональным нарушениям на уровне тканей и органов [9, 26]:
- повреждению клеток и трансформации белков;
 - кальцификации сосудов, увеличению жесткости сосудистой стенки, гемодинамическим нарушениям, повышению артериального давления (АД);
 - гипертрофии, диастолической дисфункции левого желудочка;
 - нарушению сократимости миокарда и сердечного ритма;
 - повышению уровня липидов и атеросклерозу;
 - замещению нормальных анатомических структур фиброзом;
 - инсулинорезистентности.

Вследствие локализации МКР в различных органах и тканях их гиперактивация может характеризоваться полиорганным поражением, которое, в частности, выражается в патологическом ремоделировании сердца и почек с развитием КРС у пациентов с СД 2 типа (рис. 2) [24–26]. Значимая вовлеченность МКР в развитие и прогрессирование повреждения органов-мишеней позволяет предполагать, что системное блокирование гиперактивации МКР в разных органах способно оказать большой спектр положительных терапевтических эффектов. При этом ввиду сложности строения МКР и МКР-сигнального пути эффекты блокирования рецепторов будут также зависеть от механизма связывания препарата с рецептором, который различается у существующих стероидных и нестероидных АМКР (сАМКР и нсАМКР) [15, 25, 27].

Блокирование гиперактивации МКР и кардионефропротекция

История разработки и применения АМКР первоначально была историей антагонистов альдостерона, поскольку при изучении первых препаратов в 1950-х гг. ставилась цель синтезировать ингиби-



тор почечных эффектов именно этого гормона. В то время основной ролью альдостерона признавался контроль почечной экскреции натрия и калия. Позднее стало ясно, что изучаемые антагонисты альдостерона блокируют специфический рецепторный белок, который обладает высоким сродством не только с альдостероном, но и с рядом других гормонов. Именно поэтому данный класс препаратов получил название АМКР [28].

Вовлеченность дезоксикортикостерон ацетата (ДОКА) – предшественника альдостерона в патологические процессы в почках и сердце была описана еще в 1942 г. в работах Н. Selye [29]. Определение ДНК рецептора альдостерона в 1987 г. позволило получить первое представление о молекулярном механизме действия МКР и роли его гиперактивации в процессах фиброза и воспаления [30]. Впоследствии было проведено большое количество доклинических исследований возможности блокирования эффектов МКР с целью оценки потенциала применения АМКР в клинической практике для предотвращения патологического ремоделирования почек и сердца [28].

Воспалительные изменения и замещение нормальных анатомических структур фиброзом являются анатомической основой ХБП, которая может быть следствием или сопровождаться острым повреждением почек (ОПП).

Острое повреждение почек считается независимым фактором риска как развития, так и прогрессирования ХБП. Каждый эпизод ОПП у пациентов с ХБП и СД вносит значительный вклад в прогрессирование ХБП вплоть до терминальной почечной недостаточности (ТПН) [31].

Экспериментальные исследования, проведенные J. Barrera-Chimal и соавт., показали, что один эпизод ишемического ОПП может вызвать ХБП у крыс, подвергнутых двусторонней ишемии или реперфузии почек. Наблюдение за крысами, перенесшими эпизод ОПП, в течение девяти месяцев выявило характерные для ХБП протеинурию, дисфункцию почек и тяжелые структурные повреждения. Инфильтрация макрофагами, наблюдаемая при ОПП, определяет тяжесть повреждения почечной ткани. МКР макрофагов (миелоидные МКР) могут быть вовлечены в процессы регуляции воспаления и фиброза при ОПП и ХБП и стимулировать поляризацию макрофагов по провоспалительному М1-фенотипу [32, 33]. В одном из экспериментов на модели мыши с ОПП (с двусторонней ишемией или реперфузией) J. Barrera-Chimal и соавт. отметили эффект нсАМКР (финеренона) в предотвращении развития ХБП. Профилактическое введение финеренона характеризовалось отсутствием повышения выработки медиаторов фиброза, в том числе трансформирующего фактора роста β (TGF- β), а также протеинурии, фиброза почек и отложения коллагена. Нефропротективный эффект финеренона, вероятно, был обусловлен уменьшением провоспалительной инфильтрации макрофагов и стимулированием поляризации макрофагов до фенотипа М2 (противовоспалительных макрофа-

гов). М2-фенотип представляет собой ранозаживляющий фенотип в острой фазе после ишемического повреждения. Ингибирование МКР способствовало поляризации макрофагов М2 за счет увеличения экспрессии и активации рецептора интерлейкина 4 макрофагов [33].

Значимый вклад в нефропротективный эффект финеренона у мышей с ОПП, вероятно, могло внести и блокирование МКР гладкомышечных клеток. Гиперактивация МКР гладкомышечных клеток, происходящая вследствие лиганд-независимого пути Ras-1 при ОПП, характеризовалась индукцией окислительного стресса, что успешно подавлялось применением нсАМКР [34].

Еще один предполагаемый механизм нефропротективного эффекта блокирования МКР может быть опосредован рецепторами эндотелина В. В опытах на той же модели мышей с ишемическим ОПП было установлено, что почечная ишемия сопровождается усиленным окислительным повреждением, ведущим к окислению цистеиновых остатков до сульфеновой кислоты, модифицирующей рецептор эндотелина В, с последующим подавлением активации эндотелиальной NO-синтазы. Таким образом, в условиях почечного повреждения и ишемии рецептор эндотелина В эндотелиальных клеток не способен стимулировать продукцию NO. Сниженная продукция NO, вазоконстрикция и нарушение перфузии почек приводят к повреждению почечных структур вследствие ишемии. Было показано, что данный патофизиологический путь, опосредованный модификацией рецептора эндотелина В, блокируется нсАМКР [34, 35].

Трансформирующий фактор роста β является важным цитокином, стимулирующим рост фибробластов, дифференцировку и пролиферацию, активирует синтез и отложение коллагена и ингибирует матриксную металлопротеиназу коллагеназы. У крыс с протеинурией продукция TGF- β из интерстициальных макрофагов коррелировала с воспалительной инфильтрацией.

Уровень TGF- β увеличивается при введении альдостерона и снижается при применении АМКР. У пациентов с СД 2 типа и ХБП отмечается аналогичная корреляционная зависимость между повышением концентрации TGF- β и выраженностью альбуминурии – с повышением альбуминурии наблюдается увеличение уровня TGF- β , определяемое как в сыворотке крови, так и в моче. У пациентов с тяжелой альбуминурией фиксируется трехкратное повышение экспрессии мРНК почечного TGF- β [36]. В регуляцию экспрессии медиаторов фиброза, в том числе TGF- β , вовлечены именно МКР, которые в случае гиперактивации способны усиливать экспрессию эффекторных профибротических генов-мишеней [36, 37].

Повышение продукции медиаторов фиброза при гиперактивации МКР не ограничивается почками, а может затрагивать все органы, в клетках которых локализуются данные рецепторы [27]. В более ранних доклинических исследованиях было продемон-



стрировано, что активация МКР может способствовать апоптозу кардиомиоцитов и развитию фиброза, приводя к патологическому ремоделированию миокарда и снижению функции сердца.

С появлением нсАМКР возникает вопрос о существовании различий в эффектах блокирования МКР разными препаратами-антагонистами, речь, в частности, идет о сАМКР спиронолактоне и эплереноне и нсАМКР финереноне [27, 38].

Одно из доклинических исследований, в котором сравнивались эффекты разных классов АМКР, было выполнено на мышинной модели кардиального фиброза, вызванного изопротеренолом. Для изучения антифибротических эффектов финеренон и эплеренон брали в эквивалентных дозах, то есть данные дозы препаратов характеризовались сопоставимыми эффектами в отношении влияния на водно-электролитный гомеостаз. Согласно результатам исследования, финеренон в дозе 10 мг/кг значительно снижал выраженность фиброза в сердце и инфильтрацию сердца макрофагами, тогда как аналогичный эффект для эплеренона в дозе 100 мг/кг не наблюдался. В рамках данного исследования были также продемонстрированы значимые различия между финеренонем и сАМКР в отношении влияния

на профибротические гены. Финеренон в отличие от эплеренона и спиронолактона значительно снижал экспрессию гена TNX, который кодирует гликопротеины внеклеточного матрикса и способствует откладыванию коллагена. Финеренон также значительно уменьшал экспрессию генов TGF- β , коллагена 1 и галектина 3. При этом эффекты сАМКР в отношении сокращения экспрессии данных генов были менее выраженными [38].

Еще одно из недавних доклинических исследований, в котором оценивались антифибротические механизмы действия финеренона и сравнивались эффекты разных АМКР, было проведено на крысах Спрег-Доули с нефрэктомией одной почки (классическая модель ДОКА-соль). Эта модель крыс с индуцированным дезоксикортикостероном ацетатом повреждением сердца и почек. Финеренон оказывал более выраженное влияние на уменьшение фиброза и альбуминурии и менее выраженное – на концентрацию калия в сыворотке крови по сравнению со спиронолактоном. Нефропротективный эффект финеренона проявлялся в меньшей выраженности патологических структурных изменений в почках – менее выраженном гломерулосклерозе и тубулоинтерстициальном фиброзе [39].




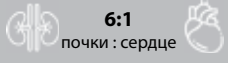
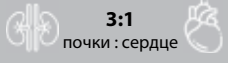
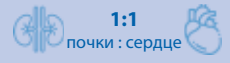
	сАМКР		нсАМКР
	Спиронолактон 	Эплеренон 	Финеренон 
Молекулярная структура	Плоская (стероидная)	Плоская (стероидная)	Объемная (нестероидная)
Механизм связывания с МКР	Пассивный антагонизм	Пассивный антагонизм	Объемный пассивный антагонизм
Эффективность блокирования МКР	●●● Высокая	●○○ Низкая	●●● Высокая
Селективность с МКР	●○○○ Низкая	●●○○ Средняя	●●●● Высокая
Проникновение в ЦНС	+	+	-
Период полувыведения	> 20 часов	4–6 часов	~ 2–3 часа
Активные метаболиты	Множественные активные метаболиты	Отсутствуют	Отсутствуют
Распределение в тканях	 6:1 почки : сердце	 3:1 почки : сердце	 1:1 почки : сердце
Эффект в отношении рекрутмента кофакторов	Частичный агонист Возможен рекрутмент коактиваторов генов воспаления/фиброза	Частичный агонист Возможен рекрутмент коактиваторов генов воспаления/фиброза	Полный антагонист Блокирует рекрутмент коактиваторов генов воспаления/фиброза, стимулирует рекрутмент корепрессоров
Эффект в отношении подавления воспаления и фиброза	Менее выражен по сравнению с финеренонем (модель ДОКА-соль)	Менее выражен по сравнению с финеренонем (модель ДОКА-соль, модель фиброза сердца)	Более выраженные антифибротический и противовоспалительный эффекты

Рис. 3. Различия основных фармакокинетических и фармакодинамических характеристик нсАМКР (финеренона) и сАМКР (спиронолактона, эплеренона)



Таким образом, первоначальная стратегия терапии АМКР (исключительно с целью снижения объема циркулирующей крови) с годами существенно расширилась, в том числе благодаря проведенным фундаментальным доклиническим исследованиям. Лучшее понимание ключевой роли МКР в развитии фиброза и воспаления, а также практические ограничения применения сАМКР (риск гиперкалиемии, нежелательные явления со стороны половой системы) привели к созданию нсАМКР (препарата финеренон), так называемых полных АМКР, с более выраженным влиянием на воспаление и фиброз. При этом сАМКР (спиринолактон, эплеренон), также обладающих антифибротическим и противовоспалительным эффектами, называют частичными агонистами из-за особенности связывания с МКР, в результате которого влияние рецептора на воспаление и фиброз блокируется лишь частично (рис. 3) [40–42]. Разный механизм действия, разные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики и разные клинические эффекты определяют необходимость разделения стероидных и нестероидных АМКР на два разных класса [27, 40]. И, как отмечено в авторитетных практических руководствах, данные в отношении одного класса АМКР не могут быть экстраполированы на другой [43].

Кардионефропротективный потенциал нсАМКР у пациентов с ХБП и СД 2 типа

Использование АМКР в клинической практике представляет особый интерес. АМКР рассматриваются в качестве терапевтической стратегии при ХБП, для замедления ухудшения почечной функции и снижения сопутствующих сердечно-сосудистых рисков. В ряде опубликованных небольших непродолжительных клинических исследований сообщалось о нефропротективном эффекте сАМКР, выразившемся в антипротеинурическом действии у лиц с ХБП. Согласно результатам двух метаанализов, сАМКР способны уменьшать протеинурию при использовании в комбинации с иАПФ или БРА.

В восьми исследованиях добавление спиринолактона к иАПФ или БРА у пациентов с ХБП и СД привело к снижению 24-часовой экскреции альбумина или белка с мочой, в трех – к более выраженному уменьшению соотношения «альбумин/креатинин» (А/Кр) в моче. Следует отметить, что также сообщалось о значительном снижении АД, поэтому нельзя исключать возможность уменьшения протеинурии, опосредованной снижением АД. Важно также подчеркнуть, что авторами данных метаанализов была установлена высокая степень гетерогенности наблюдаемых терапевтических эффектов сАМКР и низкий или очень низкий уровень доказательности [44, 45]. Вследствие этого, как отмечено в рекомендациях KDIGO 2022 г. по ведению пациентов с ХБП и СД, у сАМКР отсутствует надежная доказательная база для применения с целью кардионефропротекции [46]. Другим фактором, препятствующим широкому назначению сАМКР, особенно у пациентов со скломпрометированной функцией почек, является

высокий риск развития гиперкалиемии. У пациентов с ХБП риск возникновения гиперкалиемии при добавлении сАМКР к блокаторам ренин-ангиотензиновой системы может возрастать в 3,0–4,3 раза по сравнению с монотерапией иАПФ или БРА [47, 48].

Разработка и изучение финеренона, как первого представителя нового класса селективных нсАМКР, была нацелена на преодоление барьеров, характерных для сАМКР, и получение надежных доказательств для его применения у пациентов с ХБП и СД 2 типа с целью кардионефропротекции.

Отсутствие нежелательных явлений со стороны половой системы и меньшее влияние на концентрацию калия в крови может обуславливать более благоприятный профиль безопасности финеренона по сравнению с сАМКР.

Завершенные рандомизированные клинические исследования финеренона в популяции пациентов с СД 2 типа и широким спектром ХБП – от первой до четвертой стадии позволяют сделать вывод, что это единственный на сегодняшний день АМКР с надежными доказательствами наличия выраженного кардионефропротективного эффекта в соответствующей популяции [6, 41, 49].

Первым крупным исследованием финеренона у пациентов с ХБП и СД 2 типа стало исследование фазы II ARTS-DN (n = 823). Оно было нацелено на оценку эффективности и профиля безопасности разных доз финеренона по сравнению с плацебо на фоне базовой терапии иАПФ или БРА. Терапия финереноном ассоциировалась с выраженным дозозависимым снижением альбуминурии [50]. Альбуминурия, ее выраженность и персистенция являются общепризнанными и ценными для клинической практики маркерами тяжести течения ХБП, прогноза дальнейшего снижения почечной функции и развития сердечно-сосудистых осложнений. Альбуминурия также является одной из потенциальных причин снижения почечной функции за счет прямого повреждающего воздействия на клубочки и каналцы [51, 52]. Необходимость снижения альбуминурии с целью замедления темпов прогрессирования ХБП рекомендована в гайдлайнах Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) 2023 г. В них отмечено, что снижение соотношения А/Кр до < 300 мг/г или на > 30% относительно исходного уровня ассоциировано с улучшением почечных и сердечно-сосудистых исходов, что может предполагать необходимость достижения максимально возможного уменьшения данного показателя при терапии ХБП [43]. Ведущие организации, такие как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Национальный почечный фонд, Европейское агентство лекарственных средств, признали изменение альбуминурии надежным суррогатным параметром для оценки эффективности нефропротективной терапии [53].

Согласно результатам ряда наблюдений, сАМКР способны уменьшать альбуминурию, однако данные препараты не изучались в крупных рандомизирован-



ных исследованиях с участием пациентов с поздними стадиями ХБП из-за высокого риска развития гиперкалиемии.

Финеренон характеризуется более низким риском возникновения гиперкалиемии по сравнению с сАМКР, вероятно, благодаря более короткому периоду полувыведения, отсутствию активных метаболитов, равномерному распределению между почками и сердцем, а также различиям во влиянии на экспрессию генов (см. рис. 3) [27, 41]. Данные особенности препарата позволили провести крупное рандомизированное клиническое исследование FIDELIO-DKD в популяции пациентов с СД 2 типа и ХБП преимущественно третьей и четвертой стадий [6]. Так, общее количество участников составило 5734.

FIDELIO-DKD – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы III. В данное исследование включали лиц с СД 2 типа и ХБП при условии, что соотношение А/Кр в моче составляло 30– < 300 мг/г, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) – ≥ 25 – < 60 мл/мин/1,73 м² или соотношение А/Кр – ≥ 300 – ≤ 5000 мг/г, рСКФ – ≥ 25 – < 75 мл/мин/1,73 м². У всех пациентов отмечалось выраженное снижение почечной функции. У 88,4% пациентов рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м² (среднее значение рСКФ – 44,3 мл/мин/1,73 м²), у 87,4% регистрировалось резкое повышение альбуминурии (соотношение А/Кр в моче – ≥ 300 мг/г со средним значением 851 мг/г). Длительность СД 2 типа в среднем составляла 16,6 года. На момент рандомизации уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем достигал 7,7%. У включенных в исследование пациентов регистрировался удовлетворительный контроль АД со средним значением систолического АД 138 мм рт. ст., что позволило оценить нефропротективный эффект финеренона, минимизировав вклад в конечный результат влияния препарата на снижение АД [6]. Финеренон снижал риск развития событий первичной почечной конечной точки (время до развития ТПН, устойчивого снижения СКФ на $\geq 40\%$ от исходного уровня или смерти от почечных причин) на 18% (относительный риск (ОР) 0,82 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,73–0,93; $p = 0,001$). Обращает на себя внимание выраженное и стойкое снижение альбуминурии на фоне терапии финереноном, которое сохранялось на протяжении всего периода терапии и наблюдения (в среднем 2,6 года). Уменьшение соотношения А/Кр в моче относительно плацебо в группе терапии финереноном составило 31% уже к четвертому месяцу [6].

Финеренон также снижал риск развития событий основной вторичной сердечно-сосудистой конечной точки (время до развития смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности) на 14% (ОР 0,86 (95% ДИ 0,75–0,99); $p = 0,03$).

Таким образом, результаты исследования FIDELIO-DKD продемонстрировали выраженный кардионефропротективный эффект финеренона у пациентов

с СД 2 типа и ХБП с высоким и очень высоким исходным риском прогрессирования ХБП до ТПН, развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от сердечно-сосудистых причин [6].

Финеренон характеризовался умеренным и предсказуемым влиянием на динамику концентрации калия в крови. Максимальная разница в концентрации ионов калия в крови между исследуемыми группами финеренона и плацебо наблюдалась на четвертом месяце и составила 0,23 ммоль/л. Финеренон отличался низкой частотой прекращения терапии или госпитализации вследствие гиперкалиемии, независимой от исходной рСКФ. Прекращение лечения исследуемым препаратом вследствие гиперкалиемии зафиксировано у 64 (2,3%) пациентов в группе финеренона и 25 (0,9%) пациентов в группе плацебо. Госпитализация вследствие гиперкалиемии – у 40 (1,4%) и 8 (0,3%) больных соответственно. Важно обратить внимание на то, что в данное исследование включали пациентов с выраженным снижением функции почек, а значит, высоким риском развития гиперкалиемии. У 88,4% участников исследования рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м². Фармакокинетические и фармакодинамические особенности финеренона (см. рис. 3), вероятно, обусловили возможность контроля гиперкалиемии путем регулярного мониторинга и временного прекращения терапии [6].

Актуальные рекомендации по кардионефропротекции у пациентов с СД

Подход к ведению пациентов с КРС, который зачастую сочетается и является следствием СД, должен носить комплексный характер. В клинических рекомендациях, как зарубежных, так и отечественных, подчеркнута необходимость реализации на практике в отношении каждого пациента с СД полного спектра лечебно-профилактических мероприятий, направленных на контроль факторов риска развития и прогрессирования осложнений диабета. Так называемая многофакторная терапевтическая стратегия одновременно должна включать множество подходов, основанных на фактических доказательствах благоприятного клинического эффекта: контроль гликемии, АД, липидного обмена и специфическую таргетную кардионефропротективную терапию. В сочетании с изменением образа жизни они являются фундаментальными для глобального снижения риска развития и темпов прогрессирования КРС при СД [43, 51, 52]. Достижение и поддержание целевых значений гликемии и АД уже давно признаны необходимым стандартом ведения пациентов с СД. В рекомендациях ADA 2023 г. по оказанию помощи при СД были указаны новые пороговые значения АД для инициации антигипертензивной терапии – $\geq 130/80$ мм рт. ст. Целевым значением АД считается < 130/80 мм рт. ст. при возможности его безопасного достижения. При определении персонализированных целевых уровней HbA1c и АД у пациентов с СД необходимо учитывать множество факторов, влияющих на безопасность их достижения. Так, следует учитывать ожидаемую про-



должительность жизни, длительность заболевания, наличие или отсутствие микро- и макрососудистых осложнений, факторов риска развития ССЗ, сопутствующих заболеваний, гипогликемии, а также когнитивный и психологический статус пациента [54]. У лиц с ХБП может быть затруднен контроль HbA1c вследствие снижения функции почек, а также повышен риск возникновения гипогликемии. При этом интенсификация гликемического контроля, снижая риск развития ХБП, не уменьшает риск прогрессирования поражения почек и может повышать риск смерти от ССЗ у пациентов с ХБП и СД [43, 55]. Потенциальные нежелательные явления антигипертензивной терапии (гипотензия, синкопе, острое повреждение почек, нарушение электролитного гомеостаза) также следует учитывать при определении целевых значений АД. Для пациентов с ХБП, выраженной коморбидностью, ортостатической гипотензией характерен повышенный риск развития нежелательных явлений. В данной популяции могут быть предпочтительными более высокие целевые значения АД в связи с более благоприятным соотношением «польза – риск» и лучшим качеством жизни [54]. Коморбидность – важный фактор, определяющий возможность безопасного достижения целевой гликемии и АД. Поражение почек и сердечно-сосудистой системы на фоне СД, выражающееся в развитии КРС, само по себе характеризуется высоким риском смерти и вносит значительный вклад в увеличение рисков, связанных с трудностями контроля сахарного диабета и артериальной гипертензии (АГ). В связи

со сказанным ранее возрастает важность таргетной кардионейропротекции как одного из столпов многофакторной терапевтической стратегии для снижения риска развития и прогрессирования осложнений СД [43, 54, 55].

С появлением новых препаратов с доказанным благоприятным эффектом в отношении почек и сердца в клинических рекомендациях и практических алгоритмах по ведению пациентов с ХБП и СД 2 типа начали обозначаться три столпа кардионейропротекции: иАПФ или БРА, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), нСАМКР (финеренон). В рекомендациях ADA 2023 г. указано, что данные препараты должны быть назначены совместно, а не рассматриваться как альтернатива друг другу при неэффективности предшествующей терапии (рис. 4) [43, 56, 57]. Терапевтический путь воздействия на разные звенья патогенеза ХБП и ССЗ может способствовать синергизму эффектов в отношении замедления прогрессирования ХБП и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений [43, 54, 58]. Таким образом, для максимизации терапевтического эффекта пациентам с ХБП и СД 2 типа необходимо назначить все три класса препаратов [43, 56].

Заключение

Современная кардиология и нефрология тесно связаны между собой, что обусловлено достижениями науки и практики в отношении вопросов, касающихся общих факторов риска развития заболеваний

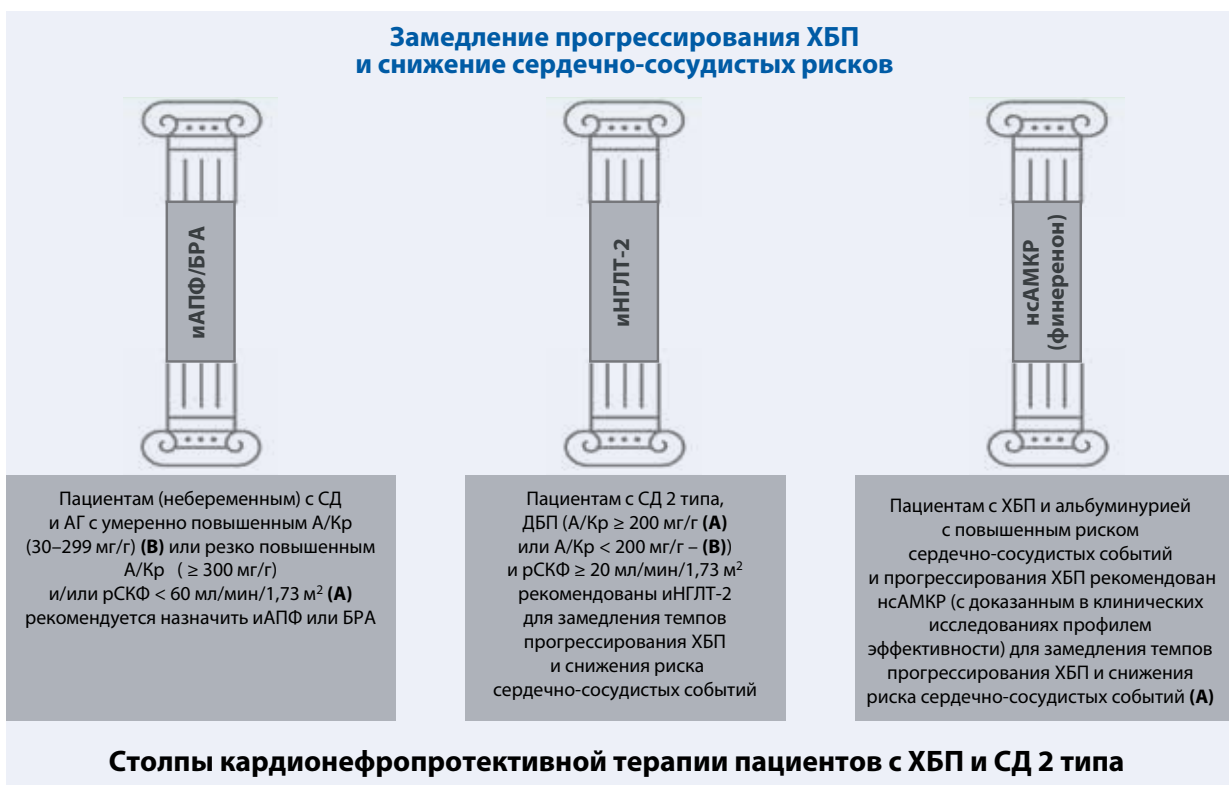


Рис. 4. Рекомендации ADA 2023 г. по кардионейропротекции у пациентов с ХБП и СД 2 типа

Понимание роли альдостерона и МКР в регуляции физиологических и вовлеченности в патологические процессы **существенно расширилось за последние 30 лет**¹⁻³

1990

Ангиотензин является главным стимулятором выработки альдостерона¹⁻³

Альдостерон является единственным лигандом МКР в организме человека¹⁻³

МКР локализуются преимущественно в эпителиальных клетках канальцев почек¹⁻³

Альдостерон способствует повышению АД за счет задержки Na⁺ и жидкости в организме¹⁻³

Эффекты АМКР обусловлены блокированием связывания альдостерона с МКР¹⁻³

2021

1

Ангиотензин является **одним из нескольких** стимуляторов выработки альдостерона, что может обуславливать феномен «ускользания альдостерона» при применении иАПФ / БРА¹⁻⁴

2

Активация МКР может осуществляться **альдостероном и кортизолом**. Также существует **лиганд-независимый путь** активации МКР, который может происходить у пациентов с СД2 вследствие гипергликемии, оксидативного стресса и т. д.¹⁻³

3

МКР локализуются не только в эпителиальных клетках канальцев почек, но и в **неэпителиальных клетках** (клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, кардиомиоциты, подоциты, фибробласты, адипоциты, макрофаги)^{1-3,6}

4

Альдостерон способствует повышению АД, не только за счет регуляции водно-электролитного баланса, но также за счет **прямых эффектов стимуляции МКР в сосудах и в ЦНС**¹⁻³

5

Эффекты АМКР обусловлены не просто блокированием связывания альдостерона с МКР, а скорее **механизмом связывания самих АМКР с рецептором**, что может обуславливать **разницу в клинических эффектах разных АМКР**

Гиперактивация МКР может приводить к хроническому воспалению и фиброзу, лежащим в основе структурных изменений и функциональных нарушений почек и сердца у пациентов с ХБП и СД^{1,2}



Узнайте больше о ХБП при СД2

АД – артериальное давление; АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпреобразующего фермента; МКР – минералкортикоидные рецепторы; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ХБП – хроническая болезнь почек; ЦНС – центральная нервная система. 1. Epstein M. *Am J Nephrol*. 2021; 52(3): 209–216. doi: 10.1159/000515622. 2. Epstein M. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12: 1–6. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.007. 3. Epstein M. *Diabetes Ther.* 2022; 13(A): 583–588. doi: 10.1007/s13300-022-01236-w. 4. Bombardieri A.S., Klemmer P.J. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; 3(9): 486–492. doi: 10.1038/nrneph02575. 5. Kolkhof P. et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015; 24: 417–424. doi: 10.1097/MNH.000000000000147. 6. Nakamura T. et al. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12: 12–18. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.004. Материал для специалистов здравоохранения. АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. Тел.: +7 (495) 231 12 00.

MA-M_FIN-RU-0025 1 of 17.05.2022

Реклама



почек и сердечно-сосудистой системы, универсальных патогенетических механизмов, взаимоотношающегося прогноза и терапевтической стратегии нефро- и кардиопротекции. Такая связь сердца и почек, при которой нарушение в одном органе может приводить к дисфункции другого, определено понятием КРС. Заболевания метаболической и нейрогуморальной этиологии зачастую являются причиной развития КРС, образуют порочный круг взаимоотношающегося влияния полиорганных нарушений и делают междисциплинарный подход к ведению таких пациентов неотъемлемым [4, 5].

Этиология и патогенетические механизмы повреждения почек у пациентов с КРС многофакторны и неоднородны. Гемодинамический дисбаланс, нейрогормональная активация, симпатическая активность, фармакологические вмешательства, воспаление наряду с окислительным стрессом могут быть вовлечены в патогенез острого повреждения почек при КРС. Гиповолемия, вызванная снижением сердечного выброса или чрезмерно быстрой сосудосуживающей терапией, может привести к нарушению почечной перфузии [3, 21].

Гиперактивация МКР – одно из недавно определенных общих звеньев поражения почек и сердца, а значит, и формирования КРС у пациентов с СД 2 типа. МКР в гиперактивированном состоянии способны запускать каскад патологических реакций, что приводит к развитию воспаления, фиброза и окислительного стресса. Локализация МКР во множественных клетках, органах и тканях обуславливает полиорганный характер повреждений при нарушении их функционирования. Множественность путей гиперактивации МКР определяет комплексность РААС

и объясняет необходимость блокирования именно МКР для максимизации положительного эффекта терапии [24, 27].

На сегодняшний день лишь финеренон, являющийся единственным представителем нсАМКР с надежными доказательствами благоприятного эффекта в отношении почек и сердца при СД 2 типа, может применяться у пациентов с ХБП и СД 2 типа для кардионефропротекции, что делает данный препарат безальтернативным для воздействия на патологический путь гиперактивации МКР.

Финеренон включен в ведущие зарубежные рекомендации для замедления темпов прогрессирования ХБП и улучшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХБП и СД 2 типа с наивысшим уровнем доказательств [43, 55].

Финеренон зарегистрирован в Российской Федерации весной 2023 г. на основании результатов исследования FIDELIO-DKD и показан для применения у взрослых пациентов с СД 2 типа и ХБП (третья и четвертая стадии с альбуминурией). Можно также ожидать его включение в федеральные клинические рекомендации при их обновлении.

Существующие в настоящее время препараты для кардионефропротекции у лиц с ХБП и СД 2 типа представляют независимые столпы терапии, которые должны быть назначены в рамках многофакторной стратегии вместе, а не в качестве альтернативы друг другу [43, 56, 57].

Конфликт интересов

Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи.

Литература

1. Usman M.S., Khan M.S., Butler J. The Interplay Between Diabetes, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease. Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Arlington (VA): American Diabetes Association, 2021; 13–18.
2. Vijay K., Neuen B.L., Lerma E.V. Heart failure in patients with diabetes and chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Cardiorenal. Med.* 2022; 12 (1): 1–10.
3. McCullough P.A., Amin A., Pantalone K.M., Ronco C. Cardiorenal nexus: a review with focus on combined chronic heart and kidney failure, and insights from recent clinical trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2022; 11 (11): e024139.
4. D'Elia J.A., Bayliss G.P., Weinrauch L.A. The diabetic cardiorenal nexus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (13): 7351.
5. Lo K.B., Rangaswami J. Mechanistic insights in cardiorenal syndrome. *NEJM Evid.* 2022; 1 (9): 1–13.
6. Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D., et al. Effect of finerenon on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (23): 2219–2229.
7. Воронков Л.Г. Альдостерон и его роль при сердечно-сосудистой патологии. *Сердечная недостаточность.* 2013; 1: 53–56.
8. Harvey A.M. Hyperaldosteronism: diagnosis, lateralization, and treatment. *Surg. Clin. North Am.* 2014; 94 (3): 643–656.
9. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: an extraordinary paradigm shift. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12: 1–6.
10. Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Агальцов М.В., Ткачева О.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10 (3): 312–316.
11. Cannavo A., Elia A., Liccardo D., et al. Aldosterone and myocardial pathology. *Vitam. Horm.* 2019; 109: 387–406.
12. Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Батлуцкая И.В. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме. *Научные ведомости. Серия Медицина, Фармация.* 2013; 11 (154): 173–189.



13. Ferrario C.M., Groban L., Wang H., et al. The renin-angiotensin system biomolecular cascade: a 2022 update of newer insights and concepts. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12 (1): 36–47.
14. Hamming I., Cooper M.E., Haagmans B.L., et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J. Pathol.* 2007; 212 (1): 1–11.
15. 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): 209–216.
16. Baker M.E., Katsu Y. Evolution of the mineralocorticoid receptor: sequence, structure and function. *J. Endocrinol.* 2017; 234 (1): T1–T16.
17. Fuller P.J., Yang J., Young M.J. Coregulators as mediators of mineralocorticoid receptor signalling diversity. *J. Endocrinol.* 2017; 234 (1): T23–T34.
18. Luther J.M., Fogo A.B. The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12 (1): 63–68.
19. Funder J.W. Minireview: Aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology.* 2010; 151 (11): 5098–102.
20. Buonafina M., Bonnard B., Jaisser F. Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease. *Am. J. Hypertens.* 2018; 31 (11): 1165–1174.
21. Buglioni A., Cannone V., Cataliotti A., et al. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community: relationship to cardiorenal and metabolic disease. *Hypertension.* 2015; 65 (1): 45–53.
22. Есаян А.М., Каюков И.Г., Карабаева А.Ж. Минералокортикоидные рецепторы: структура, механизмы активации. *Нефрология.* 2006; 10 (2): 28–32.
23. Ong G.S.Y., Young M.J. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J. Mol. Endocrinol.* 2017; 58 (1): R33–R57.
24. Nakamura T., Girerd S., Jaisser F., Barrera-Chimal J. Nonepithelial mineralocorticoid receptor activation as a determinant of kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12 (1): 12–18.
25. Bauersachs J., Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. *Kidney Int. Suppl.* 2022; 12 (1): 19–26.
26. Barrera-Chimal J., Bonnard B., Jaisser F. Roles of mineralocorticoid receptors in cardiovascular and cardiorenal diseases. *Annu. Rev. Physiol.* 2022; 84: 585–610.
27. Kolkhof P., Lawatscheck R., Filippatos G., Bakris G.L. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism by finerenone-translational aspects and clinical perspectives across multiple organ systems. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (16): 9243.
28. Bauersachs J., Butler J., Sandner P. Heart Failure. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2017; 243.
29. Selye H. Production of nephrosclerosis by overdosage with desoxycorticosterone acetate. *Can. Med. Assoc. J.* 1942; 47 (6): 515–519.
30. Arriza J.L., Weinberger C., Cerelli G., et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science.* 1987; 237 (4812): 268–275.
31. Agarwal R. Pathogenesis of diabetic nephropathy, chronic kidney disease and type 2 diabetes. Arlington (VA): American Diabetes Association, 2021; 2–7.
32. Mejía-Vilet J.M., Ramírez V., Cruz C., et al. Renal ischemia-reperfusion injury is prevented by the mineralocorticoid receptor blocker spironolactone. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007; 293 (1): F78–F86.
33. Barrera-Chimal J., Estrela G.R., Lechner S.M., et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. *Kidney Int.* 2018; 93 (6): 1344–1355.
34. Barrera-Chimal J., André-Grégoire G., Cat A.N.D., et al. Benefit of mineralocorticoid receptor antagonism in AKI: role of vascular smooth muscle rac1. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28 (4): 1216–1226.
35. Barrera-Chimal J., Prince S., Fadel F., et al. Sulfenic acid modification of endothelin b receptor is responsible for the benefit of a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist in renal ischemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (2): 398–404.
36. Qiao Y.-C., Chen Y.-L., Pan Y.-H., et al. Changes of transforming growth factor beta 1 in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (15): e6583.
37. Lavall D., Jacobs N., Mahfoud F., et al. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone prevents cardiac fibrotic remodeling. *Biochem. Pharmacol.* 2019; 168: 173–183.
38. 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.
39. Abedini A., Wu J., Ma Z., et al. Revealing the antifibrotic mechanism of finerenone in the DOCA-salt nephropathy rat model using single nuclei and bulk transcriptomics. *ASN Kidney Week, 2020. Poster PO0623.*
40. Agarwal R., Kolkhof P., Bakris G., et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (2): 152–161.
41. Chaudhuri A., Ghanim H., Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2022; 24 (3): 365–376.



42. Lerma E., White W.B., Bakris G. Effectiveness of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with diabetic kidney disease. *Postgrad. Med.* 2022; 1–10.
43. American Diabetes Association. Chronic Kidney Disease and Risk Management. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl. 1): S191–S202.
44. Chung E.Y., Ruospo M., Natale P., et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 10 (10): CD007004.
45. Bolignano D., Palmer S.C., Navaneethan S.D., Strippoli G.F.M. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 29 (4): CD007004.
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022; 102 (5S): S1–S127.
47. Navaneethan S.D., Nigwekar S.U., Sehgal A.R., Strippoli G.F. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (3): 542–551.
48. Currie G., Taylor A.H., Fujita T., et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016; 17 (1): 127.
49. 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): 2252–2263.
50. Bakris G.L., Agarwal R., Chan J.C., et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314 (9): 884–894.
51. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021; 25 (5): 10–82.
52. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», 2022.
53. Levey A.S., Gansevoort R.T., Coresh J., et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 75 (1): 84–104.
54. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl. 1): S158–S190.
55. Blonde L., Umpierrez G.E., Reddy S.S., et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2022 update. *Endocr. Pract.* 2022; 28 (10): 923–1049.
56. Blazek O., Bakris G.L. The evolution of “pillars of therapy” to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. *Am. Heart J. Plus: Cardiology Research and Practice.* 2022; 19: 100187.
57. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al. Summary of revisions: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl. 1): S5–S9.
58. Fioretto P., Pontremoli R. Expanding the therapy options for diabetic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2022; 18 (2): 78–79.

Finerenone Is a New Highly Selective Nonsteroidal Antagonist of Mineralocorticoid Receptors for the Prevention of Cardiorenal Complications in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, S.V. Podachina, PhD¹, I.V. Solovyova, PhD²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide. Combination of CVD with diabetes mellitus (DM) and kidney damage complicates patients' status, aggravates the suffering and increases mortality. Treatment strategy of these patients includes lifestyle modification as well as glycemic, blood pressure and lipid management. In recent years additional pathophysiological mechanisms of target organ damage were elucidated.

Mineralocorticoid receptors (MR) and their excessive activation lead to inflammation and fibrosis resulting in development and progression of CKD and CVD in type 2 diabetes (DM2).

The use of MR antagonists (MRA) in treatment of chronic kidney disease (CKD) in DM2 is pathogenetically justified but has number of limitations. Development of a new class of selective nonsteroidal MRAs (nsMRA) is aimed at overcoming the existing drawbacks of steroidal MRAs.

Finerenone is the first and only nsMRA with robust evidence for its use in patients with CKD and DM2 which makes it the new drug without alternative with respect to its effect on MR hyperactivation pathway to achieve cardioneuroprotection.

Key words: diabetes mellitus, mineralocorticoid receptors, mineralocorticoid receptor antagonists, cardioneuroprotection