

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: доказанная эффективность и перспективные возможности

Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»
Минздрава России, Москва, Россия.

Изучение эффективности лечения хронической сердечной недостаточности, особенно у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек с целью улучшения прогноза и снижения риска кардиоренальных осложнений, остается актуальной проблемой здравоохранения. Важной задачей комплексной терапии хронической сердечной недостаточности является коррекция гиперальдостеронемии. В статье представлены результаты рандомизированных клинических исследований по применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, хронической болезнью почек и без. Освещены патогенетические аспекты применения данной группы препаратов у больных с кардиоренальной патологией и их влияние на прогноз. Затронуты вопросы переносимости и ограничений при использовании различных представителей антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, антагонисты минералокортикоидных рецепторов

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Елена Викторовна*, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0001-9202-3522

Маркова Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-3396-9235

Белая Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-5256-3580

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: доказанная эффективность и перспективные возможности. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022; 10 (34): 33–43. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-33-43

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 26.04.2022

Принята: 19.05.2022

Mineralocorticoid-receptor antagonists in the management chronic heart failure: the effectiveness and promising opportunities.

Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdakimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Abstract

This article presents the results of randomized clinical trials on the use of mineralocorticoid-receptor antagonists in patients with myocardial infarction, chronic heart failure in combination with type 2 diabetes mellitus, with and without chronic kidney disease. The review highlights pathogenetic aspects of the implementation of these medications in patients with cardiorenal pathology and its effect on the prognosis. Issues of tolerability and limitations when prescribing various mineralocorticoid receptor antagonists' representatives are discussed.

Keywords: *chronic heart failure, myocardial infarction, diabetes mellitus, chronic kidney disease, mineralocorticoid-receptor antagonists, spironolactone, eplerenone, finerenone.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Elena V. Kovalenko, M.D., Ph.D., docent of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Medicine of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdakimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Ludmila I. Markova, M.D., Ph.D., professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Medicine of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdakimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Olga L. Belaya, M.D., Ph.D., professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Medicine of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdakimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

FOR CITATION

Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L. Mineralocorticoid-receptor antagonists in the management chronic heart failure: the effectiveness and promising opportunities. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022. 10 (34): 33–43. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33-33-43

Conflict of interest: none declared.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертония

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

арГПП-1 — агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа

АРНИ — антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина

БАБ	— бета-адреноблокаторы	СД	— сахарный диабет
БРА	— блокаторы рецепторов к ангиотензину II	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ДИ	— доверительный интервал	СН	— сердечная недостаточность
и-АПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ССЗ	— сердечно-сосудистое заболевание
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ССС	— сердечно-сосудистая смерть
ИМ	— инфаркт миокарда	ФК	— функциональный класс
иНГКТ-2	— ингибиторы натрий-глюкозных транспортеров 2 типа	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
КК	— клиренс креатинина	ХСНнФВ	— хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ЛЖ	— левый желудочек	ХСНсФВ	— хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
МР	— минералокортикоидный рецептор	BNP	— натрийуретические пептиды В-типа
НУП	— натрийуретические пептиды	КССС	— Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
НЭП	— нейтральная эндопептидаза	NTproBNP	— N-концевой пропептид натрийуретического пептида В-типа
ОКС	— острый коронарный синдром	NYHA	— New York Heart Association
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система		
рСКФ	— расчетная скорость клубочковой фильтрации		

Введение

Распространенность клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) в нашей стране составляет 4,5% в общей популяции. При этом, число пациентов, нуждающихся в постоянной диуретической терапии, увеличилось более чем в 2,5 раза по сравнению с 1998 годом [1]. Прогноз больных с ХСН серьезный, особенно среди пациентов с ХСН III–IV функционального класса (ФК), где медиана дожития составляет 3,8 года [2]. Артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняют за собой лидирующие позиции в этиологии ХСН. За последние годы увеличилась роль сахарного диабета (СД) в формировании ХСН [2]. Развитие макро- и микрососудистых осложнений СД утяжеляет течение ХСН и ухудшает его прогноз [3]. Несколько групп препаратов доказали снижение риска смерти и госпитализаций, связанных с СН у больных ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) левого желудочка, в том числе с наличием СД. Среди них — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (БРА) или антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина (АРНИ), бета-адреноблокаторы (БАБ) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Все они воздействуют на дисбаланс нейрогуморальных систем, лежащий в основе развития ХСН.

Эффекты альдостерона

Одним из компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперактивация которой происходит как при кардиоваскулярной, так и при почечной патологии, является альдостерон. Альдостерон синтезируется в клетках клубочковой зоны коркового вещества надпочечников из дезоксикортикостерона и относится к наиболее активным из минералокортикоидов. Наряду с этим, установлен локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда. Альдостерон оказывает действие как на классические эпителиальные минералокортикоидные рецепторы (МР), так и на неэпителиальные МР миокарда, сосудов, почек, центральной нервной системы. Воздействуя на МР, относящийся к группе ядерных рецепторов, альдостерон обеспечивает транскрипционную активацию генов $\alpha 1$, $\beta 1$ и γ — субъединиц Na^+/K^+ -АТФазы в клетках почек с увеличением транспорта натрия через базолатеральную мембрану [4, 5]. При гиперальдостеронемии происходит потеря микроэлементов калия и магния с последующим удлинением QT-интервала субстратом развития жизнеугрожающих нарушений ритма. Установлено влияние альдостерона на Na^+/H^+ обменник, активация которого приводит к секреции водорода и реабсорбции натрия. Доказано, что при ХСН возрастает экспрессия Na^+/H^+ обменника 3 изоформы (NHE3) в эпителии проксимальных канальцев

нефрона [6]. Негеномные эффекты альдостерона обусловлены его воздействием на один из подтипов неэпителиальных МР, длительная активация которых приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [7]. Альдостерон не только увеличивает экспрессию и-РНК ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в кардиомиоцитах с локальным образованием ангиотензина II, число рецепторов к ангиотензин II 1-го типа и рецепторов к эндотелину, но и активирует симпатическую нервную систему. Помимо гемодинамических эффектов и влияния на электролитный баланс, альдостерон стимулирует синтез коллагена I и III типов, пролиферацию фибробластов и реакции свободно радикального окисления с развитием апоптоза [8, 9].

Эффективность спиронолактона у больных с ХСН

Эффективность, доказанная в рандомизированных исследованиях, позволила включить АМКР в рекомендации по лечению пациентов с ХСНнФВ в качестве третьего нейрогуморального блокатора. Первый масштабный проект RALES показал снижение риска смерти по любой причине на 30% (ОР относительный риск) — 0,70; 95% доверительный интервал (95% ДИ) — 0,60–0,82; $p < 0,001$), сердечной смерти на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ — 0,58–0,82; $p < 0,001$), смерти из-за прогрессирования ХСН — на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ — 0,51–0,80; $p < 0,001$) у больных с ХСНнФВ на фоне приема АМКР спиронолактона в дозе 12,5–50 мг/сут (средняя доза — 26 мг/сут) дополнительно к и-АПФ в течение 24 месяцев [10]. Большую часть участников составили пациенты III ФК со средней ФВ ЛЖ около 25%. В исследование не включались больные с операбельными пороками сердца, острым коронарным синдромом (ОКС), после трансплантации сердца или ожидающие эту операцию, а также с уровнем креатинина в плазме крови более 221 мкмоль/л и уровнем калия более 5,0 ммоль/л. Наряду с эффективностью в RALES была продемонстрирована безопасность совместного применения и-АПФ и АМКР в условиях развития феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона у пациентов с ХСНнФВ на фоне длительной терапии и-АПФ или БРА. В основной группе наблюдалось значимое клиническое улучшение и снижение риска госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ — 0,54–0,77; $p < 0,001$). В исследовании RALES не все больные находились на оптимальной медикаментозной терапии ХСНнФВ. Пациенты групп наблюдения получали петлевые диуретики, около 95% — иАПФ, более 70% — сердечные гликозиды и только 10% больных принимали БАБ. В группе спиронолактона

отмечался более существенный рост средней концентрации креатинина от 4 до 9 мкмоль/л и средней концентрации калия на 0,30 ммоль/л по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). К сожалению, примерно 10% пациентов не смогли принимать препарат из-за развития гинекомастии или боли в грудной железе. Нежелательные эндокринные эффекты достоверно чаще встречались в группе спиронолактона по сравнению с группой плацебо (10 против 1, $p = 0,006$).

Доказательная база эффективности эплеренона у больных с сердечно-сосудистой патологией и ХСН

Необходимость длительного приема АМКР больными с ХСН и высокий риск развития побочных эффектов, в ряде случаев, требующих отмены препарата, подстегнули к разработке селективных АМКР. В 2011 году в рекомендации по ХСН включен еще один АМКР — эплеренон. Препарат обладает меньшим сродством к МР по сравнению со спиронолактоном, но проявляет сравнимый с ним антиальдостероновый эффект за счет более низкой связи с белками плазмы. Высокая селективность эплеренона и низкая аффинность к андрогенным и прогестероновым рецепторам обеспечила лучшую переносимость в сравнении с спиронолактоном. В 2003 году были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования EPNESUS, в котором оценивалась эффективность эплеренона у 6632 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) сроком от 3 до 14 суток, клиническими проявлениями ХСН I–IV ФК по NYHA и сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (средняя ФВ составила 33%) [11]. У 32% пациентов был СД, примерно у 15% пациентов в анамнезе наблюдалась ХСН и около 7% из них уже госпитализировались по поводу ХСН. В исследование не включались больные, которые получали другие калийсберегающие диуретики, пациенты с уровнем креатинина в плазме крови более 220 мкмоль/л или уровнем калия более 5,0 ммоль/л. Средний показатель клиренса креатинина (КК) по формуле Кокрофта-Гоулта составил 79 мл/мин. Большинство участников принимали оптимальную медикаментозную терапию ИМ и ХСН, включающую и-АПФ или БРА (86%), БАБ (75%), диуретики (60%), аспирин (88%), статины (47%). Реперфузионная терапия или реваскуляризация проводилась 45% пациентов. Эплеренон назначался в средней дозе 42,6 мг/сут. Период наблюдения составил 16 месяцев. Первичные конечные точки включали случаи смерти от любых причин, случаи сердечно-сосудистой смерти (ССС) или госпитализации по поводу сердечно-сосудистого события (сердечной недостаточности (СН), рецидивирующего

острого ИМ, инсульта или желудочковой аритмии)). На фоне приема эплеренона достоверно уменьшились как общая смертность на 15 % (ОР 0,85; 95 % ДИ — 0,75–0,96; $p=0,008$), так и комбинированный показатель, состоящий из ССС или госпитализации по поводу сердечно-сосудистого события на 13 % (ОР 0,87; 95 % ДИ — 0,79–0,95; $p=0,02$). В группе эплеренона произошло значимое снижение риска ССС на 17 % (ОР 0,83; 95 % ДИ — 0,72–0,94; $p=0,005$); риска внезапной сердечной смерти на 21 % (ОР 0,79; 95 % ДИ — 0,64–0,97; $p=0,03$); риска госпитализации по поводу ухудшения ХСН на 15 %, (ОР 0,85; 95 % ДИ — 0,74–0,99; $p=0,03$) по сравнению с группой плацебо. Более выраженный эффект терапии отмечался в группе пациентов с ФВ ЛЖ < 30 % и симптомами ХСН. На фоне приема эплеренона чаще регистрировались гиперкалиемия (113 случаев против 66 случаев в группе плацебо, $p<0,001$) и повышение уровня креатинина. Значимая гиперкалиемия (6 и более ммоль/л) также чаще выявлялась в основной группе (180 случаев против 126 в группе плацебо, $p=0,002$), но не приводила к смертельному исходу. Риск выраженной гиперкалиемии был выше среди пациентов со сниженным КК. С другой стороны, очень важным является снижение риска развития гипокалиемии, которая может встречаться у больных с ХСН на фоне регулярного приема диуретиков и увеличивать риск смерти [12]. В исследовании EPHESUS риск гипокалиемии был более чем в два раза выше, чем риск серьезной гиперкалиемии, а эплеренон существенно его снижал. Так, в основной группе значимо реже регистрировались случаи выраженной гипокалиемии (уровень калия в плазме крови менее 3,5 ммоль/л) — 273 случая против 424 в группе плацебо, $p<0,001$. Препарат не увеличивал число эндокринных проявлений в отличие от спиронолактона. Большая селективность эплеренона в отношении МР отразилась на сопоставимой с группой плацебо частоте развития гинекомастии и импотенции у мужчин. В исследовании была доказана эффективность низкой дозы (25 мг/сут) препарата у больных в ближайшие сроки после ИМ.

Влияние эплеренона на течение ХСНнФВ оценивалось в плацебо-контролируемом исследовании EMPHASIS-HF с участием 2737 пациентов с ХСН II ФК и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ не более 30 % или от 30 до 35 % при длительности QRS > 130 м/сек на ЭКГ; в среднем составила 26,2 %) с предшествующей госпитализацией в течение 6 месяцев по какойлибо сердечно-сосудистой причине или с повышенным уровнем одного из натрийуретических пептидов: BNP \geq 250 пг/мл или NT-proBNP \geq 500 пг/мл у мужчин и \geq 750 пг/мл

у женщин [13]. Средняя продолжительность ХСН была 4,7 лет. Приблизительно 1/3 пациентов имели СД. Участники получали медикаментозную терапию ХСН: и-АПФ или/и БРА — 94 % пациентов; БАБ — около 87 %; диуретики — 84–85 %; антитромботические препараты — 88 %. Средняя расчетная СКФ (рСКФ) составила около 70 мл/мин/1,73 м². У более 30 % пациентов рСКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м². Эплеренон назначался в дозе 25 мг/день с последующим увеличением через 4 недели до 50 мг/день, если уровень калия в крови был не более 5,0 ммоль/л. При рСКФ от 30 до 49 мл/мин/1,73 м² назначали прием препарата в дозе 25 мг через день с дальнейшим увеличением до 25 мг/день. Затем коррекция дозы осуществлялась каждые 4 месяца в зависимости от результатов обследования пациентов. Если уровень калия был от 5,5 до 5,9 ммоль/л дозу препарата уменьшали, а при 6,0 ммоль/л и более отменяли с контролем уровня калия в течение 72 часов. При уровне калия ниже 5,0 ммоль/л начинали повторное назначение препарата. Средняя доза эплеренона в исследовании составила 39,1 \pm 13,8 мг/сут. Период наблюдения за пациентами продолжался в среднем 21 месяц. Результаты исследования показали высокую эффективность эплеренона в лечении пациентов с ХСН, которая привела к снижению первичной конечной точки (ССС или госпитализации из-за ХСН) на 37 % (ОР 0,63; 95 % ДИ — 0,54–0,74; $p<0,001$) по сравнению с плацебо. В группе эплеренона риск смерти от любой причины или госпитализация по поводу СН оказался на 35 % (ОР 0,65; 95 % ДИ — 0,55–0,76; $p<0,001$) ниже, чем в группе сравнения. Препарат снижал первичную конечную точку и в выделенных подгруппах больных высокого риска: среди пациентов старше 75 лет риск снизился на 34 % (ОР 0,66; 95 % ДИ — 0,49–0,88; $p=0,0044$); у пациентов с ФВ ЛЖ менее 35 % на 35 % (ОР 0,65; 95 % ДИ — 0,53–0,78; $p=0,0001$); у пациентов с СД 2 типа на 46 % (ОР 0,54; 95 % ДИ — 0,42–0,70; $p=0,0001$); у пациентов с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² на 38 % (ОР 0,62; 95 % ДИ — 0,49–0,79; $p=0,0001$); у пациентов с артериальным давлением менее 123 мм рт.ст. на 38 % (ОР 0,62; 95 % ДИ — 0,51–0,79; $p=0,0001$). Эплеренон уменьшал как риск смерти по любой причине на 24 % (ОР 0,76; 95 % ДИ — 0,62–0,93; $p=0,008$), так и риск ССС на 24 % (ОР 0,76; 95 % ДИ от 0,61 до 0,94; $p=0,01$) по сравнению с плацебо. Препарат существенно сократил риск госпитализаций по любой причине на 23 % (ОР 0,77; 95 % ДИ — 0,67–0,88; $p<0,001$), риск госпитализаций по поводу СН на 42 % (ОР 0,58; 95 % ДИ — 0,47–0,70; $p<0,001$). В группе эплеренона на-

блюдалось меньше количество как всех госпитализаций (в том числе во второй и последующих госпитализациях) (750 против 961 в группе плацебо, что на 24 % меньше; $p < 0,001$), так и числа госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (509 против 699, снижение на 29%; $p < 0,001$) и госпитализаций, связанных с СН (273 против 429, снижение на 38%; $p < 0,001$) по сравнению с группой плацебо. Необходимо отметить, что риск госпитализаций, обусловленный ухудшением функции почек и развитием гиперкалиемии, был сопоставим в группах наблюдения. Уровень креатинина в большей степени увеличивался через 1 месяц приема препарата в среднем на $13,3 \pm 30,9$ мкмоль/л в группе эплеренона и на $6,2 \pm 25,6$ мкмоль/л в группе плацебо. На момент завершения исследования динамика показателя оказалась менее выраженной, и прирост креатинина составил $8,0 \pm 32,7$ мкмоль/л в основной группе и $3,5 \pm 35,4$ мкмоль/л в группе контроля. Также зарегистрировано увеличение уровня калия в группе финеренона через 1 месяц и в конце наблюдения в среднем на $0,16 \pm 0,51$ ммоль/л и $0,16 \pm 0,56$ ммоль/л, и это было достоверно выше, чем в группе плацебо — на $0,04 \pm 1,16$ ммоль/л и на $0,05 \pm 0,53$ ммоль/л ($p = 0,001$; $p < 0,001$), соответственно. Гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л чаще выявлялась в группе эплеренона (у 11,8% пациентов), чем в группе плацебо (у 7,2% пациентов) ($p < 0,001$). Гиперкалиемия выше 6,0 ммоль/л наблюдалась в группах с сопоставимой частотой ($p = 0,29$). Гипокалиемия ниже 4,0 ммоль/л и ниже 3,5 ммоль/л значимо реже встречалась на фоне приема эплеренона (у 38,8% и 7,5% пациентов соответственно) по сравнению с плацебо (у 48,4% и 11,0% соответственно) ($p < 0,001$; $p = 0,0012$). При анализе эффективности эплеренона в подгруппах его положительное действие было более выраженным у женщин, пациентов моложе 65 лет, больных с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², пациентов с СД. Частота развития гинекомастии не различалась в группах наблюдения. На основании проведенных исследований разработан алгоритм назначения и титрации доз АМКР у больных с ХСН в зависимости от уровня рСКФ и калиемии. Эплеренон не только улучшал прогноз и сокращал число госпитализаций у пациентов с ХСН, но и снижал риск развития СН после ОИМ у больных без ранее установленной ХСН.

Изучение эффективности эплеренона у пациентов с ОИМ продолжилось в многоцентровом, рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании REMINDER с участием 1012 пациентов без ранее установленной СН. Препарат назначался

в первые сутки острого ИМ с подъемом сегмента ST [14]. Примерно у половины пациентов в анамнезе была АГ, средняя рСКФ составила 86,5 мл/мин/1,73 м², число пациентов с СД и пациентов с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в группе эплеренона оказалось меньше, чем в группе плацебо 12,8% и 15,4%; 6,8% и 10,0%, соответственно. По результатам исследования добавление эплеренона к стандартной терапии ОИМ привело к значимому снижению комбинированной конечной точки, включающей ССС, повторную госпитализацию или пролонгированное первичное пребывание в стационаре из-за СН, развитие устойчивой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, ФВ ЛЖ 40% и менее через 1 месяц и более после рандомизации, повышение BNP выше пороговых значений через 1 месяц и более после рандомизации, на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ — 0,45–0,76; $p < 0,0001$) по сравнению с группой плацебо. Полученный эффект был обусловлен меньшим риском увеличения BNP, основного маркера СН, на фоне приема эплеренона на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ — 0,45–0,79; $p = 0,0003$) по сравнению с плацебо. Повышенный уровень BNP определялся как более 200 пг/мл, NT-proBNP более 450 пг/мл (у пациентов в возрасте до 50 лет); выше 900 пг/мл (возраст 50–75 лет) или выше 1800 пг/мл (пациенты старше 75 лет). Итоги исследования показывают существенную роль АМКР эплеренона в профилактике развития СН у пациентов с ОИМ. Переносимость препарата была хорошей. Как и в других исследованиях с участием эплеренона, в группе приема препарата чаще регистрировались эпизоды гиперкалиемии ($p = 0,09$). Частота тяжелой гиперкалиемии более 6,0 ммоль/л встречалась редко и не отличалась от плацебо ($p = 0,11$). Эпизоды гипокалиемии на фоне эплеренона развивались значимо реже (1,4%), чем в группе плацебо (5,6%; $p = 0,0002$), что особенно важно у пациентов с ОИМ поскольку низкий уровень калия в сыворотке крови ассоциируется с повышенным риском развития аритмии и смерти.

Нефропротективные возможности АМКР у больных с ХСН и ХБП

По данным различных исследований от 25 до 60% больных с ХСН имеют нарушение функции почек. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² у больных с ХСН увеличивает риск смерти более чем в 2 раза, а у больных с ХСН и ФВ и почечной недостаточностью в 3,8 раза [15]. Ухудшение функции почек при ХСН ассоциируется не только с плохим прогнозом, но и с риском

повторных госпитализаций (ОР 1,95, $p < 0,001$ и ОР 1,30, $p = 0,022$ соответственно) [16]. Дополнительный нефропротективный эффект к регулярной терапии и-АПФ или БРА возможен за счет добавления АМКР. Было опубликовано несколько метаанализов в 2009, 2014, 2020 годах с оценкой влияния АМКР селективных (эплеренон) и неселективных (спиронолактон или канренон) или нестероидных АМКР (финеренон) на основные сердечно-сосудистые события и смерть, функцию почек, темпы прогрессирования до терминальной почечной недостаточности и безопасность их применения у больных с ХБП [17]. Авторы отмечают антипротеинурический, гипотензивный эффекты АМКР. Однако влияние АМКР при добавлении к и-АПФ или БРА на риск смерти, основных ССС и почечной недостаточности у пациентов с протеинурической ХБП остается неопределенным. Прием препаратов из этой группы может приводить к развитию гиперкалиемии, острого повреждения почек, гинекомастии. Лечение пациентов с ХСН и ХБП — трудная задача, требующая дополнительного контроля биохимических показателей и электролитного баланса, коррекции доз значительной части препаратов патогенетической терапии ХСНФВ.

Эффективность финеренона у больных с ХСН, СД 2 типа, ХБП

Перспективным средством из АМКР у пациентов с сопутствующей ХБП оказался финеренон. Как и эплеренон, препарат относится к селективным и не затрагивает глюкокортикоидные, андрогеновые, прогестероновые и эстрогеновые рецепторы. Благодаря этому снижается риск развития побочных эффектов, свойственных неселективным АМКР. В отличие от эплеренона, финеренон является производным дигидропиридина и не относится к стероидным средствам. Препарат обладает высокой аффинностью к МР, что обеспечивает более эффективную блокаду коллагенообразования и развития интерстициального фиброза [18]. Финеренон не зарегистрирован в РФ.

Завершившееся в 2012 году рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование 2-й фазы показало сопоставимую эффективность финеренона в дозе 5–10 мг/сут со спиронолактоном в дозе 25–50 мг/сут в снижении уровня BNP, ргоBNP и альбуминурии у пациентов с ХСНФВ в сочетании с ХБП. Однако финеренон ассоциировался со значительно меньшим средним повышением уровня калия в сыворотке крови, чем спиронолактон (0,04–0,30 и 0,45 ммоль/л соответственно, $p < 0,0001$ –0,0107), и более низкой частотой гиперкалиемии (5,3% и 12,7% соответственно, $p = 0,048$) и ухудшением функции почек [19]. В исследовании

2b стадии ARTS-HF впервые сравнивалась эффективность различных доз финеренона с эплереноном у пациентов с декомпенсацией ХСНФВ (ФВ ЛЖ 40% и менее в течение предыдущего года), требующей внутривенного введения диуретиков и наличием СД и/или ХБП (рСКФ 30 мл/мин/1,73 м² у пациентов с СД 2 типа и 30–60 мл/мин/1,73 м² у пациентов без СД) [20]. В среднем у более 60% больных была ИБС, свыше 70% имели АГ в анамнезе, примерно у половины пациентов выявлен высокий/очень высокий уровень альбуминурии. Основную часть в группах наблюдения составили больные III ФК. Средняя ФВ ЛЖ — около 29%. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН. Участники, принимавшие спиронолактон, эплеренон, ингибиторы ренина прекращали их прием за 24 часа до рандомизации (за 48 часов при приеме спиронолактона). Включенные в программу 1066 больных были распределены в 6 групп наблюдения. Пациентам 1-й группы назначался эплеренон в дозе 25 мг через день. С 30-го дня препарат получали ежедневно в дозе 25 мг с дальнейшим увеличением дозы до 50 мг в день к 60-му дню. Пациенты остальных 5 групп принимали финеренон в начальной дозе 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг и 15 мг/сут с последующей титрацией на 30 день соответственно до 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг и 20 мг, если уровень калия в сыворотке не превышал 5,0 ммоль/л. При гиперкалиемии более 5,6 ммоль/л препарат отменялся. Длительность приема препарата составила 90 дней. После этого пациенты наблюдались еще месяц. Первичная конечная точка, включающая снижение уровня NT-проBNP к 90 дню более чем на 30% от исходного показателя, была достигнута у сопоставимого числа пациентов во всех группах наблюдения: в группе эплеренона — 37,2%, в группах финеренона — 30,9%, 32,5%, 37,3%, 38,8% и 34,2%, соответственно ($p = 0,42$ –0,88). Частота комбинированной конечной точки, состоящей из случаев смерти по любой причине, госпитализации по поводу сердечно-сосудистой проблемы или экстренного обращения из-за ухудшения СН, на момент завершения приема препарата была ниже во всех группах финеренона по сравнению с группой эплеренона, кроме групп с приемом финеренона в низкой дозе 2,5–5 мг. Следует отметить более значимое снижение показателя в группе с дозой препарата 10–20 мг по сравнению с группой эплеренона на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ — 0,35–0,90; $p = 0,02$). Это произошло за счет положительной динамики отдельных компонентов вторичной конечной точки в группе 10–20 мг по сравнению с группой эплеренона:

случаев смерти от любой причины (ОР 0,13; 95% ДИ—0,02–1,07), сердечно-сосудистой госпитализации (ОР 0,56; 95% ДИ—0,34–0,93) и экстренного поступления в больницу при обострении ХСН (ОР: 0,58; 95% ДИ: 0,33–1,02). Изменение концентраций галектина-3 и N-концевого проколлагена III пептида в группах наблюдения было незначимым. Качество жизни пациентов, оцениваемое по опросникам KCCQ и EuroQoL, улучшились во всех группах лечения. Частота развития нежелательных явлений в группах наблюдения была сопоставимой. Гиперкалиемия $\geq 5,6$ ммоль/л зарегистрирована у 44 пациентов (4,3%) с равномерным распределением между группами финеренона и группой эплеренона. Гиперкалиемия 6,0 ммоль/л выявлена у пяти пациентов (1/212 (0,5%) в группе эплеренона и 1/164 (0,6%) и 3/160 (1,9%) в группах финеренона в дозе 7,5–15 мг и 15–20 мг соответственно). Однако среднее изменение концентрации калия в сыворотке крови от исходного уровня к окончанию приема препаратов было больше в группе эплеренона (+0,262 ммоль/л), чем в каждой из групп финеренона (+0,119–0,202 ммоль/л). Систолическое АД во всех группах сопоставимо снизилось в среднем на 3 мм рт.ст. Среднее значение рСКФ незначительно увеличилось в двух группах приема более низких доз финеренона и снизилось в остальных группах. Наблюдались единичные случаи снижения рСКФ на ≥ 25 , ≥ 30 , ≥ 40 и $\geq 57\%$ во всех группах. Всего за время исследования зафиксировано пять почечных событий, приведших к госпитализации: два в группе эплеренона и по одному в группах доз финеренона 2,5–5,0 мг, 7,5–15 мг и 15–20 мг. Применение АМКР у пациентов с ХСНнФВ является патогенетически обоснованным, но назначение препаратов в терапевтической дозе часто ограничивается риском развития гиперкалиемии, ухудшением функции почек, развитием эндокринных нарушений (у неселективных препаратов). Поэтому финеренон может стать альтернативой блокады МР, особенно в группах риска развития гиперкалиемии. Результаты исследования ARTS-HF способствовали дальнейшему изучению нового АМКР у пациентов с ХСН в дозе 10–20 мг/сут.

Систематический обзор и метаанализ 2018 года трех исследований с участием 1520 пациентов с ХСН показал сопоставимое со стероидными АМКР (спиронолактон, эплеренон) действие финеренона на снижение уровня NT-proBNP. Эффективность препарата зависела от дозы. Финеренон в дозе 10 мг/сут показал немного лучший результат, чем стероидный АМКР ($p > 0,05$). Однако частота побочных эффектов оказалась значительно ниже

по сравнению с стероидными АМКР в дозе 25–50 мг/сут (RR=0,81; 95% ДИ—0,66–0,99; $p=0,04$). Уровень калия в сыворотке крови в группе финеренона 10 мг/сут был ниже, чем в группе стероидных АМКР в дозе 25–50 мг/сут, а рСКФ выше у пациентов, получавших финеренон, по сравнению с пациентами, получавшими стероидные АМКР ($p=0,05$). На основании метаанализа исследователи сделали вывод о дозозависимой эффективности финеренона у пациентов с ХСН. Препарат в дозе 10 мг/сут показал сопоставимый результат со стероидными АМКР в дозе 25–50 мг/сут. Отличительной особенностью финеренона является его меньшее влияние на калиемию и рСКФ [21].

Оценка эффективности финеренона продолжилась в нескольких исследованиях III фазы с участием свыше 18 600 пациентов с СД, ХБП, ХСН—FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FINEARTS-HF. Осенью 2020 года опубликованы результаты исследования FIDELIO-DKD [22]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 5734 пациента с ХБП и СД 2 типа. В исследование включались пациенты с уровнем калия 4,8 ммоль/л и менее. Средняя продолжительность наблюдения составила 2,6 года. Финеренон назначался в дозе 10 или 20 мг/сут дополнительно к терапии гипогликемическими препаратами и блокаторами РАС (и-АПФ или БРА) в максимальных переносимых дозах. На фоне приема препарата произошло значимое снижение первичной комбинированной точки (риск почечной недостаточности, стойкое снижение рСКФ $\geq 40\%$ от исходного уровня в течение как минимум 4-х недель или смерть от почечной причины) на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ—0,73–0,93, $p=0,0014$) по сравнению с плацебо. Финеренон уменьшал риск развития почечной недостаточности на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ—0,72–1,05), риск стойкого снижения рСКФ $\geq 40\%$ от исходного уровня на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ—0,72–0,92). За время проведения исследования зарегистрировано 4 случая смерти от почечного заболевания (по 2 в каждой группе). В группе финеренона существенно снизился риск развития вторичной комбинированной конечной точки (ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу СН) на 14% по сравнению с плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ—0,75–0,99; $p=0,0339$) и отдельных ее компонентов: риск ССС на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ—0,68–1,08); риск развития нефатального ИМ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,58–1,09) и риск госпитализации по поводу СН на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ—0,68–1,08). В феврале 2021 года завершилось рандомизированное, плацебо-кон-

тролируемое исследование III фазы FIGARO-DKD, начатое в 2015 году [23, 24]. Медиана наблюдения составила 3,4 года. В данном проекте изучалась популяция пациентов с СД 2 типа и ХБП (7437 больных) как и в FIDELIO-DKD, но первичная конечная точка оценивала эффективность и безопасность финеренона в снижении риска развития ССС, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по поводу СН. Вторичные конечные точки отражали следующие показатели: время до развития почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ $\geq 40\%$ от исходного уровня в течение не менее 4-х недель или почечной смерти; время до смерти от любой причины; время до госпитализации по любой причине; изменение соотношения альбумин/креатинин в моче через 4 месяца приема препарата по сравнению с исходным уровнем показателя; время до первого появления комбинированной конечной точки (начало почечной недостаточности, устойчивое снижение рСКФ $\geq 57\%$ от исходного уровня в течение не менее 4-х недель или почечная смерть). В исследовании участвовали пациенты с умеренной альбуминурией (альбумин/креатинин более 30 мг/г и менее 300 мг/г в моче) и рСКФ от 25 до 90 мл/мин/1,73 м² (ХБП 1–4 стадии) и больные с выраженной альбуминурией (альбумин/креатинин от 300 мг/г до 500 мг/г) и рСКФ не менее 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП 1–2 стадии). Уровень калия выше 4,8 ммоль/л был критерием исключения. Средний возраст участников находился в пределах 64,1 \pm 9,8 л. Кардиоваскулярные заболевания в анамнезе имели 45% больных. У большинства (более 60%) пациентов рСКФ составила 60 мл/мин/1,73 м² и более, а среднее значение альбумин/креатинин — 308 мг/г. Около 98% пациентов находились на постоянной гипогликемической терапии, из них только 8,4% получали иНГКТ-2 и 7,5% арГПП-1. Исходная доза препарата зависела от рСКФ. При рСКФ от 25 до менее чем 60 мл/мин/1,73 м² препарат назначался в стартовой дозе 10 мг/сут, а при рСКФ 60 мл/мин/1,73 м² и более — 20 мг/сут. Дозу препарата увеличивали до целевой 20 мг у пациентов со стабильной СКФ и уровнем калия не более 4,8 ммоль/л. При гиперкалиемии 5,5 ммоль/л препарат отменялся. Финеренон продемонстрировал благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы в виде достоверного снижения первичной конечной точки на 13% по сравнению с плацебо (ОР 0,87; 95% ДИ — 0,76–0,98; $p=0,03$). Полученный результат в большей степени был обусловлен уменьшением частоты госпитализаций по поводу СН (ОР 0,71; 95% ДИ — 0,56–0,90). События вторичной комбини-

рованной конечной точки реже регистрировались в группе финеренона (у 350 пациентов — 9,5%), чем в контрольной группе (у 395 пациентов — 10,8%) (ОР 0,87; 95% ДИ — 0,76–1,01). Препарат показал хорошую переносимость, сопоставимую с плацебо. Однако в основной группе чаще развивалась гиперкалиемия (у 1,2% пациентов), потребовавшая отмены препарата, чем в группе плацебо (у 0,4% пациентов). Эпизоды гипокалиемии почти в 2 раза реже выявлялись в группе финеренона. Анализ развития нежелательных явлений, связанных с COVID-19, показал меньшее число осложнений на фоне приема финеренона, в том числе тяжелых, по сравнению с плацебо (38 — 1,0% против 63 — 1,7%). Результаты завершившихся исследований продемонстрировали высокую эффективность финеренона в популяциях пациентов с ХСНнФВ, СД 2 типа, ХБП. Исследование FIGARO-DKD выявило положительное влияние финеренона на прогноз у пациентов и с начальными стадиями ХБП (1–2 стадии).

В 2020 году инициировано исследование по изучению эффективности и безопасности финеренона у больных с симптомной ХСН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ. К сожалению, на сегодняшний день недостаточно доказательств положительного влияния на прогноз среди указанной группы пациентов какого-либо медикаментозного препарата, поэтому проведение исследования FINEARTS-HF (NCT04435626) является своевременным и актуальным. Согласно информации, опубликованной в базе данных клинических исследований U. S. National Library of Medicine, это многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с включением 5500 пациентов 40 лет и старше с ХСН II–IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\geq 40\%$, принимающих регулярную диуретическую терапию не менее 30 дней до рандомизации и имеющих одну из структурных изменений сердца: диаметр левого предсердия (ЛП) $\geq 3,8$ см, площадь ЛП ≥ 20 см², индекс объема ЛП >30 мл/м², индекс массы миокарда ЛЖ ≥ 115 г/м² (у мужчин) /95 г/м² (у женщин), толщину межжелудочковой перегородки или толщину задней стенки $\geq 1,1$ см. В исследовании не участвуют пациенты с рСКФ < 25 мл/мин /1,73 м², уровнем калия в плазме крови $> 5,0$ ммоль/л, острым миокардитом, ИМ, операцией аортокоронарного шунтирования, инсультом или транзиторной ишемической атакой в течение 90 дней до рандомизации, чрескожным коронарным вмешательством в течение 30 дней до рандомизации, с альтернативной причиной симптомов ХСН. Запланированный период

наблюдения за пациентами составляет 42 месяца. Назначение финеренона в исследовании дифференцированно в зависимости от рСКФ: если рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м², то начальная доза составит 10 мг/сут, максимальная — 20 мг/сут; если рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м², то начальная доза — 20 мг/сут, максимальная — 40 мг/сут. Эффективность препарата будут оценивать по его влиянию на риск ССС и течение ХСН. В исследовании также планируется изучить динамику качества жизни пациентов с помощью Канзасского опросника по кардиомиопатиям (KCCQ) через 6, 9, 12 месяцев лечения, почечных исходов (устойчивого снижения рСКФ 40% относительно исходного уровня в течение не менее 4-х недель или устойчивого снижения рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или начало диализа или трансплантации почки), риск смерти от любой причины.

Заключение

Обзор исследований, представленный в данной статье, наглядно демонстрирует клиническую эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда, ХСН в сочетании с СД 2 типа и хронической болезнью

почек. Применение АМКР у пациентов с ХСНсФВ является необходимым, но в ряде случаев ограничивается повышенным риском развития гиперкалиемии и нарушений функции почек, особенно в группах пациентов с сопутствующим СД и ХБП. Полученные доказательства эффективности и безопасности нестероидного АМКР финеренона дают возможность более широкого применения АМКР в тяжелой популяции пациентов с неблагоприятным прогнозом. Требуется дальнейшее изучение совместного применения финеренона и ряда сахароснижающих препаратов (иНГКТ-2, аргППП-1) с доказанным нефропротективным эффектом. Данная комбинация может способствовать дополнительному снижению кардиоренального риска. Итоги продолжающихся проектов, а также запуск новых исследований с участием пациентов ХСНсФВ позволят разработать более конкретные пациентоориентированные рекомендации по ведению коморбидных больных высокого риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Clinical recommendations: Chronic heart failure. 2020 Russian Society of Cardiology. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (11): 40–83. Russian (Клинические рекомендации: Хроническая сердечная недостаточность. 2020. Российское кардиологическое общество. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 40–83). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
2. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Cardiology. 2021;61 (4): 4–14. Russian (Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61 (4): 4–14).
3. Mardanov B.Y., Korneeva M.N., Akhmedova E.B. Heart failure and diabetes mellitus: separate issues of etiopathogenesis, prognosis and treatment. Rational pharmacotherapy in cardiology 2016; 12 (6): 743–748. Russian (Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (6): 743–748). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748>
4. Deinum J, Riksen NP, Lenders JW. Pharmacological treatment of aldosterone excess. Pharmacol Ther. 2015; 154: 120–133. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.07.006
5. Kirichenko A.A. Cardioprotective effect of eplerenone. Consilium Medicum. 2018;20 (1): 15–20. Russian (Кириченко А.А. Кардиопротективные эффекты эплеренона. Consilium Medicum. 2018;20 (1): 15–20). DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.15-20
6. Kovalenko E.V., Lozhkina M.V., Markova L.I., Arabidze G.G. New direction of medical correction of chronic heart failure with a low ejection fraction. International journal of heart and vascular diseases. 2020;8 (27): 38–49. Russian (Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Маркова Л.И., Арабидзе Г.Г. Новое направление медикаментозной коррекции хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020;8 (27): 38–49). DOI: 10.15829/2311-1623-8-27
7. Chrissobolis S. Vascular Consequences of Aldosterone Excess and Mineralocorticoid Receptor Antagonism. Curr Hypertens Rev. 2017;13 (1): 46–56. doi: 10.2174/1573402113666170228151402
8. Bauersachs J., Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. Kidney Int Suppl (2011). 2022;12 (1): 19–26. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.001

9. Azibani F., Benard L., Schlossarek S. et al. Aldosterone inhibits antifibrotic factors in mouse hypertensive heart. 2012;59 (6): 1179–87. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190512
10. Pitt B., Zannand F., Remme W., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709–17. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001
11. Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–21. DOI: 10.1056/NEJMoa030207
12. Kovesdy C.P., Matsushita K., Sang Y. et al. CKD Prognosis Consortium. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:1535–42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy100
13. Girerd N., Collier T., Pocock S. et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J.* 2015;7;36 (34): 2310–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv273
14. Montalescot G., Bertram Pitt B., Lopez de Sa E., et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study. *European Heart Journal.* 2014; 35: 2295–2302. doi:10.1093/eurheartj/ehu164
15. Moiseev V.C., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava J.D. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephro-protection strategies. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(8): 7–37. Russian (Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(8): 7–37). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>
16. Damman K., Valente M.A., Voors A.A., O'Connor C.M., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35 (7): 455–469. doi: 10.1093/eurheartj/eh386
17. 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. *Meta-Analysis Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 27;10:CD007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub4
18. Sueta D., Yamamoto E., Tsujita K. Mineralocorticoid Receptor Blockers: Novel Selective Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22 (3): 21. doi: 10.1007/s11906-020-1023-y
19. Pitt B., Kober L., Ponikowski P., et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2013;34 (31): 2453–63. doi: 10.1093/eurheartj/eh318
20. Filippatos G., Anker S.D., Böhm M., et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2016;37 (27): 2105–14. doi: 10.1093/eurheartj/ehw132
21. Pei H., Wang W., Zhao D, et al. The use of a novel non-steroidal mineralocorticoidreceptor antagonist finerenone for the treatmentof chronic heart failure. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* [2018] 97:16: www.md-journal.com <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010254/>
22. Bakris G., Agarwal R., Anker S. et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383:2219–2229. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845
23. Rico-Mesa J.S., White A., Ahmadian-Tehrani A. et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists: a Comprehensive Review of Finerenone. *Current Cardiology Reports* 2020; 22 (11): 140. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01399-7>
24. Pitt B., Filippatos G., Agarwal R., Anker S.D., Bakris G.L., Rossing P., Joseph A., Kolkhof P., Nowack C., Schloemer P., Ruilope L.M.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:2252–2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956