

Роль гиперактивации минералокортикоидных рецепторов в развитии кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, перспективы применения селективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов

И.Н. Бобкова[✉]

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) и развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом (СД). Одних только блокаторов РААС недостаточно для предотвращения прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений. Повышенная регуляция РААС при ХБП, ассоциированной с СД, запускает гиперактивацию минералокортикоидных рецепторов (МКР), что приводит к фиброзу и воспалению в сердце и почках. В настоящем обзоре представлены современные данные о разнообразии и системности проявлений, а также о множественности путей активации МКР при СД и ХБП. Обсуждаются эффективность и безопасность финеренона, нового нестероидного селективного антагониста МКР.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, минералокортикоидные рецепторы, кардионепротеция, нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Для цитирования: Бобкова И.Н. Роль гиперактивации минералокортикоидных рецепторов в развитии кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, перспективы применения селективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Терапевтический архив. 2023;95(9):796–801. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202367

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The role of mineralocorticoid receptors hyperactivation in the development of cardiorenal complications in patients with diabetes mellitus, perspective of the selective nonsteroidal mineralocorticoid receptors antagonist's treatment: A review

Irina N. Bobkova[✉]

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation plays a key role in the chronic kidney disease (CKD) progression and in the cardiovascular complications (CVC) development in patients with diabetes mellitus (DM). RAAS blockers alone are not sufficient to prevent CVC and CVC progression. RAAS upregulation in CKD associated with DM triggers the mineralocorticoid receptors (MCR) hyperactivation which results in fibrosis and inflammation in the heart and kidneys. This review presents the current data about the variety of MCR hyperactivation manifestations, as well as about of multiplicity of MCR hyperactivation ways in DM. The efficacy and safety of finerenone, a new MCR nonsteroidal selective antagonist, are discussed.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, renin-angiotensin-aldosterone system, mineralocorticoid receptors, cardioneuroprotection, nonsteroidal mineralocorticoid receptors antagonists

For citation: Bobkova IN. The role of mineralocorticoid receptors hyperactivation in the development of cardiorenal complications in patients with diabetes mellitus, perspective of the selective nonsteroidal mineralocorticoid receptors antagonist's treatment: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(9):796–801. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202367

Активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) отводят ключевую роль в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете (СД) и развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО), определяющих высокую смертность данной группы пациентов [1, 2]. Наиболее полно изучены неблагоприятные системные и внутрипочечные эффекты основного эффектора РААС – ангиотензина II (АТ II), что и определило место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

(ИАПФ) или блокаторов рецепторов АТ II (БРА) в кардионепротеции у пациентов с СД [3, 4]. Назначение этих препаратов пациентам с СД в качестве базисной кардионепротеции до настоящего времени не утратило своей значимости. В то же время анализ целого ряда рандомизированных клинических исследований (HOPE, RENAAL, IDNT и др.) продемонстрировал остаточный риск развития поражения почек и сердца, сохраняющийся у пациентов с СД и ХБП, несмотря на проводимую терапию ИАПФ

Информация об авторе / Information about the author

[✉]**Бобкова Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: bobkova_i_n@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8007-5680

[✉]**Irina N. Bobkova.** E-mail: bobkova_i_n@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8007-5680

или БРА [5, 6]. По-видимому, ингибирование начальных звеньев каскада РААС не позволяет предотвратить все неблагоприятные последствия ее избыточной активации. Поиск дополнительных возможностей более полной блокады активированной РААС с целью кардио- и нефропротекции у пациентов с СД и ХБП является актуальной проблемой, а в качестве перспективного направления этой стратегии можно рассматривать нивелирование последствий финального этапа каскада РААС – повышенного образования альдостерона [7, 8]. Блокирование эффектов альдостерона представляется целесообразным и в свете недавно установленных альтернативных (в обход ренина и АПФ) механизмов образования ангиотензинов в тканях и клетках, а также в связи с выявлением других, помимо АТ II, стимуляторов выработки альдостерона (например, лептин, эндотелин, серотонин, вазопрессин, катехоламины и др.), объясняющих феномен «ускользания» эффектов альдостерона от действия ИАПФ или БРА [2, 9]. Так, показано, что почти у 1/2 пациентов с ХБП в течение первого года лечения ИАПФ или БРА уровень альдостерона нарастает, пациенты перестают стабильно контролировать концентрацию альдостерона ввиду активации АПФ-независимых путей синтеза АТ II и действия других индукторов синтеза альдостерона [9].

Длительное время альдостерон рассматривался прежде всего как важный регулятор гомеостаза натрия, калия и воды, и лишь относительно недавно подтверждена его роль как независимого фактора развития/прогрессирования ССО и повреждения почек, в том числе при СД [10, 11]. Системная или локальная гиперпродукция альдостерона ассоциирована с целым рядом патологических реакций. В частности, установлено ее участие в механизмах воспаления, оксидативного стресса, сосудистых повреждений, в развитии артериальной гипертензии, нефро- и миокардиофиброза, альбуминурии/протеинурии [12–16], что патогенетически обосновывает воздействие на гиперпродукцию альдостерона с целью усиления нефропротекции и снижения частоты ССО у пациентов с СД и ХБП.

Альдостерон и минералокортикоидные рецепторы, эффекты их активации

Альдостерон – стероидный гормон, синтезируемый кортикальным слоем надпочечников. Он реализует свои эффекты через минералокортикоидные рецепторы (МКР), которые относятся к семейству стероидных ядерных рецепторов. В настоящее время известно, что МКР могут активироваться несколькими путями – лигандным и нелигандным (**рис. 1**). Лигандами выступают гормоны альдостерон и кортизол. Соединяясь с ними, МКР образуют гомодимерный комплекс, который транслоцируется в ядро клетки, где связывается с гормончувствительным локусом различных генов-мишеней, что в свою очередь приводит к транскрипции ДНК и синтезу различных медиаторов, реализующих соответствующие клинические эффекты [11, 17, 18].

Ранее считали, что МКР экспрессируются только в эпителиальных клетках дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек. При связывании альдостерона с МКР происходит активация транскрипции ДНК и увеличение экспрессии генов натриевых, калиевых каналов, Na^+/K^+ -АТФазы, что приводит к реабсорбции натрия и воды в обмен на ионы калия и водорода. Физиологическая задержка альдостероном натрия и жидкости необходима для поддержания гомеостаза в условиях снижения объема и давления крови. Но эффекты альдостерона не ограничиваются водно-солевым обменом, этот гормон контролирует

большое количество биологических процессов, как физиологических (например, репарация), так и вышеуказанных патологических [11, 12, 17]. Системные эффекты альдостерона обусловлены экспрессией МКР практически во всех органах и тканях. Помимо тубулоцитов высокая плотность МКР выявляется и в других клетках почек (подоциты, мезангиоциты), а также в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, фибробластах, макрофагах, нейтрофилах, адипоцитах и др. [16, 18, 19]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что в патологических условиях гиперактивация МКР в разных клетках способна усиливать экспрессию генов, отвечающих за синтез *провоспалительных* (фактор некроза опухоли α , моноцитарный хемотаксический протеин 1, интерлейкин-1 β и интерлейкин-6, молекула межклеточной адгезии, липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой) и *профиброгенных медиаторов* (трансформирующий фактор роста β , фактор роста соединительной ткани, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, коллаген, фибронектин), усиливать *окислительное повреждение* (увеличение экспрессии НАДФН-оксидазы – НАДФ-оксидаза – клеточный мембрано-связанный мультимолекулярный ферментный комплекс, локализующийся на плазматической мембране и в некоторых органеллах, – активация Rac-1, образование активных форм кислорода), *ухудшать перфузию органов* и способствовать вазоконстрикции (уменьшение фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота (фермент, синтезирующий оксид азота), снижение выработки оксида азота, повышение эндотелина 1, рецептора ангиотензина I – АТ I) [11, 17, 20, 21]. Эти проявления гиперактивации МКР приводят к повреждению сосудов, сердца, почек независимо от уровня артериального давления (АД), а применение антагонистов МКР (АМКР) позволяет их устранить [15, 17, 19–22].

В патологических условиях гиперактивация МКР является следствием не только повышенной продукции альдостерона (см. **рис. 1**). Патологические эффекты МКР могут также усиливаться вследствие повышения экспрессии самих рецепторов, а также путем активации лиганд-независимых путей стимулирования МКР, в качестве таких стимуляторов могут выступать гипергликемия, окислительный стресс, потребление большого количества соли, увеличение уровня внутриклеточного белка из семейства ГТФаз – Rac-1 [17].

Эффекты активированных МКР могут быть геномными и негеномными. Геномные эффекты обеспечивают долгосрочное поддержание гомеостаза, они связаны с транскрипцией ДНК и трансляцией эффекторных протеинов, развитие эффекта при этом отсрочено на часы/дни. Влияние альдостерона на процессы воспаления и фиброобразования в ткани почек, ремоделирование миокарда и сосудистой стенки, как полагают, реализуется в большей степени через геномный вариант взаимодействия с рецепторами. Негеномные эффекты не связаны с транслокацией комплекса альдостерон-МКР в ядро, они не требуют участия информационной РНК и синтеза белков, развитие эффекта при этом быстрое, в течение нескольких минут после взаимодействия альдостерона с рецептором [20, 23].

Таким образом, активация МКР возможна различными путями, а эффекты активированных МКР также разнятся – эффекты могут быть быстрые или отсроченные, от физиологической задержки натрия и воды до патологического воспаления и фиброза. Каскады реакций вследствие гиперактивации МКР приводят к повреждению клеток и органов-мишеней, в первую очередь почек, сердца, сосудов.

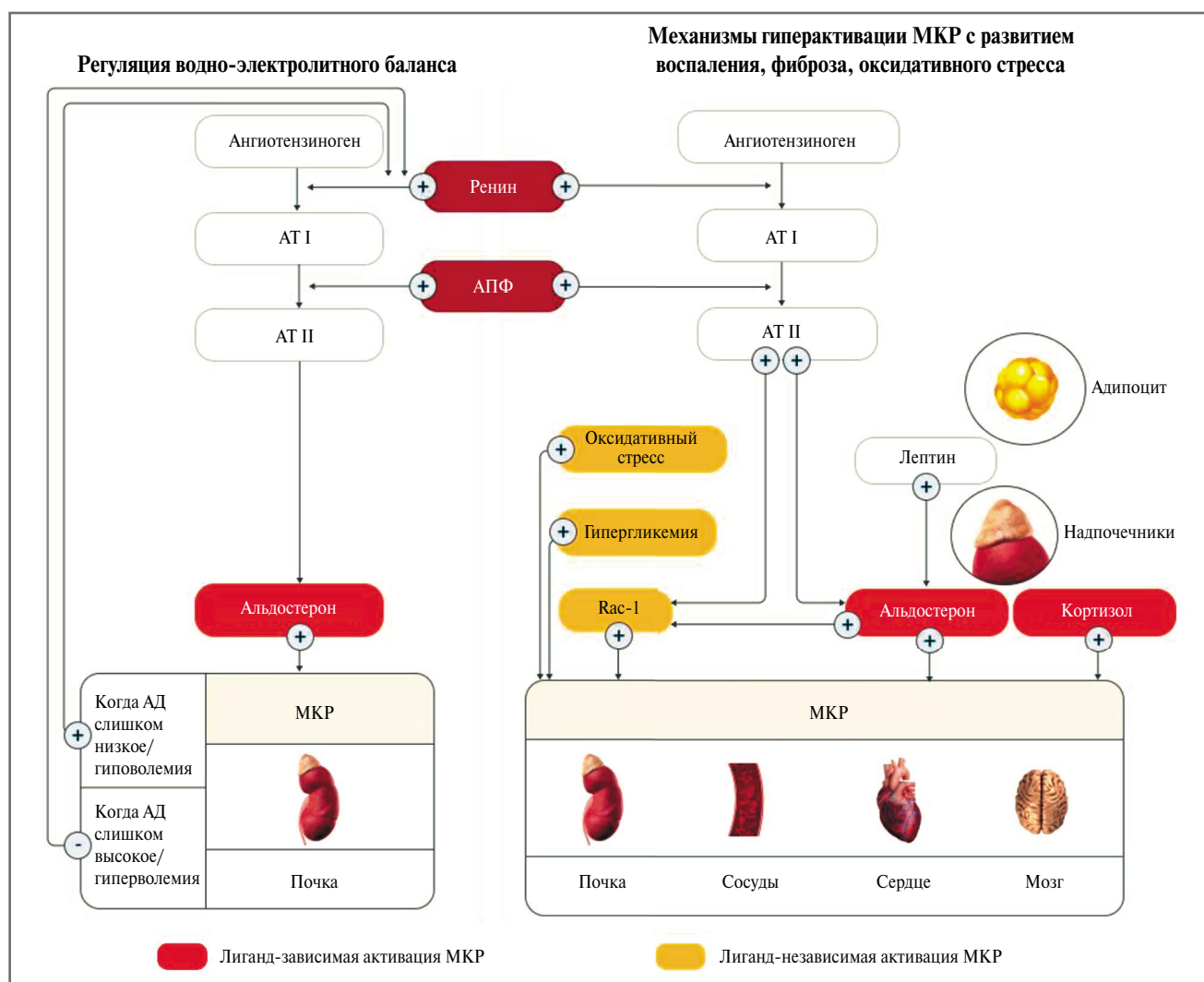


Рис. 1. Пути активации и эффекты активированных МКР (адаптировано по Epstein 2022 [17]).

Примечание. Rac-1 – внутриклеточный белок из суперсемейства ГТФаз, относится к «малым» G-белкам.

Fig. 1. Activation pathways and effects of activated mineralocorticoid receptors (adapted by Epstein 2022 [17]).

Блокада МКР

Современное понимание тонких механизмов, лежащих в основе эффектов гиперактивированных МКР, позволяет считать применение АМКР патогенетически обоснованным для лечения ХБП у пациентов с СД 2-го типа (СД 2), но эффекты блокирования МКР различаются у существующих стероидных и селективных нестероидных АМКР (сАМКР и нсАМКР), что расставило приоритеты в выборе разных АМКР в качестве средств кардионефропротекции [11, 24, 25].

Два Кокрановских системных обзора с метаанализом (2014 г. – 27 исследований, 1549 участников и 2020 г. – 44 исследования, 5745 участников), посвященные оценке эффективности применения сАМКР спиронолактона и эплеренона в дополнение к стандартной терапии ИАПФ или БРА у пациентов с ХБП, включая больных СД, продемонстрировали уменьшение альбуминурии, протеинурии и систолического АД у взрослых с ХБП легкой и умеренной степени тяжести. Однако высокая степень гетерогенности наблюдаемых терапевтических эффектов в исследованиях, включенных в метаанализы, не позволила предоставить убедительные доказательства того, что добавление сАМКР к ИАПФ или БРА (или к обоим препаратам) у пациентов с

протеинурической ХБП оказывает влияние на риск смерти, серьезных ССО и почечной недостаточности. В то же время отмечено достоверное увеличение риска развития гиперкалиемии, острого повреждения почек и гинекомастии, что существенно ограничило практику применения сАМКР у пациентов с ХБП [26, 27].

Разработка нового класса нсАМКР позволила улучшить профиль безопасности, а также получить надежные доказательства по благоприятным эффектам применения финеренона – первого представителя класса нсАМКР как средства для кардионефропротекции у пациентов с СД 2 и ХБП [28, 29].

Разные клинические эффекты представителя нсАМКР финеренона и представителей сАМКР спиронолактона и эплеренона объясняются существенными различиями их взаимодействия с МКР. За счет своей объемной структуры нсАМКР изменяют форму МКР, что препятствует связыванию МКР не только с минералокортикоидами, но и с коактиваторами, что приводит к полному антагонизму, т.е. прерыванию МКР-сигнального пути на всех его этапах (транспорт МКР в ядро, связывание МКР с ДНК, утилизация МКР и т.д.) [11, 17, 30, 31]. Финеренон отличается более

Таблица 1. Свойства и эффекты разных классов АМКР на основании клинических и доклинических данных
Table 1. Properties and effects of different classes of antimineralocorticoid based on clinical and pre-clinical data

	сАМКР		нсАМКР	Клиническая значимость характеристик финеренона
	Спиронолактон	Эплеренон	Финеренон	
Молекулярная структура	Плоская (стероидная)	Плоская (стероидная)	Объемная (нестероидная)	Более выраженные антитромботический и противовоспалительный эффекты
Эффективность блокирования МКР	+++	+	Высокая	
Механизм связывания с МКР	Частичный агонист	Частичный агонист	Полный антагонист	
Селективность (к МКР)	+	++	Высокая	Отсутствуют нежелательные явления со стороны половой сферы
Проникновение в ЦНС	+	+	Нет	
Гиперкалиемия	Да	Да	Менее выражена	Умеренный благоприятный эффект в отношении АД
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	>20 ч	4–6 ч	2–3 ч	
Активные метаболиты	Множественные	Нет	Нет	Предсказуемое и контролируемое влияние финеренона на уровень калия крови при доказанном кардионефропротективном эффекте применения 1 раз в день
Распределение в тканях	Почки > сердце (6-кратно)	Почки > сердце (3-кратно)	Сбалансированное Почки : Сердце (1:1)	

Примечание. ЦНС – центральная нервная система.

высокой селективностью и выраженностью ингибирования патологических эффектов МКР, отсутствием образования активных метаболитов, непроникновением через гематоэнцефалический барьер, равномерным распределением между почками и сердцем, меньшей частотой развития гиперкалиемии и других нежелательных эффектов по сравнению со сАМКР (табл. 1) [25, 28, 30, 31].

Клинические подтверждения кардионефропротективных свойств финеренона у пациентов с ХБП и СД 2

Доказательная база эффективности применения сАМКР при диабетической ХБП ограничена небольшими непродолжительными исследованиями, тогда как кардионефропротективные свойства нсАМКР финеренона получили сегодня надежные клинические подтверждения.

В исследовании II фазы ARTS-DN у пациентов с СД 2 и ХБП с высокой и очень высокой альбуминурией ($n=823$) оценены профили эффективности и безопасности 90-дневной терапии разными дозами (1,25–25 мг/сут) финеренона в добавление к базисной терапии ИАПФ или БРА по сравнению с плацебо. Установлено выраженное дозозависимое снижение альбуминурии в группе терапии финереноном, не отмечено серьезных нежелательных явлений [32].

Влияние финеренона на почечные и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 и ХБП изучено в рандомизированном клиническом исследовании III фазы FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD. Исследование FIDELIO, в которое вошли пациенты с СД 2 и ХБП III–IV стадии с умеренной или значительно повышенной альбуминурией ($n=5734$), т.е. с высоким и очень высоким исходным комбинированным риском прогрессирования (именно на данных стадиях чаще всего в клинической практике диагностируется ХБП при СД), продемонстрировало выраженный кардионефропротективный эффект финеренона [28]. Фи-

неренон снизил соотношение альбумин/креатинин мочи на 31%, риск неблагоприятных почечных исходов (время до развития терминальной почечной недостаточности, устойчивого снижения СКФ на $\geq 40\%$ от исходного уровня или смерти от почечных причин) на 18%, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (время до смерти от ССО, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности) на 14%. В отдельном субанализе исследования FIDELIO-DKD проведена оценка комплексной терапии пациентов с СД 2, получавших ИАПФ/БРА, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и финеренон. Финеренон демонстрировал свою эффективность независимо от наличия или отсутствия терапии иНГЛТ-2. У пациентов, уже получавших иНГЛТ-2, финеренон в подтверждение собственного нефропротективного действия дополнительно снижал выраженность альбуминурии (соотношение альбумина сыворотки к креатинину мочи) на 25%. Общие показатели возникающей гиперкалиемии у пациентов, исходно получавших иНГЛТ-2, оказались ниже (8,1% для финеренона и 3,0% для плацебо), чем у пациентов, не получавших иНГЛТ-2 (18,7% – для финеренона и 9,3% – для плацебо) [32]. Возможность независимых или даже синергетических эффектов при комбинации финеренона и иНГЛТ-2 обусловлена их взаимодополняющими механизмами действия, усиливающими кардиоренальную защиту пациентов с ХБП и СД 2.

Таким образом, совместное применение финеренона и иНГЛТ-2 может обеспечить клинически значимое улучшение альбуминурии по сравнению с монотерапией иНГЛТ-2 у пациентов с преимущественно прогрессирующей ХБП и СД 2, получающих оптимизированную терапию ингибиторами РААС, при этом благоприятное влияние финеренона на риск прогрессирования заболевания почек и сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо не зависело от терапии иНГЛТ-2 [33].

Весной 2023 г. финеренон зарегистрирован в Российской Федерации на основании результатов исследования FIDELIO-DKD.

Комплексная кардионефропротективная терапия у пациентов с СД 2 с позиции доказательной медицины представлена сегодня 3 основными направлениями – ИАПФ/БРА, иНГЛТ-2, нсАМКР (финеренон) [34]. Полученные в клинических исследованиях данные, взятые вместе, демонстрируют «трехкомпонентный» подход к терапии с целью снижения кардиоренального риска у пациентов с СД 2 и ХБП разных стадий. При этом последовательность назначения препаратов не так важна, поскольку каждый должен назначаться [34].

Заключение

Гиперактивация МКР – важное звено поражения почек и сердца у пациентов с СД 2. МКР в гиперактивированном состоянии запускают каскад патологических реакций, включающих воспаление, фиброз, окислительный стресс, что в совокупности со свойственными СД 2 гемодинамическими и метаболическими нарушениями способствует прогрессированию ХБП и развитию ССО, определяющих высокую смертность данной группы пациентов. Разнообразие и системность проявлений, а также множественность путей гиперактивации МКР определяет их блокаду

в качестве перспективного направления кардионефропротекции.

Представитель нового класса нсАМКР финеренон продемонстрировал надежные доказательства его кардионефропротективных эффектов и безопасности при лечении пациентов с СД 2 и ХБП, что позволяет включить его в комплексную стратегию лечения наряду с терапией ИАПФ/БРА и иНГЛТ-2.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

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

Funding source. This study was supported by Bayer company. Bayer company supported the technical drafting of the article. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

АД – артериальное давление
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АТ I – ангиотензин I
АТ II – ангиотензин II
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
МКР – минералокортикоидные рецепторы

нсАМКР – нестероидные селективные антагонисты минералокортикоидных рецепторов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
сАМКР – стероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СД – сахарный диабет
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005;99:S57-65. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x
2. Ferrario CM, 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. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.002
3. Parving HH, Andersen S, Jacobsen P, et al. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: renal and cardiovascular end points. *Semin Nephrol.* 2004;24(2):147-57. DOI:10.1016/j.semnephrol.2003.11.003
4. Hughes DB, Britton ML. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers for prevention and treatment of nephropathy associated with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2005;25(11):1602-20. DOI:10.1592/phco.2005.25.11.1602
5. Chaudhuri A, Ghanim G, 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;24:365-76. DOI:10.1111/dom.14601
6. Shunan F, Jiqing Y, Xue D. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients with diabetes and overt nephropathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2018;19(4):1470320318803495. DOI:10.1177/1470320318803495
7. Tylicki L, Larczynski W, Rutkowski B. Renal protective effects of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade: from evidence-based approach to perspectives. *Kidney Blood Press Res.* 2005;28(4):230-42. DOI:10.1159/000087842
8. Tylicki L, Lizakowski S, Rutkowski B. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for nephroprotection: current evidence and future directions. *J Nephrol.* 2012;25(6):900-10. DOI:10.5301/jn.5000134
9. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(9):486-92. DOI:10.1038/ncpneph0575
10. 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. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.007
11. Bauersachs J, Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. *Kidney Int Suppl.* 2022;12:1-6. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.007
12. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(8):459-69. DOI:10.1038/nrneph.2013.110
13. Wish JB, Pergola P. Evolution of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out.* 2022;6(6):536-51. Available at: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>. Accessed: 15.08.2023.
14. Rossing P. Clinical perspective – evolving evidence of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int Suppl.* 2022;12:27-35. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.005
15. Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С., Шамхалова М.И. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые мишени лекарственного воздействия. *Сахарный диабет.* 2022;25(5):492-8 [Trubitsyna NP, Zaitseva NV,

- Severina AS, Shamkhalova MS. Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: new targets of medicine action. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):492-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12944
16. 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 [Mkrtumyan AM, Podachina SV, Solovyova IV. Finerenon 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. *Effectivnaja farmakoterapija*. 2023;19(12):16-28 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-12-16-28
 17. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from Hans Selye to the present. *Am J Nephrol*. 2021;52:209-16. DOI:10.1159/000515622
 18. Funder JW. Minireview: Aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology*. 2010;151(11):5098-102. DOI:10.1210/en.2010-0465
 19. Luther JM, Fogo AB. The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis. *Kidney Int Suppl*. 2022;12:63-8. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.006
 20. 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):12-8. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.004
 21. Lerma EV, Daniel J, Wilson DJ. Finerenone: a mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(5):501-13. DOI:10.1080/17512433.2022.2094770
 22. Lerma E, White WB, Bakris G. Effectiveness of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with diabetic kidney disease. *Postgrad Med*. 2023;135(3):224-33. DOI:10.1080/00325481.2022.2060598
 23. Ong GSY, Young MJ. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. *J Mol Endocrinol*. 2017;58(1):R33-57. DOI:10.1530/JME-15-0318
 24. Barrera-Chimal J, Bonnard B, Jaisser F. Roles of mineralocorticoid receptors in cardiovascular and cardiorenal diseases. *Annu Rev Physiol*. 2022;84:585610. DOI:10.1146/annurev-physiol-060821-013950
 25. Kolkhof P, Lawatscheck R, Filippatos G, Bakris GL. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism by finerenone-translational aspects and clinical perspectives across multiple organ systems. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9243. DOI:10.3390/ijms23169243
 26. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD007004. DOI:10.1002/14651858.CD007004.pub3
 27. Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD007004. DOI:10.1002/14651858.CD007004.pub4
 28. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29. DOI:10.1056/NEJMoa2025845
 29. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63. DOI:10.1056/NEJMoa2110956
 30. Tezuka Y, Ito S. The time to reconsider mineralocorticoid receptor blocking strategy: arrival of nonsteroidal mineralocorticoid receptor blockers. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24:215-24. DOI:10.1007/s11906-022-01177-6
 31. Kintscher U, Bakris GL, Kolkhof P. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Br J Pharmacol*. 2022;179(13):3220-34. DOI:10.1111/bph.15747
 32. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(9):884-94. DOI:10.1001/jama.2015.10081
 33. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney Int Rep*. 2021;7(1):36-45. DOI:10.1016/j.ekir.2021.10.008
 34. Blazek O, Bakris GL. The evolution of “pillars of therapy” to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. *Am Heart J Plus*. 2022;19:100187. DOI:10.1016/j.ahjo.2022.100187

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2023

