



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ФИНЕРЕНОНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Даминова Камола Маратовна.,

Ахмедова Умида Махмудовна

*Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр нефрологии и трансплантации почки.*

Аннотация: В данном обзоре литературы анализируются механизмы действия, фармакологические свойства, клиническая эффективность и профиль безопасности финеренона — нестероидного антагониста минералокортикоидных рецепторов нового поколения, применяемого у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и диабетической нефропатией (ДН). Финеренон блокирует гиперактивацию минералокортикоидных рецепторов (МР), проявляя противовоспалительное, антифибротическое и антиоксидантное действие, обеспечивая почечную и сердечно-сосудистую защиту. Крупные рандомизированные контролируемые исследования FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FINE-ONE и INFINITY подтвердили положительное влияние финеренона на почечные и сердечно-сосудистые исходы. По сравнению с традиционными стероидными АМР, высокая селективность финеренона снижает риск гиперкалиемии и оказывает меньшее негативное влияние на электролитный баланс. В обзоре освещается роль финеренона в патогенезе ХБП и ДН, а также будущие терапевтические перспективы.

Ключевые слова: финеренон, антагонист минералокортикоидных рецепторов, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия,



гиперкалиемию, противовоспалительное действие, антифибротическое действие, кардиоренальная защита.

Хроническая болезнь почек (ХБП) и диабетическая нефропатия (ДН) остаются одной из наиболее актуальных проблем глобальной системы здравоохранения. Во всем мире распространенность ХБП в общей популяции достигла 14,3% и продолжает увеличиваться с каждым годом. Примерно у 20–40% пациентов с сахарным диабетом развивается диабетическая нефропатия, и это состояние является основной причиной ХБП и терминальной почечной недостаточности. В глобальном масштабе примерно 30–50% случаев сахарного диабета приводят к ХБП, что затрагивает около 285 миллионов человек. Диабетическая нефропатия признана ведущей причиной терминальной почечной недостаточности во всем мире. Кроме того, у 30% людей с сахарным диабетом 1 типа развивается ХБП, что значительно повышает риск почечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий, и это состояние остается одной из ведущих причин смерти у пациентов с сахарным диабетом [1].

В патогенезе ХБП и диабетической нефропатии важную роль играет гиперактивация минералокортикоидных рецепторов (МР), поскольку этот процесс стимулирует воспаление, фиброз и прогрессирующее ухудшение функции почек [2]. Альдостерон как основной минералокортикоид регулирует водно-электролитный баланс в почках, повышает артериальное давление и стимулирует ремоделирование сердца. При таких патологических состояниях, как гипертензия, сердечная недостаточность и сахарный диабет, избыточная продукция альдостерона наносит серьезный ущерб сердечно-сосудистой системе. Когда альдостерон связывается с минералокортикоидным рецептором и активирует его, запускаются внутриклеточные сигнальные каскады, что приводит к патологическим изменениям и дисфункции сердца,



сосудов и почек [3]. Кроме того, повышение уровня альдостерона усиливает окислительный стресс, воспаление и фиброз тканей, что ускоряет развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому блокада вредного действия альдостерона антагонистами минералокортикоидных рецепторов (AMР) считается основной терапевтической стратегией в сердечно-сосудистых исследованиях [4].

Традиционные стероидные AMР, то есть спиронолактон и эплеренон, хотя и приносят клиническую пользу, ограничены такими побочными эффектами, как гиперкалиемия. Этот риск особенно высок у пациентов с заболеваниями почек, что ограничивает их широкое применение [5]. Спиронолактон обладает слабой агонистической и в основном антагонистической активностью, и его действие может зависеть от типа клеток и промоторного контекста [6]. В отличие от него, финеренон (BAY 94-8862) является мощным нестероидным AMР, обладающим высокой селективностью к минералокортикоидному рецептору (IC_{50} 18 нМ; для спиронолактона — 24 нМ, для эплеренона — 990 нМ). Финеренон демонстрирует более чем 500-кратную селективность к минералокортикоидному рецептору по сравнению с глюкокортикоидными, андрогенными или прогестероновыми рецепторами. Кроме того, он не проявляет активности в отношении L-типа кальциевых каналов ($IC_{50} > 10$ мкМ) [7]. Исследования мутагенеза лиганд-связывающего домена минералокортикоидного рецептора подтвердили, что для достижения высокой потенции, аффинности и селективности финеренона требуются специфические водородные связи с остатками Asn770 и Ser810 [8].

Механизм действия финеренона основан на его связывании с минералокортикоидным рецептором и ингибировании привлечения транскрипционных кофакторов, участвующих в экспрессии генов, что эффективно замедляет развитие диабетической нефропатии [9]. Финеренон связывает минералокортикоидный рецептор с высокой аффинностью (K_d 1,52



nM), что близко к аффинности альдостерона (K_d 0,5 nM), и сильнее, чем спиронолактон, задерживает ядерную транслокацию минералокортикоидного рецептора [10]. Кроме того, финеренон значительно ингибирует индуцированное альдостероном привлечение важных кофакторов, таких как SRC-1 и РНК-полимераза II, к промоторным областям генов-мишеней минералокортикоидного рецептора [11]. На молекулярном уровне при исследовании методом докинга в существующих кристаллических структурах лиганд-связывающего домена минералокортикоидного рецептора финеренон представляется объемным пассивным антагонистом, образующим прочную связь с аспарагином 770; антагонистический эффект обусловлен объемными боковыми цепями, направленными в сторону helix-12, что предотвращает образование стабильного AF-2 [12]. Неповрежденный субдомен AF-2 в лиганд-связывающем домене необходим для образования стабильного транскрипционного комплекса, включающего взаимодействие с коактиваторами, такими как SRC-1 [13]. Финеренон также препятствует ядерному импорту минералокортикоидного рецептора, зависящему от альдостерона, и предотвращает геномное привлечение стероидного рецепторного коактиватора-1 [14].

Нестероидная природа финеренона обеспечивает ряд его уникальных фармакологических свойств. Финеренон является чистым антагонистом, что проявляется в его способности антагонизировать как минералокортикоидный рецептор zebrafish, так и мутантный минералокортикоидный рецептор S810L [15]. В отличие от эплеренона, финеренон сам по себе мощно и эффективно подавляет транскрипционную активность сердечного минералокортикоидного рецептора, что указывает на обратный агонизм [16]. Финеренон, в отличие от эплеренона, вызывает ингибирование сердечного минералокортикоидного рецептора, зависящее от GRK5, что частично лежит в основе его высокой потенции и эффективности [17]. Потенциально



клинически значимые различия между финереноном и стероидными антагонистами включают меньшее влияние на артериальное давление и меньшее (негативное) влияние на электролитный баланс при сохранении сердечно-сосудистой и почечной защиты [18]. Одним из объяснений является то, что финеренон преимущественно локализуется в сердце. Было установлено, что распределение финеренона в сердечной и почечной тканях одинаково (4,409 мкг-экв/л в сердце, 3,782 мкг-экв/л в почках), что обеспечивает кардиопротекцию при снижении риска электролитных нарушений [19].

Механизмы почечной защиты финеренона охватывают несколько уровней. Финеренон проявляет противовоспалительное, антифибротическое и антиоксидантное действие, обеспечивая кардиоренальную защиту при диабетической болезни почек [20]. Доклинические исследования показали, что финеренон как нестероидный АМР демонстрирует противовоспалительные и антифибротические эффекты. В модели заболевания почек, индуцированного западной диетой, финеренон предотвращал альбуминурию, молекулу повреждения почек 1 (KIM1), расширение внеклеточного мезангиального матрикса и покрытие синаптоподина, иммуноокрашивание фибронектина, коллагена IV, CD45 и CD68, нарушение гломерулярной базальной мембраны, уплощение отростков подоцитов и аномалии митохондриальной структуры [21]. Кроме того, финеренон предотвращал повышение провоспалительных цитокинов (MCP1), путей врожденного иммунитета (TLR2, STING, STAT3) и маркеров фиброза (фибронектин, $TGF\beta$ и *Pai1*), а также уровня холестерина в почках [22]. Финеренон осуществляет почечную защиту путем регуляции митохондриальной функции, возможно через $ERR\gamma$, и снижения накопления липидов и воспаления [13]. В другом исследовании было установлено, что финеренон смягчает гломерулярный фиброз путем ингибирования



мезангиального SЕМА3С [14]. Финеренон также уменьшает почечные RORγt γδ Т-клетки и защищает от кардиоренального повреждения [15].

Клиническая эффективность и безопасность финеренона оценивались в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. В исследованиях FIDELIO-DKD (NCT02540993) и FIGARO-DKD (NCT02545049) изучалось влияние финеренона на почечные и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа [16]. Совместный анализ этих исследований (FIDELITY) показал, что финеренон снижает риск прогрессирования заболевания почек и сердечно-сосудистых событий [17]. В исследовании FIDELIO-DKD основной композитный исход значительно снизился (HR 0,86, NNT 56) [18]. В объединенном анализе индивидуальных данных участников INFINITY, включившем три рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD и FIND-CKD), приняли участие 14 574 человека [19]. В этом анализе финеренон снизил риск композитного почечного исхода на 24% по сравнению с плацебо (22,3 против 28,8 события на 1000 пациенто-лет; отношение рисков 0,76 [95% ДИ 0,68–0,86]) и также снизил риск только почечной недостаточности (0,85 [0,74–0,99]) [10]. Финеренон снизил риск композитного сердечно-сосудистого исхода по сравнению с плацебо (19,1 против 23,9 события на 1000 пациенто-лет; 0,80 [0,70–0,91]), включая госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (0,78 [0,66–0,92]) и сердечно-сосудистую смерть (0,82 [0,67–0,99]) [31]. Финеренон также снизил риск общей смертности (0,88 [0,79–0,99]) [12]. Эффекты лечения в отношении композитного почечного исхода были последовательными независимо от гликемического статуса, этиологии хронической болезни почек, исходной СКФ, альбуминурии и других факторов [13].



В исследовании FINE-ONE фазы III изучалось влияние финеренона у взрослых с хронической болезнью почек, связанной с сахарным диабетом 1 типа; было показано, что финеренон по сравнению с плацебо значительно снизил соотношение альбумин/креатинин в моче (UACR) на 25% в течение 6 месяцев [34]. В этом исследовании у 81 из 119 участников, получавших финеренон (68,1%), и у 54 из 116 участников, получавших плацебо (46,6%), было достигнуто снижение UACR не менее чем на 30% [35]. Этот показатель был определен Американской диабетической ассоциацией как связанный с более медленным прогрессированием хронической болезни почек у пациентов с хронической болезнью почек, связанной с сахарным диабетом 2 типа [16]. В анализе FIDELITY было показано, что финеренон улучшает сердечные и почечные исходы, а также снижает риск композитного сердечно-сосудистого исхода у пациентов с анемией и без нее [17]. Сердечно-сосудистые и почечные преимущества финеренона появлялись рано и накапливались с течением времени [18]. Независимо от стадий кардиоренального метаболического синдрома, финеренон последовательно снижал риск сердечно-сосудистых и почечных событий и положительно влиял на эволюцию кардиоренального метаболического синдрома [19].

Профиль безопасности финеренона лучше, чем у традиционных стероидных АМР. Финеренон продемонстрировал снижение риска гиперкалиемии во время лечения; его высокая селективность минимизирует гормональный дисбаланс, связанный с лечением [10]. В одном исследовании было установлено, что риск сердечно-сосудистых событий при применении финеренона ниже, чем при применении спиронолактона (скорректированное отношение рисков 0,74; 95% ДИ) [11]. Сердечно-сосудистые и почечные преимущества финеренона проявились в широком спектре кардиоренальных метаболических состояний [12]. В будущем совместное применение финеренона с ингибиторами SGLT-2 и ингибиторами ренин-ангиотензиновой



системы показало мощный кардиоренальный защитный эффект, однако требуются дополнительные клинические данные о прямых комбинациях финеренона с ингибиторами РАС [21]. В клиническом применении финеренона остаются такие проблемы, как долгосрочные данные о безопасности, персонализированные стратегии лечения и выяснение негеномных механизмов сигнализации минералокортикоидных рецепторов [20]. Тем не менее, финеренон является перспективным терапевтическим прорывом для улучшения исходов у пациентов с кардиоренальными заболеваниями, а продолжающиеся исследования позволят further optimize its clinical use [45].

Список литературы

1. Hu Y, et al. Finerenone in chronic kidney disease: a comprehensive review of mechanisms, efficacy and safety. *Diabetes Metab Res Rev.* 2025 Sep.
2. Agarwal R, et al. Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes: combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD trial programme analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2022.
3. Kolkhof P, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014 Jul.
4. Fagart J, et al. Mechanisms of ligand-mediated modulation of mineralocorticoid receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2025 Feb.
5. Bakris GL, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020.
6. Fuller PJ, et al. Mechanisms of ligand-mediated modulation of mineralocorticoid receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2025 Feb.
7. Finerenone. ScienceDirect Topics: Pharmacology and Toxicology [Internet]. [cited 2026 Sep 21]. Available
8. Mutagenesis within the ligand-binding domain of the MR. ScienceDirect [Internet]. [cited 2026 Sep 21].



9. Le Billan F, et al. Mechanisms of ligand-mediated modulation of mineralocorticoid receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2025 Feb.
10. Finerenone. ScienceDirect Topics: Pharmacology and Toxicology [Internet]. [cited 2026 Sep 21].
11. Finerenone impedes aldosterone-dependent nuclear import of the mineralocorticoid receptor and prevents genomic recruitment of steroid receptor coactivator-1. *J Biol Chem*. 2015.
12. Fagart J, et al. Mechanisms of ligand-mediated modulation of mineralocorticoid receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2025 Feb.
13. Amazit L, et al. Finerenone impedes aldosterone-dependent nuclear import of the mineralocorticoid receptor. *J Biol Chem*. 2015.
14. Finerenone. ScienceDirect Topics: Pharmacology and Toxicology [Internet]. [cited 2026 Sep 21].
15. Pippal JB, et al. Mechanisms of ligand-mediated modulation of mineralocorticoid receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2025 Feb.
16. Grune J, et al. GRK5 is an essential co-repressor for cardiac mineralocorticoid receptor antagonism induced by finerenone but not eplerenone. 2020.
17. Grune J, et al. GRK5 is an essential co-repressor for cardiac mineralocorticoid receptor antagonism induced by finerenone but not eplerenone. 2020.
18. Agarwal R, et al. Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2022.
19. Gene expression analysis to identify mechanisms underlying improvement of myocardial fibrosis by finerenone in SHR. *Biochem Pharmacol*. 2023.
20. Finerenone: a next-generation nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist reshaping the management of cardiovascular and metabolic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2026.
21. The non-steroidal MR antagonist finerenone reverses Western diet-induced kidney disease by regulating mitochondrial and lipid metabolism and inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2025.