

· 心力衰竭专题研究 ·

非奈利酮治疗心力衰竭的研究进展

扫描二维码
查看更多颀晓铭¹, 宋倩¹, 于彤¹, 刘永铭²

作者单位: 1.730030甘肃省兰州市, 兰州大学第一临床医学院 2.730030甘肃省兰州市, 兰州大学

第一医院老年心血管科 甘肃省老年疾病临床医学研究中心

通信作者: 刘永铭, E-mail: cardtonm@263.net

【摘要】 盐皮质激素受体 (MR) 的激活及其与醛固酮结合会影响心脏的收缩、舒张功能, 从而促进心力衰竭 (HF) 的发生发展, 而盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA) 被证实有心脏保护作用, 但其因高钾血症等不良反应而在临床中使用有限。非奈利酮是第三代MRA, 具有高选择性和高亲和力, 其延缓HF病情进展并改善患者预后的效果与第一、二代MRA相同, 且安全性更好。本文主要介绍了非奈利酮的药理学、药代动力学特点及药物相互作用, 并总结了其治疗HF的有效性、安全性及对患者预后的影响, 以期为非奈利酮在HF患者中的应用提供参考。

【关键词】 心力衰竭; 非奈利酮; 综述

【中图分类号】 R 541.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.012

Research Progress of Finerenone in the Treatment of Heart FailureXIE Xiaoming¹, SONG Qian¹, YU Tong¹, LIU Yongming²

1.The First School of Clinical Medicine of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

2.Gansu Clinical Medical Research Center for Geriatric Diseases/Department of Geriatric Cardiovascular, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: LIU Yongming, E-mail: cardtonm@263.net

【Abstract】 The activation of mineralocorticoid receptor (MR) and its binding to aldosterone can affect the contraction and relaxation function of the heart, thereby promoting the occurrence and development of heart failure (HF). However, mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) have been proven to have cardioprotective effects, but their clinical use is limited due to adverse reactions such as hyperkalemia. Feneridone is a third-generation MRA with high selectivity and affinity. Its effect in delaying the progression of HF and improving patients' prognosis is the same as that of the first and second generation MRA, and its safety is better. This article mainly introduces the pharmacology, pharmacokinetic characteristics, and drug interactions of fenarone, and summarizes its effectiveness, safety, and impact on patients' prognosis in the treatment of HF, in order to provide reference for the application of fenarone in HF patients.

【Key words】 Heart failure; Fenalidone; Review

心力衰竭 (heart failure, HF) 是各种心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的终末期, 有较高的发病率及死亡率^[1]。在中国, HF患者约有890万例, 且在过去15年间中国HF患病率提高了44%^[2]。目前HF的治疗药物如血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)、 β -受体阻滞剂等主要通过调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 和交感神经系统来达到强心、利尿、扩血管和改善血流动力学的作用, 从而在短期内改善患者的临床症状, 但其并未影响疾病进程, 患者预后仍然较差^[3]。盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 属于RAAS的类固醇激素受体, 其过度激活可加重心脏组织炎症反应和心肌纤维化, 并

导致不良心血管事件^[4]。BRILLA等^[5]首先发现, 抑制MR的过度激活对延缓HF的发生发展存在潜在益处。之后有研究证实, 甾体类盐皮质激素受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA) 如螺内酯和依普利酮可降低射血分数降低的心力衰竭患者住院率和死亡率^[6]。因而螺内酯、依普利酮等被纳入了HF患者的“新四联”药物治疗方案^[7]。然而, 目前广泛使用的第一代甾体类MRA螺内酯对MR没有选择性, 其可通过阻断醛固酮与MR的结合而减少钾离子的排出, 从而增加HF患者高钾血症和肾功能下降的发生风险, 进而导致患者肌无力和心源性猝死的发生风险升高; 同时, 男性乳房发育等不良反应也极大地限制了第一、二代MRA的使用^[8]。非奈利酮是第三代高选择性非甾体类MRA, 其拥有与第一、二代甾体类MRA相同的保护心肾、改善HF患者预后的作用, 且不良反应较第一、二代MRA少, 优势更明显, 有望成为治疗HF的新选择^[9]。本文旨在综述非奈利酮治疗HF的有效性、安全

性及其对患者预后的影响。

1 MR概述

1.1 MR的生理作用

MR主要在心血管系统和肾脏中表达,其在调节水盐平衡、血压和循环血容量中起重要作用,其生理配体主要是醛固酮和皮质醇,其中醛固酮与远端肾小管上皮细胞中的MR结合后可形成醛固酮-MR复合物,从而促进钠离子的重吸收和钾、氢离子的排泄^[10]。MR还通过调节细胞因子及参与炎症递质的表达、炎症途径的激活和炎症细胞的浸润等而参与炎症反应^[11]。

1.2 MR过度激活的病理作用及其机制

MR过度激活在CVD病情进展中起重要作用,其导致心血管损伤的机制如下:(1)MR过度激活可增加还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶活性,诱导氧化应激,加重醛固酮预处理模型大鼠心肌炎症和心肌纤维化,导致心肌肥大、心室重塑、心肌缺血、心肌梗死(myocardial infarction, MI)等,最终加快CVD病情进展^[12]。(2)MR过度激活可导致醛固酮水平升高,从而引起水钠潴留及钠过载,并促进活性氧的产生,进而引发炎症反应,加快心肌纤维化进展和诱导氧化应激,导致心脏重塑和动脉重塑,引发左心功能下降,增加心室重塑和心律失常的发生风险,最终导致MI和HF病情恶化^[13]。(3)动物实验发现,MR过度激活可以促进巨噬细胞、T淋巴细胞分化并转化为促炎表型,进一步促进慢性炎症微环境,从而损伤靶器官并加速疾病进程,而敲低心血管内皮细胞中的MR基因可抑制上述反应,从而减轻心脏的炎症反应和心肌纤维化^[13]。

2 非奈利酮的药理学、药代动力学特点及药物相互作用

2.1 非奈利酮的药理学、药代动力学特点

非奈利酮是第三代非甾体类MRA,与第一代甾体类MRA螺内酯、第二代甾体类MRA依普利酮不同的是,其具有效力比依普利酮强、选择性比螺内酯及依普利酮强及组织分布均

匀(心脏和肾脏分布均匀)、 $t_{1/2}$ 短、无活性代谢物、高钾血症发生风险低、无性激素相关不良反应、对血压的影响小等优势,见表1^[14]。

2.1.1 非奈利酮的药理学特点

非奈利酮是基于二氢吡啶结构研发的非甾体类MRA,其独特的结构允许其与MR内的螺旋位点结合并诱导MR的构象变化,即非奈利酮侧链与MR螺旋12域结合可导致MR的C端激活功能2结构域的螺旋12突出,发生构象变化,并抑制共激活因子和共阻遏因子的募集,从而改变MR的稳定性并抑制MR的激活,最终形成不稳定的受体复合物并迅速降解^[15-16]。研究显示,非奈利酮无L型钙通道活性,且对其他65种不同的酶和离子通道无明显影响,这表示非奈利酮潜在的药物相互作用较其他MRA少,具有高度特异性^[17]。

啮齿类动物的定量全身放射自显影结果显示,非奈利酮可均匀地分布在心脏和肾脏中,而肾脏中螺内酯和依普利酮的浓度分别比心脏高6倍和3倍,这是服用非奈利酮的患者肾功能不全、高钾血症发生风险较低的原因^[10]。非奈利酮可稳定地与MR配体结合域特有的Asn-770和Ser-810残基结合,这也使得非奈利酮具有很高的选择性^[18]。

2.1.2 非奈利酮的药代动力学特点

非奈利酮与甾体类MRA的药代动力学特点存在差异。非奈利酮进入机体后可与细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)结合并在肠壁和肝脏中被完全吸收和代谢,其绝对生物利用度为44%^[19]。研究显示,螺内酯可产生数种 $t_{1/2}$ 较长的活性代谢物并在肾功能受损患者体内蓄积,而非奈利酮的 $t_{1/2}$ 较短,且其优点是不降解为具有潜在不良反应的活性代谢物^[20]。还有研究显示,中度肝损伤患者非奈利酮的血药浓度-时间曲线下面积比健康参与者高38%,而最大血药浓度与健康参与者比较无统计学差异;轻度肝损伤患者非奈利酮的血药浓度-时间曲线下面积、最大血药浓度与健康参与者比较无统计学差异;在所有参与者中,非奈利酮是安全的,且参

表1 三代MRA代表药物比较
Table 1 Comparison of three generation MRA representative drugs

项目	螺内酯	依普利酮	非奈利酮
甾体/非甾体类	甾体类	甾体类	非甾体类
分子结构	C ₂₄ H ₃₂ O ₄ S	C ₂₄ H ₃₀ O ₆	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃
对MR的效力	强	弱	强
对MR的选择性	无	弱	强
心肾分布比	1:6	1:3	1:1
$t_{1/2}$	13.0~24.0 h	4.0~6.0 h	1.7~2.8 h
口服生物利用度	>90.00%	69.00%	86.50%
新陈代谢	具有多种活性代谢物的前体药物	无活性代谢物	无活性代谢物
高钾血症	高风险	高风险	低风险
排泄	10%~15%的剂量通过尿液排泄;尿液中药物回收率<1%	66%的剂量通过尿液排泄;尿液中药物回收率<3%	80%的剂量通过尿液排泄;尿液中药物回收率<1%
适应证	原发性醛固酮增多症;高血压;低钾血症;水肿;心力衰竭	充血性心力衰竭;高血压	2型糖尿病伴慢性肾脏病;终末期肾病;充血性心力衰竭;心血管疾病
性激素相关不良反应	强	弱	无
对血压的影响	大	中	小

注:MR=盐皮质激素受体。

与者的耐受性均良好^[21]。

非奈利酮的肾脏排泄在健康个体中可忽略不计(0.810%),在肾损伤患者中甚至更少^[16],这些特性也显示了其治疗CVD和肾脏疾病的潜力。研究显示,与甾体类MRA螺内酯或依普利酮相比,非奈利酮改善HF患者预后的效果较好,性激素相关不良反应、高钾血症、肾功能不全等不良反应发生率较低^[22]。

2.2 非奈利酮的药物相互作用

鉴于非奈利酮是CYP3A4的底物,其与CYP3A4抑制剂联用会增加自身暴露风险,并可能增加其相关不良反应的发生风险^[19]。因此,非奈利酮联合强效CYP3A4抑制剂是禁忌。

3 非奈利酮治疗HF的有效性、安全性及其对患者预后的影响

3.1 非奈利酮治疗HF的有效性

研究显示,非奈利酮不仅可以减轻HFpEF模型大鼠的心脏舒张功能障碍,还可以改善大鼠的心脏灌注^[23]。与依普利酮相比,非奈利酮可更有效地改善冠状动脉结扎引起的HF模型大鼠的左心室功能^[10]。盐皮质激素受体拮抗剂耐受性研究(mineralocorticoid receptor antagonist tolerability study, ARTS)显示,非奈利酮可有效降低HF患者B型利钠肽、血浆N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、蛋白尿,与螺内酯相似^[24]。另一项盐皮质激素受体拮抗剂耐受性研究-心力衰竭试验(mineralocorticoid receptor antagonist tolerability study-heart failure, ARTS-HF)结果显示,非奈利酮可有效降低HF患者NT-proBNP,与依普利酮相似^[25],在日本人群中开展的ARTS-HF也得出了相同的结果^[26]。PEI等^[27]研究显示,在慢性HF患者中,10 mg/d的非奈利酮抗室重塑(目标为NT-proBNP下降30%)的效果与20~50 mg/d的甾体类MRA(螺内酯或依普利酮)相当,且随着剂量增加,非奈利酮降低NT-proBNP水平、尿白蛋白/肌酐比值的效果越好。综上,非奈利酮治疗HF的效果良好,且可以用更小的剂量达到与甾体类MRA同样的疗效。

3.2 非奈利酮治疗HF的安全性

研究显示,高钾血症和肌酐升高是与非奈利酮相关的两种最常见的不良反应^[28]。ARTS试验结果显示,与服用螺内酯的HF患者相比,服用非奈利酮的HF患者血清钾水平、高钾血症发生率均较低^[24]。ARTS-HF结果显示,接受非奈利酮治疗的HF患者中有4.3%出现高钾血症(血清钾>5.6 mmol/L),与接受依普利酮治疗的HF患者类似^[25]。研究显示,非奈利酮组与安慰剂组紧急不良事件、性激素相关不良反应发生率相似,且非奈利酮组因出现高钾血症而停药者占比较低^[29]。此外,非奈利酮还有一些常见不良反应,如肌酸磷酸激酶与血糖升高、低血压、低钠血症、瘙痒、头痛和眩晕等,但程度均较轻^[24]。总体而言,非奈利酮导致的血清钾升高是可预测且可控的,能够较安全地应用于临床。但所有HF患者接受非奈利酮治疗前仍应检测血清钾及估算肾小球滤过率,且治疗期间应定期监测血清钾,在与可能升高血钾的药物联用时应更谨慎,并适当调整剂量。

3.3 非奈利酮对HF患者预后的影响

ARTS-HF结果显示,非奈利酮组全因死亡率与依普利酮

组相似,心血管死亡率低于依普利酮组^[25]。PEI等^[27]研究显示,随着非奈利酮剂量的增加,慢性HF患者心血管死亡风险和复合终点(任何原因导致的死亡、因心血管疾病住院或慢性HF恶化)发生率降低。以上结果表明,非奈利酮可有效降低HF患者心血管事件发生率及死亡率,并改善患者预后。但目前还未有证据证明非奈利酮可有效改善射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者的预后,目前正在进行的FINHEARTS-HF试验研究了非奈利酮与安慰剂对NYHA分级II~IV级且左心室射血分数≥40%的HF患者(HFpEF)的心血管死亡和因HF再住院的影响(NCT04435626),该试验预计在2024年完成。

4 小结及展望

MR目前已明确为HF的治疗靶点,而MRA可抑制HF患者的炎症反应和心肌纤维化,但由于高钾血症、肾功能下降等不良反应,第一、二代甾体类MRA在临床中的应用受限。作为首个第三代高选择性非甾体类MRA,非奈利酮对MR具有高选择性、高亲和力,且 $t_{1/2}$ 较短,与甾体类MRA相比,其治疗HF的有效性及安全性较高,且能有效改善患者预后。此外,非奈利酮与钠-葡萄糖协同转运蛋白2或ACEI及ARB联合应用可能进一步提高HF患者的临床疗效,但尚需要进一步的临床试验验证。

作者贡献: 顾晓铭进行文章的构思与设计、可行性分析及文献/资料收集与整理,撰写论文; 顾晓铭、宋倩、于彤进行论文的修订; 刘永铭负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CHAN D Z L, KERR A J, DOUGHTY R N. Temporal trends in the burden of heart failure [J]. Intern Med J, 2021, 51 (8): 1212-1218. DOI: 10.1111/imj.15253.
- [2] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告2020 [J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40 (9): 885-889.
- [3] HEIDENREICH P. Heart failure management guidelines: new recommendations and implementation [J]. J Cardiol, 2024, 83 (2): 67-73. DOI: 10.1016/j.jjcc.2023.10.009.
- [4] BARRERA-CHIMAL J, BONNARD B, JAISSE F. Roles of mineralocorticoid receptors in cardiovascular and cardiorenal diseases [J]. Annu Rev Physiol, 2022, 84: 585-610. DOI: 10.1146/annurev-physiol-060821-013950.
- [5] BRILLA C G, WEBER K T. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis [J]. J Lab Clin Med, 1992, 120 (6): 893-901.
- [6] PITT B, PEDRO FERREIRA J, ZANNAD F. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure: current experience and future perspectives [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2017, 3 (1): 48-57. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw016.
- [7] Writing Committee, MADDOX T M, JANUZZI J L Jr, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction; a report of the

- American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (6): 772–810.DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
- [8] GEORGIANOS P I, AGARWAL R.Mineralocorticoid receptor antagonism in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6 (9): 2281–2291.DOI: 10.1016/j.ekir.2021.05.027.
- [9] GEORGIANOS P I, AGARWAL R.The nonsteroidal mineralocorticoid–receptor–antagonist finerenone in cardiorenal medicine: a state-of-the-art review of the literature [J]. *Am J Hypertens*, 2023, 36 (3): 135–143.DOI: 10.1093/ajh/hpac124.
- [10] KOLKHOF P, DELBECK M, KRETSCHMER A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64 (1): 69–78.DOI: 10.1097/FJC.0000000000000091.
- [11] TU L, THUILLET R, PERROT J, et al.Mineralocorticoid receptor antagonism by finerenone attenuates established pulmonary hypertension in rats [J]. *Hypertension*, 2022, 79 (10): 2262–2273.DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19207.
- [12] RUDE M K, DUHANEY T A, KUSTER G M, et al.Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes [J]. *Hypertension*, 2005, 46 (3): 555–561.DOI: 10.1161/01.HYP.0000176236.55322.18.
- [13] BAUERSACHS J, LÓPEZ–ANDRÉS N.Mineralocorticoid receptor in cardiovascular diseases—clinical trials and mechanistic insights [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179 (13): 3119–3134. DOI: 10.1111/bph.15708.
- [14] KINTSCHER U, BAKRIS G L, KOLKHOF P.Novel non–steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179 (13): 3220–3234.DOI: 10.1111/bph.15747.
- [15] HALLER H, BERTRAM A, STAHL K, et al.Finerenone: a new mineralocorticoid receptor antagonist without hyperkalemia: an opportunity in patients with CKD? [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18 (5): 41.DOI: 10.1007/s11906–016–0649–2.
- [16] KOLKHOF P, JAISSE F, KIM S Y, et al.Steroidal and novel non–steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiorenal diseases: comparison at bench and bedside [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243: 271–305.DOI: 10.1007/164_2016_76.
- [17] BÄRFACKER L, KUHL A, HILLISCH A, et al.Discovery of BAY 94–8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases [J]. *Chem Med Chem*, 2012, 7 (8): 1385–1403.DOI: 10.1002/cmde.201200081.
- [18] AMAZIT L, BILLAN F L, KOLKHOF P, et al.Finerenone impedes aldosterone–dependent nuclear import of the mineralocorticoid receptor and prevents genomic recruitment of steroid receptor coactivator–1 [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (36): 21876–21889.DOI: 10.1074/jbc.M115.657957.
- [19] HEINIG R, GERISCH M, ENGELEN A, et al.Pharmacokinetics of the novel, selective, non–steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in healthy volunteers: results from an absolute bioavailability study and drug–drug interaction studies in vitro and in vivo [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2018, 43 (6): 715–727.DOI: 10.1007/s13318–018–0483–9.
- [20] GERISCH M, HEINIG R, ENGELEN A, et al.Biotransformation of finerenone, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, in dogs, rats, and humans, in vivo and in vitro [J]. *Drug Metab Dispos*, 2018, 46 (11): 1546–1555.DOI: 10.1124/dmd.118.083337.
- [21] HEINIG R, LAMBELET M, NAGELSCHMITZ J, et al. Pharmacokinetics of the novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone (BAY 94–8862) in individuals with mild or moderate hepatic impairment [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44 (5): 619–628.DOI: 10.1007/s13318–019–00547–x.
- [22] AGARWAL R, JOSEPH A, ANKER S D, et al.Hyperkalemia risk with finerenone: results from the FIDELIO–DKD trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33 (1): 225–237.DOI: 10.1681/ASN.2021070942.
- [23] LIMA–POSADA I, STEPHAN Y, SOULIÉ M, et al.Benefits of the non–steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in metabolic syndrome–related heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (3): 2536.DOI: 10.3390/ijms24032536.
- [24] 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 [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (31): 2453–2463.DOI: 10.1093/eurheartj/ehf187.
- [25] 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 [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (27): 2105–2114. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw132.
- [26] SATO N, AJIOKA M, YAMADA T, et al.A randomized controlled study of finerenone vs.eplerenone in Japanese patients with worsening chronic heart failure and diabetes and/or chronic kidney disease [J]. *Circ J*, 2016, 80 (5): 1113–1122.DOI: 10.1253/circj.CJ–16–0122.
- [27] PEI H, WANG W, ZHAO D, et al.The use of a novel non–steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone for the treatment of chronic heart failure: a systematic review and meta–analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (16): e0254. DOI: 10.1097/MD.00000000000010254.
- [28] FRAMPTON J E.Finerenone: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81 (15): 1787–1794.DOI: 10.1007/s40265–021–01599–7.
- [29] GOULOOZE S C, SNELDER N, SEELMANN A, et al.Finerenone dose–exposure–serum potassium response analysis of FIDELIO–DKD phase III: the role of dosing, titration, and inclusion criteria [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61 (3): 451–462.DOI: 10.1007/s40262–021–01083–1.

(收稿日期: 2023–08–16; 修回日期: 2023–11–17)

(本文编辑: 崔丽红)