

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.03:616.12-008.331.1



Новые лекарственные средства для лечения резистентной артериальной гипертензии: нестероидный антагонист минералкортикоидных рецепторов финеренон и ингибитор альдостеронсинтазы баксдростат

**О. Б. Кузьмин, В. В. Белянин, Н. В. Бучнева,
В. В. Жежа, Л. Н. Ландарь, М. В. Столбова**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Оренбург, Россия

Контактная информация:
Кузьмин Олег Борисович,
ФГБОУ ВО ОрГМУ
Минздрава России,
Парковый пр., д. 7, Оренбург,
Россия, 460000.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
22.12.23 и принята к печати 12.03.24.*

Резюме

Включение спиронолактона в антигипертензивную терапию не обеспечивает контроль артериального давления (АД) у значительной части пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) и сопровождается повышенным риском развития гиперкалиемии и осложнений, связанных с блокадой рецепторов мужских и женских половых гормонов. В связи с этим ведется поиск новых лекарственных средств, которые не только способны эффективно контролировать АД в этой популяции пациентов, но и отличаются от своих предшественников более благоприятным профилем безопасности. Наиболее перспективными из них являются новые лекарственные препараты, избирательно подавляющие активность гормональной системы альдостеронсинтаза-альдостерон-минералкортикоидный рецептор, избыточная активность которой лежит в основе формирования резистентной АГ. В обзоре представлены данные об особенностях фармакокинетики и результаты клинических исследований, полученные у пациентов с резистентной АГ при оценке эффективности и безопасности применения нового нестероидного антагониста минералкортикоидных рецепторов финеренона и селективного ингибитора альдостеронсинтазы баксдростата.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, альдостеронсинтаза, минералкортикоидные рецепторы, финеренон, баксдростат

Для цитирования: Кузьмин О. Б., Белянин В. В., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Ландарь Л. Н., Столбова М. В. Новые лекарственные средства для лечения резистентной артериальной гипертензии: нестероидный антагонист минералкортикоидных рецепторов финеренон и ингибитор альдостеронсинтазы баксдростат. Артериальная гипертензия. 2024;30(4):364–372. doi:10.18705/1607-419X-2024-2393. EDN: XKFDMC

New drugs for the treatment of resistant hypertension: nonsteroidal mineralcorticoid receptor antagonist finerenone and aldosterone synthase inhibitor baxdrostat

O. B. Kuzmin, V. V. Belyanin, N. V. Buchneva,
V. V. Zhezha, L. N. Landar, M. V. Stolbova
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:
Oleg B. Kuzmin,
Orenburg State Medical University,
7 Park Avenue, Orenburg, 460000 Russia.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Received 22 December 2023;
accepted 12 March 2024.

Abstract

The inclusion of spironolactone in antihypertensive therapy does not provide blood pressure (BP) control in the significant proportion of patients with resistant hypertension (HTN) and is accompanied by an increased risk of developing of hyperkalemia and complications associated with blockade of male and female sex hormone receptors. In this regard, a search is underway for new drugs that are not only capable of effectively controlling BP in this population, but also have a more favorable safety profile than their predecessors. The most promising are new drugs that selectively suppress the activity of aldosterone synthase-aldosterone-mineralcorticoid receptor hormonal system, the excessive activity of which underlies the formation of resistant HTN. The review presents data on the characteristics of pharmacokinetics and the results of the clinical studies obtained in patients with resistant HTN when assessing the effectiveness and safety of the use of the new nonsteroidal mineralcorticoid receptor antagonist finerenone and the selective aldosterone synthase inhibitor baxdrostat.

Key words: resistant hypertension, aldosterone synthase, mineralcorticoid receptor, finerenone, baxdrostat

For citation: Kuzmin OB, Belyanin VV, Buchneva NV, Zhezha VV, Landar LN, Stolbova MV. New drugs for the treatment of resistant hypertension: nonsteroidal mineralcorticoid receptor antagonist finerenone and aldosterone synthase inhibitor baxdrostat. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(4):364–372. doi:10.18705/1607-419X-2024-2393. EDN: XKFDMC

Введение

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) представляет собой клинический фенотип, при котором соответствующие меры по ведению образа жизни и лекарственная терапия оптимальными или максимально переносимыми дозами трех и более антигипертензивных препаратов, включая диуретик, не приводят к снижению артериального давления (АД) < 140/90 мм рт. ст., несмотря на подтвержденную приверженность к лечению [1].

В общей популяции больных АГ явная, устойчивая к лечению АГ встречается в 7,9–13,4% случаев, однако частота ее выявления существенно возрастает в отдельных группах лиц с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом (СД)

2-го типа и особенно у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), где ее распространенность может достигать 31% [2–4].

По своим патофизиологическим свойствам резистентная АГ является чувствительной к соли, низкорениновой АГ с избыточным объемом внутрисосудистой жидкости, которой обычно сопутствует повышенное содержание в крови минералкортикоидного гормона альдостерона [5]. Значительно реже встречаются пациенты, у которых резистентная АГ протекает на фоне нормального или даже сниженного уровня альдостерона. В этом случае возникающий нейрогормональный дисбаланс предлагается оценивать как «субклинический гиперальдостеронизм», в основе которого лежит независимая от

ренин-ангиотензиновой системы (РАС) секреция альдостерона низкого уровня и/или повышенная чувствительность минералкортикоидных рецепторов (МК-рецепторов) к альдостерону [6]. Ключевую роль в формировании резистентной АГ играют избыточная активность в почках МК-рецепторов и связанная с ними экспрессия эпителиальных натриевых каналов (ENaC) в апикальной мембране канальцевых клеток, которая сопровождается увеличением реабсорбции натрия и воды в дистальных сегментах нефрона, задержкой жидкости в организме и увеличением объема внутрисосудистой жидкости [7–9].

Пациенты с резистентной АГ входят в группу лиц с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В связи с этим для них критически важным является достижение целевых значений АД. С этой целью применяются схемы лечения с добавлением к ранее используемым трем антигипертензивным препаратам четвертого лекарственного средства. По данным, полученным в крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях PATHWAY-2 и ReNOT, наиболее эффективным из таких препаратов является неселективный стероидный антагонист МК-рецепторов спиронолактон [10, 11]. С учетом результатов этих исследований всем лицам с резистентной АГ рекомендовано включение в лекарственную терапию спиронолактона в небольших дозах или заменяющего его эплеренона для достижения целевого уровня АД [1, 12, 13].

Длительный прием спиронолактона обеспечивает адекватный контроль АД не более чем у 60% пациентов с резистентной АГ. При этом у таких лиц выявляется относительно высокий риск развития нежелательных побочных эффектов, связанных, прежде всего, с гиперкалиемией и стимуляцией спиронолактоном стероидных рецепторов мужских и женских половых гормонов (гинекомастия, нарушения менструального цикла и другое) [10, 11]. В связи с этим ведется поиск новых подходов к улучшению антигипертензивной терапии больных резистентной АГ с использованием двойного ингибитора ET_A/ET_B эндотелиновых рецепторов апроцитентана [14], фирибастата и других новых препаратов [15–17]. Однако наиболее перспективными из них являются новые лекарственные средства, влияющие на гормональную систему альдостеронсинтаза-альдостерон-минералкортикоидный рецептор, избыточная активность которой лежит в основе формирования резистентной АГ.

В обзоре представлены данные об особенностях фармакокинетики и результаты клинических ис-

следований, полученные у пациентов с резистентной АГ при оценке антигипертензивной активности и безопасности применения нового нестероидного антагониста МК-рецепторов финеренона и селективного ингибитора альдостеронсинтазы баксдростата.

Нестероидный антагонист минералкортикоидных рецепторов финеренон

МК-рецепторы относятся к группе ядерных гормональных рецепторов и экспрессированы преимущественно в сердце, почках, сосудах, некоторых структурах головного мозга, фибробластах и иммунных клетках. У значительной части пациентов с ХБП и СД 2-го типа наблюдается патологическая гиперактивность рецепторов этого типа, которая напрямую не связана с уровнем альдостерона, циркулирующего в крови. В реализации этого эффекта участвует сигнальный G-белок Ras 1, входящий в семейство гуанозин-3-фосфатаз (GTFases), который действует как мощный активатор МК-рецепторов независимо от системного уровня альдостерона [18]. Гиперактивация МК-рецепторов сопровождается транскрипционной активацией патологических провоспалительных и профибротических генов, которая ведет к прогрессирующему воспалительному и фибротическому повреждению сердца, почек, сосудов и некоторых других органов. Избыточная активность этих рецепторов в почках не только ускоряет прогрессирование ХБП, способствуя процессам воспаления и фиброза различных структур почечной ткани, но и вызывает гиперэкспрессию белков ENaC в дистальных сегментах нефрона, которая ведет к увеличению реабсорбции натрия и постепенному формированию объем-зависимой солечувствительной АГ [19].

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики финеренона

Финеренон является представителем нового класса высокоселективных нестероидных антагонистов МК-рецепторов 3-го поколения. В основе его химической структуры лежит структура пиперидина. Финеренон имеет более крупную молекулу, чем спиронолактон и эплеренон, которые являются производными прогестерона, что обеспечивает ему «объемное», а не менее эффективное «плоское» взаимодействие с МК-рецепторами. Благодаря таким свойствам новый препарат не только эффективно ингибирует образование комплекса альдостерон-МК-рецептор, но и прямо препятствует экспрессии и транскрипции основных, провоспалительных и других патологических генов, вызванных избыточным действием альдостерона [20]. Финеренон

не взаимодействует с андрогенными, прогестинными и другими рецепторами стероидных гормонов и благодаря этому обладает существенно большей селективностью по сравнению с традиционными антагонистами МК-рецепторов [21].

После перорального приема финеренон быстро и полностью всасывается, подвергаясь метаболизму в стенке кишечника и печени с участием цитохрома P450(CYP)3A4 с образованием неактивных метаболитов. Биодоступность финеренона не превышает 43,5 %. Низкая липофильность и более высокая полярность по сравнению со спиронолактоном и эплереноном препятствуют его проникновению через гематоэнцефалический барьер, что приводит к более равномерному распределению в тканях сердца и почек. Период полувыведения составляет 2–3 часа в диапазоне доз до 20 мг (табл.). У пациентов с умеренной или тяжелой ХБП, умеренной печеночной недостаточностью концентрация финеренона в плазме крови возрастает в пределах 40 % от исходного уровня. Однако при этом не требуется существенной коррекции дозы, поскольку начальная доза назначается с учетом величины расчетной

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и затем титруется в соответствии с уровнем калия в сыворотке крови и величиной снижения СКФ [22]. Важно отметить, что финеренон, в отличие от спиронолактона и эплеренона, имеет короткий период полувыведения, что может быть одной из причин его слабого влияния на уровень калия в сыворотке крови [23].

Клинические исследования финеренона у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа

К настоящему времени закончены два крупномасштабных исследования FIGARO-DKD и FIDELIO-DKD 3-й фазы клинических испытаний финеренона, в которых изучались эффективность и безопасность применения этого препарата у пациентов с ХБП и СД 2-го типа, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений, несмотря на использование современных стандартов лекарственной терапии [26].

В исследовании FIGARO-DKD, длившемся 3,4 года, участвовало 7337 больных СД 2-го типа

Таблица

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ СТЕРОИДНЫХ И НЕСТЕРОИДНЫХ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
(АДАПТИРОВАНО ИЗ [24, 25])**

Показатель	Спиронолактон	Эплеренон	Финеренон
Поколение	1-е поколение	2-е поколение	3-е поколение
Антагонизм с МК-рецепторами	Сильный и неселективный	Сильный и более селективный, чем у спиронолактона	Более сильный и селективный, чем у спиронолактона
Биодоступность	60–90 %	69 %	43,5 %
Распределение в тканях	Почки > сердце в 6 раз	Почки > сердце в 3 раза	Равномерно между сердцем и почками
Метаболизм	Пролекарство с активными метаболитами	Не содержит активных метаболитов	Не содержит активных метаболитов
Период полувыведения	до 16,5 ч (включая метаболиты)	4–6 ч	2–3 ч
САД	Умеренное снижение	Умеренное снижение	Умеренное снижение
Защита от воспалительного и фибротического повреждения сердца и почек	Эффективная	Эффективная	Эффективная
Риск гиперкалиемии	Высокий	Высокий	Умеренный
Риск гинекомастии и нарушений менструального цикла	Высокий	Умеренный	Нет

Примечание: МК-рецепторы — минералкортикоидные рецепторы; САД — систолическое артериальное давление.

с ХБП разной степени тяжести, которым к стандартному лечению, включавшему ингибиторы РАС, добавляли финеренон в зависимости от величины СКФ в дозе 10–20 мг/сут или плацебо. Первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и формирование сердечной недостаточности. В результате было показано, что финеренон у пациентов с 1–2-й стадией ХБП и выраженной альбуминурией и больных с 2–4-й стадией ХБП и умеренной альбуминурией снижает риск первичной конечной точки на 13 % (отношение рисков (ОР) = 0,87; 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,76–0,99; $p = 0,003$) по сравнению с плацебо. Общая частота нежелательных побочных явлений существенно не различалась между группами. Частота отмены режима исследования, связанного с гиперкалиемией, была выше при применении финеренона (1,2 %), чем при назначении плацебо (0,4 %) [27].

В исследование FIDELIO-DKD, продолжавшееся 2,6 года, было включено 5737 пациентов с ХБП разной степени тяжести и СД 2-го типа, которые получали финеренон в аналогичных дозах. В качестве основного использовался суммарный показатель, включавший формирование ХБП, снижение СКФ $\geq 40\%$ от исходного уровня в течение по крайней мере 4 недель и смерть от почечных причин. В итоге было установлено, что по сравнению с плацебо прием финеренона снижает риск достижения почечной конечной точки на 18 % (ОР = 0,82; 95 % ДИ: 0,73–0,93; $p = 0,0001$). Частота нежелательных побочных эффектов также была примерно одинакова в группе финеренона и группе сравнения. Частота отмены режима исследования из-за гиперкалиемии составляла 2,3 % и 0,9 % соответственно [28].

Недавно в исследовании FIDELITY проведен объединенный метаанализ сердечно-сосудистых и почечных исходов за 3-летний период наблюдения у 13026 пациентов, участвовавших в исследованиях FIGARO-DKD и FIDELIO-DKD. Полученные результаты подтвердили, что финеренон в популяции больных ХБП с СД 2-го типа значительно снижает риск первичного сердечно-сосудистого исхода (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечная недостаточность) на 14 % (ОР = 0,86; 95 % ДИ: 0,78–0,95; $p = 0,0018$) по сравнению с плацебо. Риск сердечно-сосудистой смертности уменьшается при этом на 12 % (ОР = 0,88; 95 % ДИ: 0,76–1,02; $p = 0,092$), а риск госпитализации, связанной с сердечной недостаточностью, — на 22 % (ОР = 0,78; 95 % ДИ: 0,66–0,92; $p = 0,0030$). Добавление финеренона в схему лечения к ингибиторам РАС оказы-

вает также благоприятное влияние и на различные почечные исходы. Риск суммарной конечной точки (развитие ХБП, снижение СКФ $\geq 57\%$ от исходного уровня в течение по крайней мере 4 недель и смерть от почечных причин) значительно снижается у таких пациентов по сравнению с плацебо на 23 % (ОР = 0,77; 95 % ДИ: 0,67–0,88; $p = 0,0002$). При этом риск первичного выявления ХБП уменьшается на 16 % (ОР = 0,84; 95 % ДИ: 0,71–0,92; $p = 0,039$), а риск перехода сформировавшейся ранее ХБП в конечную стадию заболевания — на 20 % (ОР = 0,80; 95 % ДИ: 0,71–0,99; $p = 0,040$). Побочные эффекты, связанные с гиперкалиемией, чаще встречались при применении финеренона (14 %), чем при назначении плацебо (6,9 %), но лишь незначительная часть из них приводила к госпитализации (0,9 %) или окончательному прекращению лечения (1,7 %). Частота выявления гинекомастии составила 0,1 % в группе финеренона и 0,2 % в группе плацебо [29].

Результаты этих исследований показали, что включение финеренона в лекарственную терапию больных ХБП и СД 2-го типа, длительно получающих ингибиторы РАС, оказывает выраженный дополнительный кардио- и нефропротективный эффект. На основании этих данных Европейский совет по наилучшей почечной практике (ERBP) и Европейская почечная ассоциация (ERA) рекомендовали финеренон для снижения риска прогрессирования ХБП, сердечно-сосудистой смертности и других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов всем пациентам с ХБП и СД 2-го типа с отношением альбумин/креатинин мочи > 30 мг/г, СКФ > 25 мл/мин/1,73 м² и уровнем калия в сыворотке крови $\leq 4,8$ ммоль/л [30].

Финеренон у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа

АГ, возникающая у пациентов с ХБП, часто осложняется резистентной АГ, распространенность которой в этой популяции больных достигает 31 % [4]. С учетом результатов, полученных в исследованиях PATHWAY-2 и ReHOT, для контроля АД у пациентов с резистентной АГ рекомендуется использовать антагонист МК-рецепторов спиронолактон или заменяющий его эплеренон [1, 12, 13]. Однако применение этих препаратов при выраженной ХБП, особенно у лиц, получающих терапию ингибиторами РАС, ограничено из-за высокой частоты их отмены, связанной, прежде всего, с осложнениями, вызванными гиперкалиемией [31]. В связи с этим для лечения резистентной АГ спиронолактон рекомендуется назначать только пациентам с СКФ ≥ 45

мл/мин/1,73 м² и концентрацией калия в сыворотке крови $\leq 4,5$ ммоль/л [1, 32].

В последнее время появились данные о том, что финеренон не только обладает клинически выраженным антигипертензивным действием, но и может быть альтернативой спиронолактону в лечении больных с резистентной АГ.

Наиболее точные сведения об антигипертензивном эффекте финеренона получены в ретроспективном анализе результатов исследования ARTS-DN, посвященном определению эффективной и безопасной пероральной дозы препарата у пациентов с диабетической нефропатией. В этот анализ были включены 823 гипертензивных больных с ХБП и СД 2-го типа с отношением альбумин/креатинин мочи ≥ 30 мг/г и СКФ 30–90 мл/мин/1,73 м², у которых оценивалось влияние различных доз финеренона на величину среднего 24-часового амбулаторного АД через 60 и 90 дней лечения. В итоге установлено, что длительный прием финеренона в дозах 10–20 мг/сут вызывает стойкое и клинически значимое снижение среднего 24-часового систолического АД (САД). Спустя 90 дней скорректированные с учетом плацебо изменения САД составили для 10 мг/сут: $-8,3$ мм рт. ст. (95 % ДИ: $-0,1$ до $-16,6$), для 15 мг/сут: $-11,2$ мм рт. ст. (95 % ДИ: $-3,6$ до $-18,8$) и для 20 мг/сут: $-9,9$ мм рт. ст. (95 % ДИ: $-2,0$ до $-17,7$). Стойкое снижение САД наблюдалось на протяжении 24 часов и сохранялось в дневное и ночное время [33]. Результаты этого анализа подтвердили практическую возможность применения финеренона для длительного контроля АД в общей популяции гипертензивных пациентов с ХБП и СД 2-го типа.

В сравнительном исследовании FIDELITY-TRN проведен ретроспективный анализ различий между финереноном (10–20 мг/сут) и спиронолактоном (25–50 мг/сут) в степени снижения офисного САД и частоте развития гиперкалиемии у лиц с резистентной АГ, выявленных ранее в исследованиях FIDELITY и AMBER. В нем участвовали 624 пациента, отобранные из исследования FIDELITY в соответствии с критериями исследования AMBER, посвященного выяснению влияния патиомера (вещества, связывающего калий) на возможность более длительного применения спиронолактона у 295 больных с резистентной АГ и диабетической нефропатией [34]. Средние исходные значения САД в группах сравнения составляли 143–146 мм рт. ст., исходный уровень СКФ — 35–37 мл/мин/1,73 м². К концу 4-го месяца наблюдения снижение САД по сравнению с исходным уровнем составило для финеренона $-7,1$ мм рт. ст., для плацебо $-1,3$ мм рт. ст. (разница между группами $-5,74$; 95 % ДИ: $-3,49$

до $-7,99$; $p < 0,0001$). Аналогичные результаты были $-11,7$ мм рт. ст. для спиронолактона + патиомер и $-10,8$ мм рт. ст. для спиронолактона + плацебо (разница между группами $-1,0$; 95 % ДИ: $-2,4$ до $-4,1$; $p = 0,58$). Гиперкалиемия была выявлена у 12 % пациентов в группе финеренона и 3 % лиц в группе плацебо по сравнению с 35 % для спиронолактона + патиомер и 64 % для спиронолактона + плацебо. Прекращение лечения из-за гиперкалиемии составило 0,3 % для группы финеренона и 0 % для группы плацебо по сравнению с 7 % для спиронолактона + патиомер и 23 % для спиронолактона + плацебо [35].

Результаты этого исследования позволяют предположить, что финеренон при назначении в течение 4 месяцев больным резистентной АГ с выраженной диабетической нефропатией уступает спиронолактону по степени снижения офисного САД, но значительно превосходит его по безопасности применения в отношении риска развития гиперкалиемии и ее осложнений. Дальнейшие исследования позволят оценить, сохраняет ли финеренон свою эффективность и безопасность в течение более длительного периода антигипертензивной терапии не только в этой, но и в других популяциях пациентов с резистентной АГ.

Ингибитор альдостеронсинтазы баксдростат

Баксдростат — высокоселективный ингибитор альдостеронсинтазы (CYP11B2) 2-го поколения, который избирательно тормозит синтез альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников и снижает его содержание в крови. Новый препарат, в отличие от своих предшественников, не угнетает активность стероидной 11 β -гидроксилазы (CYP11B1) и не вызывает характерные для надпочечниковой недостаточности побочные эффекты, связанные с нарушением синтеза глюкокортикоидного гормона кортизола. Предполагается, что баксдростат может ослаблять также негеномные побочные эффекты, которые возникают в ответ на избыточную стимуляцию альдостероном неэпителиальных МК-рецепторов эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, нечувствительных к обычным стероидным антагонистам МК-рецепторов [36].

Первоначальные плацебо-контролируемые клинические испытания показали, что баксдростат обладает благоприятным фармакокинетическим профилем. Однократное назначение его 54 здоровым лицам в дозе $\geq 1,5$ мг/сут вызывает зависимое от дозы снижение уровня альдостерона в плазме крови, которое сохраняется в течение 10 дней наблюдения и не сопровождается каким-либо значимым снижением концентрации кортизола. Препарат от-

носителем медленно метаболизируется в организме с образованием активных метаболитов. Средний период полувыведения составляет 29 часов, что обеспечивает его эффективность при однократном приеме. Побочные эффекты единичные и включают головную боль, назофарингит и диарею [37].

В исследовании BrigNTM 2-й фазы клинических испытаний оценены эффективность и безопасность баксдростата у 248 пациентов с резистентной АГ, которые были рандомизированы в группы, принимавшие препарат в дозе 0,5, 1 и 2 мг/сут или плацебо в течение 12 недель. Более чем у 40% участников был диагностирован СД 2-го типа, 90% получали ингибиторы РАС, средний исходный уровень СКФ в группах сравнения составлял 81–85 мл/мин/1,73 м². К концу наблюдения офисное САД снизилось на –12,1, –17,5 и –20,3 мм рт. ст. при приеме соответственно 0,5, 1 и 2 мг/сут баксдростата по сравнению с –9,4 мм рт. ст. в группе плацебо. С поправкой на плацебо величина снижения САД составила –8,1 мм рт. ст. (95% ДИ: –2,8 до –13,5; $p = 0,003$) при назначении баксдростата в дозе 1 мг/сут и –11,0 мм рт. ст. (95% ДИ: –5,5 до –16,4; $p < 0,0001$) при приеме 2 мг/сут. Примерно у 46% пациентов, получавших препарат в дозе 2 мг/сут, был достигнут целевой уровень САД менее 130/80 мм рт. ст. Антигипертензивная реакция сопровождалась зависимым от дозы снижением уровня альдостерона и увеличением активности ренина плазмы без каких-либо существенных изменений в крови содержания кортизола. В ходе наблюдения не было отмечено никаких серьезных побочных эффектов, включая недостаточность коры надпочечников. В целом было зарегистрировано 6 случаев гиперкалиемии, из-за которой ни один из участников не вышел из режима исследования [38].

Исследование BrigNTM продемонстрировало высокую эффективность и безопасность применения баксдростата в течение 12 недель у пациентов с резистентной АГ и сохраненной функцией почек. С учетом этого исследование было досрочно прекращено в ходе предварительного анализа результатов.

Недавно запланировано более масштабное исследование ВахNTM 3-й фазы клинических испытаний, в котором будут оценены эффективность, безопасность и переносимость баксдростата по сравнению с плацебо при его длительном назначении пациентам с неконтролируемой АГ, включая лиц с резистентной АГ. В исследование будут включены примерно 720 пациентов с СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м², у которых, несмотря на стабильный прием двух антигипертензивных препаратов, включая диуретик (неконтролируемая АГ), или трех

и более препаратов, включая диуретик (резистентная АГ), сохраняется повышенное АД. Основная конечная точка — изменение офисного и 24-часового амбулаторного САД по сравнению с плацебо спустя 24 недели после назначения баксдростата в дозах 1 и 2 мг/сут. Период оценки профиля безопасности и переносимости препарата в исследованных группах больных составит не менее 54 недель [39].

Результаты исследования ВахNTM позволят оценить перспективы использования баксдростата как возможной альтернативы спиронолактону для лечения пациентов с резистентной АГ и относительно сохраненной функцией почек (СКФ > 45 мл/мин/1,73 м²). Для выяснения эффективности и безопасности этого препарата у больных резистентной АГ с более тяжелыми С3б–С4 стадиями ХБП необходимы дополнительные клинические исследования.

Заключение

Финеренон является новым селективным нестероидным антагонистом МК-рецепторов, который имеет по сравнению со спиронолактоном улучшенный профиль безопасности, включающий более низкий риск развития гиперкалиемии и отсутствие побочных эффектов, связанных с блокадой стероидных рецепторов мужских и женских половых гормонов.

Результаты сравнительного исследования FIDELITY-TRN свидетельствуют о том, что финеренон при назначении в течение 4 месяцев лицам с резистентной АГ и выраженной диабетической нефропатией уступает спиронолактону по антигипертензивному эффекту, но значительно превосходит его по безопасности применения, связанного с риском развития гиперкалиемии и ее осложнений. Дальнейшие клинические исследования позволят выяснить, сохраняет ли этот препарат свою эффективность и безопасность в течение более длительного периода лечения не только в этой категории пациентов, но и в других популяциях больных с резистентной АГ.

Первоначальные данные, полученные в исследовании BrigNTM при изучении эффективности и безопасности баксдростата у лиц с резистентной АГ и сохраненной функцией почек, показывают, что новый высокоселективный ингибитор альдостеронсинтазы вызывает клинически значимый антигипертензивный эффект, который сохраняется в течение 12 недель наблюдения. Препарат не вызывает серьезных побочных эффектов, включая недостаточность коры надпочечников и выраженную гиперкалиемию. Результаты запланированного масштабного исследования ВахNTM позволят оценить

антигипертензивную активность и безопасность длительного применения баксдростата у пациентов с резистентной АГ и начальными С2–С3а стадиями ХБП. Для оценки эффективности и профиля безопасности этого препарата у больных резистентной АГ с более тяжелыми стадиями ХБП необходимы дополнительные клинические исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewits A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA et al. Characteristics of resistant hypertension in large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1099–1107. doi:10.1016/j.mayocp.2013.06.017
- An J, Sim JJ, Calhoun DA, Liu R, Wei R, Zhou H et al. Apparent treatment-resistant hypertension: characteristics and prevalence in real-world environment of an integrated health system. *J Hypertens.* 2020;38(8):1603–1611. doi:10.1097/HYH.0000000000002419
- An J, Tamura MK, Odden MC, Ni L, Thomas IC, Monthez-Rath ME et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in chronic kidney disease in two large US Health Care Systems. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(10):1457–1466. doi:10.2215/CJN.04110422
- Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MP, Pimenta E, Aban I, Oparil S et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1159–1164. doi:10.1001/archinte.168.11.159
- Gray Z, Tu W, Chertow GM, Bhalla V. Aldosterone sensitivity: an opportunity to explore the pathogenesis of hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021;320(3):F325–F335. doi:10.1152/ajprenal.00415.2020
- Pavlov TC, Staruschenko A. Involvement of ENaC in the development of salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(2):F135–F140. doi:10.1152/ajprenal.00427.2016
- Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Сердюк С. В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология.* 2019;59(12):64–71. doi:10.18087/cardio.2019.n547 [Kuzmin OB, Buchneva NV, Zhezha VV, Serdyuk SV. Uncontrolled arterial hypertension: kidney, neurohormonal imbalance, and approaches to antihypertensive drug therapy. *Kardiologiya = Cardiology.* 2019;59(12):64–71. doi:10.18087/cardio.2019.n547. In Russian].
- Bovee DM, Cuevas CA, Zietse R, Danser AJ, Colafella AM, Hoorn EJ. Salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: distal tubular mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;319(5): F729–F745. doi:10.1152/ajprenal.00407.2020
- Williams B, McDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059–2068. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3
- Krieger EM, Drager EF, Giorgi DM, Pereira AC, Barreto-Filho JA, Nogueira AR et al. Shironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension.* 2018;71(4):681–690. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662
- Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020; 75(6):1334–1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
- Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaïetash P, Bakris GL, Flack JM et al. Dual endothelin antagonist apocitinant for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomized, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10367):1927–1937. doi:10.1016/S01140-6736(22)-02034-7
- Ferreira JP, Fitchett D, Ofstad AP, Kraus BJ, Wanner C, Zwiener I et al. Empagliflozin for patients with presumed resistant arterial hypertension: a post-hoc analysis of the EMPA-REG-OUTCOME trial. *Am J Hypertens.* 2020;33(12):1092–1101. doi:10.1093/ajh/hpaa073
- Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, Black HR, Desbarnes S, Dittich HC et al. Efficacy and safety of firibastat. A first-in class brain aminopeptidase A inhibitor for treating hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins. *Circulation.* 2019;140(2):138–146. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040070
- Кузьмин О. Б., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В., Белянин В. В., Тулина Л. М. Резистентная артериальная гипертензия: поиск новых подходов к антигипертензивной медикаментозной терапии. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(3):309–317. doi:10.18705/1607-419X-2021-3-309-317 [Kuzmin OB, Landar LN, Serdyuk SB, Belaynin VV, Tulina LN. Resistant arterial hypertension: the search of new approaches to antihypertensive drug therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2021;27(3):309–317. doi:10.18705/1607-419X-2021-3-309-317. In Russian].
- Kawarazaki W, Fujita T. Aberrant Rac1-mineralocorticoid receptor pathways in salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(2):929–936. doi:10.1111/1440-1681.12177
- Bovee DM, Cuevas CA, Zietse R, Dancer AH, Colafella KM, Hoorn EJ. Salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: distal tubular mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 319(5):F729–F745. doi:10.1152/ajprenal.00407.2020
- Amazit L, Le Billan F, Kolkhof P, Lamribet K, Veingcha-reun S, Fay MR et al. Finerenone impedes aldosterone-dependent nuclear import of the mineralocorticoid receptor and prevents genomic recruitment of steroid receptor coactivator-1. *J Biol Chem.* 2015;290(36):21876–21889. doi:10.1074/jbcM115-657957
- Barfacker R, Kuhl A, Hilisch A, Grosser R, Figueroa-Perez S, Neckroth H et al. Discovery of BAY94–8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for treatment of cardiorenal diseases. *Chem Med Chem.* 2012;7(8):1385–1403. doi:10.1002/cmdc.201200081

22. Heinig R, Essing T. The pharmacokinetics of the nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(12):1673–1693. doi:10.1007/s40262-023-01312-9
23. Agarwal R, Anker CD, Bakris G, Filippatos G, Pitt B, Rossing P et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(6):1014–1023. doi:10.1093/ndt/gfaa294
24. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Buersachs J, Haller H, Wada T et al. Steroidal and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021;42(2):152–161. doi:10.1093/eurheartj/ehaa736
25. Tezuka Y, Ito S. The time to reconsider mineralocorticoid blocking strategy: arrival of nonsteroidal mineralocorticoid receptor blockers. *Curr Hypertens Res.* 2022;24(7):215–224. doi:10.1007/s11906-022-01177-6
26. Marx N, Muller-Wieland D, Verket M, Schutt K. Management of cardiovascular diseases in patients with diabetes: ESC guidelines 2023. *Herz.* 2024;49(1):15–18. doi:10.1007/s00059-023-05218-x. Epub 2023 Oct 25
27. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker CD, Bakris G, Rossing P et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2250–2263. doi:10.1056/NEJMoa2110956
28. Bakris G, Agarwal R, Anker CD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219–2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845
29. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker CD, Rossing P, Joseph A et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474–684. doi:10.1093/eurheartj/ehab777
30. Sarafidis P, Iatridi F, Ferro C, Alexandrou ME, Fernandes B, Kanbay M et al. Mineralocorticoid receptor antagonists use in chronic kidney disease with type 2 diabetes: a clinical practice document by the European Best Practice (ERBP) board of the European Renal Association (ERA). *Clin Kidney J.* 2023;16(11):1885–1907. doi:10.1093/ckj/sfad139
31. Beldhuis IE, Myhre PL, Claggett B, Damman K, Fang JC, Lewis EF et al. Efficacy and safety of spironolactone in patients with HFpEF and chronic kidney disease. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):25–32. doi:10.1016/j.jchf.2018.10.017
32. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
33. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Haller H, Schmieder E, Anker SD et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2023;41(2):295–302. doi:10.1097/00000000000003330
34. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S et al. Patiomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1540–1550. doi:10.1016/S0140-6736(19)32135-X
35. Agarwal R, Pitt B, Palmer B, Kovesdy CP, Burgess E, Filippatos G et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney.* 2022;16(2):293–302. doi:10.1093/ckj/sfac234
36. Bogman K, Schwab D, Delporte ML, Palermo G, Amrein K, Mohr S et al. Preclinical and early clinical profile of highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2). *Hypertension.* 2017;69(1):189–196. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07716
37. Freeman MW, Bond M, Murphy B, Hui J, Isaacsohn J. Result from phase 1, randomized, double-blind, multiple ascending dose study characterizing the pharmacokinetics and demonstrating the safety and selectivity of aldosterone synthase inhibitor baxdrostat in healthy volunteers. *Hypertens Res.* 2023;46(1):108–118. doi:10.1038/s41440-022-01070-4
38. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388(5):395–405. doi:10.1056/NEJMoa2213169
39. AstraZeneca. A study to investigate the efficacy and safety of baxdrostat in participants with uncontrolled hypertension on two or more medications including participants with resistant hypertension (BaxHTN). *ClinicalTrials.gov.* NCT06034743

Информация об авторах

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3730-3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Белянин Виталий Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1981-179X, e-mail: Vitbelya@yandex.ru;

Бучнева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4431-9641, e-mail: buzap01@yandex.ru;

Жежа Владислав Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1321-2101, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Ландарь Лариса Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5021-5964, e-mail: landar@mail.ru;

Столбова Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7536-0209, e-mail: stolbovam@yandex.ru.

Author information

Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0003-3730-3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Vitaliy V. Belyanin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0002-1981-179X, e-mail: Vitbelya@yandex.ru;

Nataliya N. Buchneva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0002-4431-9641, e-mail: buzap01@yandex.ru;

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0003-1321-2101, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Larisa N. Landar, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0001-5021-5964, e-mail: landar@mail.ru;

Marina B. Stolbova, MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0002-7536-0209, e-mail: stolbovam@yandex.ru.