

## 非奈利酮治疗慢性心力衰竭的研究进展

郭曦滢<sup>1</sup> 孙煌<sup>1</sup> 樊朝美<sup>2</sup> 张健<sup>2</sup>

(1. 昆明医科大学第一附属医院心内科, 云南 昆明 653000; 2. 中国医学科学院 北京阜外医院, 北京 100037)

**【摘要】** 盐皮质激素受体阻滞剂是治疗慢性心力衰竭的基石药物,但甾体类盐皮质激素受体阻滞剂如螺内酯、依普利酮等却因可能引起高钾血症、肾功能下降等不良反应在临床上的使用受到了限制。新型的非甾体类盐皮质激素受体阻滞剂非奈利酮具有较高的耐受性和选择性,在保证治疗有效性的同时,具有更好的安全性。现对非奈利酮治疗慢性心力衰竭的研究进展做一综述。

**【关键词】** 非甾体类盐皮质激素受体阻滞剂;非奈利酮;慢性心力衰竭

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.006

## Finerenone in Treatment of Chronic Heart Failure

GUO Xiyang<sup>1</sup>, SUN Huang<sup>1</sup>, FAN Chaomei<sup>2</sup>, ZHANG Jian<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 653000, Yunnan, China; 2. Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Fuwai Hospital, Beijing 100037, China)

**【Abstract】** Mineralocorticoid receptor antagonists are very important for the treatment of chronic heart failure, however, because of serious side effects such as hyperkalemia and decreased renal function, steroidal mineralocorticoid receptor antagonists like spironolactone and eplerenone may be limited. The new non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist Finerenone possesses high tolerance and selectivity, which could ensure the effectiveness of treatment with excellent safety. This article reviews the progress of Finerenone in the treatment of chronic heart failure.

**【Key words】** Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist; Finerenone; Chronic heart failure

心力衰竭是多种心血管疾病发展的终末阶段,是成年人住院和死亡的主要病因之一,极大影响了患者的生活质量。目前,美国心力衰竭患者已超过 500 万人,并且每年新增病例 65 万人,预计至 2030 年可能上升到 1 000 万人;年龄>60 岁的老年人心力衰竭的患病率达到 20%<sup>[1]</sup>。心力衰竭发病率高,年存活率与恶性肿瘤相仿,患者 5 年内的绝对死亡率接近 50%。在中国,心力衰竭患者超过 400 万人,每年新诊断超过 50 万病例。老龄化与各种危险因素的增加是心力衰竭发病率增长的主要因素,预计中国心力衰竭患者的发病率和患病率将逐年增加,并成为中国主要的公共卫生问题<sup>[2]</sup>。在过去 20 年中,尽管在治疗慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)方面取得了较为显著的医学进展,但 CHF 的死亡率依然很高<sup>[3]</sup>。醛固酮是一种由肾上腺皮质球状带分泌的盐皮质激素,主要通过水、钠离子进行重吸收,排泄钾离子,对调节人体内环境的稳态具有十分重要的作用。此外,醛固酮还能

诱导促炎活性,造成血管、心脏和肾脏等靶器官的进行性纤维化损伤、重构,并最终导致靶器官功能障碍和衰竭<sup>[4]</sup>。因此,对盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)的阻断是改善 CHF 和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的重要药理学策略<sup>[5]</sup>。目前临床上使用的甾体类盐皮质激素受体阻滞剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)如螺内酯、依普利酮等已被证明能够有效降低 CHF 患者的心血管死亡率<sup>[6]</sup>,2016 欧洲心脏病协会发布心力衰竭指南推荐使用甾体类 MRAs 作为治疗 CHF 患者的基石和一线药物(I 类推荐 A 级证据)<sup>[7]</sup>,然而甾体类 MRAs 的安全性常受到质疑,特别是在 CKD 或糖尿病患者中常有较高的高钾血症的发生率,其他副反应如抗雄激素/孕激素等也进一步限制了这类药物在临床上的应用<sup>[8]</sup>。非奈利酮(Finerenone)是一种新型口服的非甾体 MRA,能够阻断因醛固酮升高而导致的 MR 过度激活,具有较高的耐受性和选择性<sup>[9]</sup>。非奈利酮

基金项目:昆明医科大学第一附属医院博士科研基金(2017BS019)

通信作者:樊朝美, E-mail: fred\_fan2004@aliyun.com

具有与甾体类 MRAs 不同的物理化学性质、组织分布和致 MR 失活模式,这些不同分子特性可转化为特定的药效学特性<sup>[10-11]</sup>。首先在动物实验中,非奈利酮比甾体 MRAs 如依普利酮更能有效地减少心脏和肾脏肥大,降低血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平和蛋白尿<sup>[12]</sup>;其次在临床试验中,非奈利酮也被证实可显著降低射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者以及肾功能不全患者的 BNP 水平,降低 CHF 患者的病死率以及住院率,同时可降低高钾血症和肾功能恶化的发生率<sup>[13]</sup>。本文主要总结了已发表的关于非甾体 MRA 非奈利酮治疗 CHF 的临床研究结果,对其有效性和安全性做一综述。

## 1 治疗机制及药理学

醛固酮是一种盐皮质激素,能够调节远端肾单位重吸收  $\text{Na}^+$  并排泄  $\text{K}^+$ ,有维持电解质平衡致水钠潴留的作用;另外醛固酮可促进炎症反应、导致心肌重构和纤维化,与高血压、CHF 和 CKD 的发生进展密切相关;抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统来降低醛固酮水平是治疗上述疾病的重要方法<sup>[4]</sup>。与血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂作用位点不同(分别阻滞血管紧张素转化酶和血管紧张素 II 受体),非奈利酮对 MR 有较强的亲和力,能够通过竞争性地结合 MR 来阻断醛固酮,从而减轻其过度激活引起的一系列病理过程。非奈利酮的体外试验结果证实,与螺内酯和依普利酮相比,非奈利酮对 MR 有更强的选择性,  $\text{IC}_{50}$  (被测量的拮抗剂的半抑制浓度) 为 18 nmol/L (螺内酯  $\text{IC}_{50}$  = 24 nmol/L, 依普利酮  $\text{IC}_{50}$  = 990 nmol/L), 并且显著高于对糖皮质激素受体、雄激素受体及孕激素受体的选择(>500 倍)<sup>[9]</sup>。特异性试验显示非奈利酮对 L 型钙离子通道的作用极小,同时对其他 65 种不同的酶和离子通道无显著影响,所以潜在的药物相互作用有可能较少<sup>[9]</sup>。

## 2 药代动力学

在健康人体内进行的一项关于非奈利酮的药代动力学研究显示:非奈利酮主要在肠壁和肝脏中被 CYP3A4 代谢,绝对生物利用度为 43.5%<sup>[14]</sup>。健康人在口服非奈利酮片剂后,测得其血浆半衰期约为 2 h,明显低于依普利酮的半衰期(健康人 3~5 h, CHF 患者 4~6 h)<sup>[15]</sup>及螺内酯(健康人 >12 h, CHF 患者 >24 h)的半衰期;啮齿动物的定量全身放射自显影显示,非奈利酮均匀分布于心脏(4 409  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ )和肾组织(3 782  $\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ ),而螺内酯和依普利酮在肾脏的药物浓度分别是心脏的 6 倍和 3 倍<sup>[13]</sup>。尽管血浆半衰期相对较短,但非奈利酮的作用时间相对较长<sup>[16]</sup>;一

项在轻中度肝损伤的患者中进行的研究显示,轻度肝功能损害的患者服用非奈利酮后,未观察到其药时曲线下面积或最大血浆浓度有明显变化,所以非奈利酮在轻中度肝损伤患者中是安全的<sup>[17]</sup>。而一项在轻、中、重度肾功能不全的患者中进行的药代动力学研究显示,非奈利酮通过肾脏代谢的作用很小,肾功能的损害对非奈利酮的最大血浆浓度无显著影响<sup>[18]</sup>。非奈利酮、依普利酮和螺内酯主要药物特点和临床应用比较见表 1。

## 3 临床应用

目前国内外关于 CHF 的指南均推荐 MRAs 作为治疗 HFrEF 的一线用药,多个临床试验证实,使用螺内酯或依普利酮能够改善急性心肌梗死后心力衰竭患者的远期预后<sup>[19-20]</sup>,但因为螺内酯或依普利酮导致的高钾血症、肾功能下降或性激素代谢异常,MRAs 在临床的使用不及  $\beta$  受体阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂<sup>[21-22]</sup>。非奈利酮在维持抗心力衰竭有效性的同时,兼有较好的耐受性和安全性,有望用于 CHF 患者,改善其长期预后,减少因心功能恶化的住院及再住院率,提高患者的生活质量。

### 3.1 ARTS 试验

ARTS 试验是一项多中心、随机、双盲、安慰剂和螺内酯平行对照的 II 期临床试验,涵盖全球 10 个国家的 55 个中心,研究对象是合并轻度或中度 CKD 的 HFrEF 患者(左室射血分数  $\leq 40\%$ )。这项临床试验由 A、B 两部分组成<sup>[16]</sup>。A 部份中,65 例合并轻度 CKD 的 HFrEF 患者分别口服 2.5 mg、5 mg 或 10 mg 非奈利酮 1 次/d,并评价其安全性和耐受性。B 部分纳入了 392 例合并中度 CKD 的 HFrEF 患者,非奈利酮剂量为 2.5 mg 1 次/d、5 mg 1 次/d、10 mg 1 次/d 或 5 mg 2 次/d 与安慰剂或螺内酯(25 mg 或 50 mg, 1 次/d)比较。研究结果显示非奈利酮在降低 BNP、N 基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)或尿白蛋白方面与和螺内酯组相比虽然无统计学差异,但各指标的中位数均明显低于螺内酯组,其中 5 mg 1 次/d、10 mg 1 次/d 和 5 mg 2 次/d 下降幅度更大;非奈利酮组和螺内酯组的平均尿白蛋白/肌酐较安慰剂组均降低;非奈利酮剂量组中血钾的升高值均显著小于螺内酯组,且螺内酯组的肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降更为显著( $P$  为 0.000 2~0.013 3)。另外,除非奈利酮 2.5 mg 1 次/d 剂量组以外,其他非奈利酮剂量组中 NYHA III 级患者的 eGFR 降低幅度明显大于 NYHA II 级的患者。

表 1 非奈利酮、依普利酮和螺内酯药物特点和临床应用比较

药物名称	半衰期(h)	作用受体	适应证	常用剂量	不良反应
非奈利酮	2	非甾体类盐皮质激素受体阻滞剂,不作用于雄激素和孕酮受体	充血性心力衰竭; 糖尿病肾病; 高血压;	10 mg 1 次/d 或 15 mg 1 次/d 或 20 mg 1 次/d	肾功能恶化 高钾血症 其他如肌肉磷酸激酶与血糖水平升高、头痛和眩晕等
依普利酮	3~5	甾体类盐皮质激素受体阻滞剂,不作用于雄激素和孕酮受体	充血性心力衰竭; 高血压	25 mg 1 次/d 或 1 次/2 d, 最大剂量 50 mg 1 次/d	高钾血症 蛋白尿、肾功能恶化 高油三脂血症、头晕、疲劳、腹泻、腹痛等
螺内酯	>12	甾体类盐皮质激素受体阻滞剂,同时具有抗雄激素活性	水肿性疾病与其他利尿剂合用; 高血压; 充血性心力衰竭; 原发性醛固酮增多症	治疗充血性心力衰竭 20 mg 1 次/d 或 2 次/d; 治疗水肿性疾病可根据情况可增量至 100 mg 1 次/d; 治疗原发性醛固酮增多症可 400 mg 1 次/d	高钾血症 胃肠道反应,如恶心、呕吐、胃痉挛和腹泻 男性乳房发育、阳痿、性功能低下,女性可致乳房胀痛、声音变粗、毛发增多、月经失调和性机能降低 低钠血症

### 3.2 ARTS-HF 试验

ARTS-HF<sup>[23]</sup>是一个Ⅱb期、随机、双盲、安慰剂及依普利酮平行对照、多中心临床研究;研究共纳入1 286例患者,其中合并有2型糖尿病或CKD、因心功能下降而住院治疗的1 066例患者,被随机分为非奈利酮组和依普利酮组;5个非奈利酮剂量组分别从2.5 mg 1次/d、5 mg 1次/d、7.5 mg 1次/d、10 mg 1次/d和15 mg 1次/d开始口服,并在第30天时逐渐加量到5 mg 1次/d、10 mg 1次/d、15 mg 1次/d、20 mg 1次/d和20 mg 1次/d,主要终点是治疗90 d内NT-proBNP水平较基线下降超过30%,次要终点是全因死亡、心血管相关住院或因心力衰竭恶化需要紧急就医。研究结果表明,所有非奈利酮剂量组的患者NT-proBNP下降达标率与依普利酮组相当(10 mg增量至20 mg组达标比例最高)。除非奈利酮的最低剂量组外,其余非奈利酮组次要终点的发生率在均低于依普利酮组(10 mg增量至20 mg组发生率最低);安全性方面,非奈利酮剂量组与依普利酮组表现出了相似的耐受性,且血钾升高均明显低于依普利酮组。

### 3.3 ARTS-HF 日本试验

在日本人群中开展的非奈利酮临床试验属于ARTS-HF的一部分,同样设计为随机、双盲、安慰剂或依普利酮平行对照、多中心的Ⅱb期临床研究;研究共包括了日本31个中心,共纳入18岁以上心功能恶化需要住院或需静脉使用利尿剂、合并有2型糖尿病或CKD的72例HFrEF患者。5个非奈利酮剂量组的起始剂量和目标剂量与ARTS-HF一致;依普利酮组起始为25 mg 1次/2 d,目标剂量为25 mg 1次/d~50 mg

1次/d,试验观察期为90 d,主要终点与次要终点与ARTS-HF试验相同。试验结果表明依普利酮组有23.1%的患者,各非奈利酮剂量组(2.5~5 mg、5~10 mg、7.5~15 mg、10~20 mg和15~20 mg)中依次分别有15.4%、23.1%、45.5%、27.3%和45.5%的患者在90 d内NT-proBNP水平较基线下降超过30%,虽未达到统计学差异,但15 mg增量至20 mg非奈利酮组NT-proBNP的达标水平最好;两组患者在血钾升高方面无明显统计学差异,但从数值上观察,非奈利酮组血钾水平低于依普利酮组。

近期发表的一项meta分析总结了非奈利酮用于治疗CHF的3个临床试验,明确了非奈利酮在目前CHF临床试验中所取得的结果<sup>[24]</sup>。Pei等<sup>[24]</sup>发表的meta分析纳入了3个临床试验共1 520例CHF患者,结果显示,在抗心室重塑方面(以NT-proBNP下降30%为指标),非奈利酮和目前使用的甾体类MRA效果相当( $P<0.05$ ),且非奈利酮的效力呈现出剂量相关性,研究发现非奈利酮10 mg 1次/d在降低NT-proBNP上明显优于MRAs( $RR$  1.18, 95%  $CI$  0.88~1.57,  $P>0.05$ )。同时,10 mg 1次/d的非奈利酮剂量组的不良事件发生率明显低于25 mg 1次/d增量至50 mg 1次/d的MRAs组( $RR$  0.81, 95%  $CI$  0.66~0.99,  $P=0.05$ )。安全性方面,非奈利酮10 mg 1次/d组的血钾水平也显著低于25 mg 1次/d增量至50 mg 1次/d的MRAs组( $MD=-0.14$ , 95%  $CI$  -0.30~0.02,  $P=0.09$ ),且非奈利酮组的eGFR降低幅度较小( $MD=2.07$ , 95%  $CI$  0.04~4.17,  $P=0.05$ )。文章得出结论,非奈利酮能够呈剂量依赖性地降低NT-proBNP水平和尿蛋白/肌酐比,其中10 mg 1次/d的非奈利酮能够明

显改善 CHF 患者的心室重塑,对合并 CKD 的患者来说有更高的安全性和更高的耐受性。3 个临床试验的主要结果见表 2。

表 2 非奈利酮临床试验汇总

试验名称	研究类型	试验人群	非奈利酮药物剂量	样本量(例)	主要结果
ARTS 试验	多中心、随机、双盲、安慰剂或螺内酯平行对照	合并轻度或中度 CKD 的 HFrEF 患者	A 部份:2.5 mg 1 次/d、5 mg 1 次/d 或 10 mg 1 次/d B 部分:2.5 mg 1 次/d、5 mg 1 次/d、10 mg 1 次/d 或 5 mg 2 次/d	65(A 部分) 392(B 部分)	(1)非奈利酮降低 BNP、NT-proBNP 效果和螺内酯相当 (2)非奈利酮各剂量组血钾的升高值均低于螺内酯组
ARTS-HF 试验	多中心、随机、双盲、安慰剂或依普利酮平行对照	合并 2 型糖尿病或 CKD 的 HFrEF 患者	(1) 2.5 mg 1 次/d 增量至 5 mg 1 次/d 组 (2) 2.5 mg 1 次/d 增量至 10 mg 1 次/d 组 (3) 7.5 mg 1 次/d 增量至 15 mg 1 次/d 组 (4) 10 mg 1 次/d 增量至 20 mg 1 次/d 组 (5) 15 mg 1 次/d 增量至 20 mg 1 次/d 组	1 286	(1)非奈利酮组降低 NT-proBNP 效果与依普利酮组相当 (2)非奈利酮 10 mg 1 次/d 增量至 20 mg 1 次/d 组效果最佳 (3)非奈利酮各剂量组血钾的升高低于依普利酮组
ARTS-HF 日本试验	多中心、随机、双盲、安慰剂或依普利酮平行对照	合并 2 型糖尿病或 CKD 的 HFrEF 患者	与 ARTS-HF 试验剂量相同	72	(1)非奈利酮组降低 NT-proBNP 效果与依普利酮组相当 (2)非奈利酮 15 mg 1 次/d 增量至 20 mg 1 次/d 组最佳 (3)非奈利酮组的血钾升高水平较低

#### 4 安全性与耐受性

甾体类 MRAs 在 CKD 或糖尿病肾病患者中易引起肾脏排钾障碍,导致高钾血症的发生,相比之下非甾体 MRA 在此方面有明显改善。在 I 期临床试验中,非奈利酮有较好的耐受性和安全性<sup>[25]</sup>。ARTS 研究表明,与螺内酯相比,合并轻度 CKD 的 CHF 患者在接受非奈利酮治疗后,高钾血症发生率显著降低(5.3% vs 12.7%,  $P = 0.048$ )<sup>[26]</sup>。综合 ARTS、EPHESUS 和 EMPHASIS 试验,非奈利酮、螺内酯和依普利酮高钾血症的发生率分别是 5.3%、12.7% 和 11.8%<sup>[27-28]</sup>。非奈利酮高钾血症的发生率较低,另外,在 ARTS-DN 试验中,非奈利酮治疗组高钾血症发生率为 1.5%,安全性可能更好<sup>[29]</sup>。另一个甾体类 MRAs 的不良反应是肾功能的恶化,目前研究虽仍未对非奈利酮和甾体类 MRAs 的肾小球滤过率下降程度进行直接比较,但综合 ARTS、ARTS-HF 和 EMPHASIS 试验观察到的数据,与依普利酮组相比,非奈利酮组患者肾功能恶化的发生率较低<sup>[13]</sup>。此外,非奈利酮还有一些常见不良反应(发生率 $\geq 5\%$ ),如肌肉磷酸激酶与血糖水平升高、头痛和眩晕等,但程度较轻<sup>[16]</sup>。

#### 5 总结

MRAs 是治疗所有症状性 HFrEF 患者的基石,适用于 NYHA 心功能分级 II ~ IV、已经接受了血管紧张素转化酶抑制剂和  $\beta$  受体阻滞剂的患者。非奈利酮

在治疗 CHF 的 II 期临床试验中表现出了较好的阻断醛固酮、改善心肌重构的作用,同时相比于甾体 MRAs 有着较高的安全性和耐受性,明显减少了引起高钾血症、肾功能不全等既往限制了 MRAs 应用的不良反应,不仅能用于合并 CKD、糖尿病肾病等的患者,更有助于提高广大 CHF 患者的依从性,改善其远期预后。目前非奈利酮正在全球范围内开展大样本的 III 期临床试验,期待得出更多非奈利酮有效性、安全性的证据。此外,除非奈利酮外,其他药物如能够对肾素-血管紧张素-醛固酮系统及脑啡肽酶起双重抑制作用的新型制剂,也在目前的临床试验中取得了显著积极的结果<sup>[30-31]</sup>。随着研究的不断深入,期待这些新药在将来能够更好地用于临床实践,显著提高 CHF 患者的生活质量,改善其远期预后。

#### 参考文献

- [1] Yu Y, Gupta A, Wu C, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: the China peace retrospective heart failure study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(17): e012884.
- [2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 128(16): e240-e327.
- [3] Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey(ESC-HF Pilot)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(7): 808-817.

- [4] Jaisser F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology; toward new paradigms in clinical pharmacology [J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(1):49-75.
- [5] Capelli I, Gasperoni L, Ruggeri M, et al. New mineralocorticoid receptor antagonists; update on their use in chronic kidney disease and heart failure [J]. *J Nephrol*, 2020, 33(1):37-48.
- [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.
- [7] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8):891-975.
- [8] Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(5):980-990.
- [9] 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]. *ChemMedChem*, 2012, 7(8):1385-1403.
- [10] Kolkhof P, Nowack C, Eitner F. Nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid receptor [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(5):417-424.
- [11] Amazit L, le Billan F, 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.
- [12] 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.
- [13] Liu LC, Schutte E, Gansevoort RT, et al. Finerenone; third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(8):1123-1135.
- [14] 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.
- [15] Kolkhof P, Borden SA. Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor; prospects for novel therapeutics [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 350(2):310-317.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Heinig R, Kimmeskamp-Kirschbaum N, Halabi A, et al. Pharmacokinetics of the novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone (BAY 94-8862) in individuals with renal impairment [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2016, 5(6):488-501.
- [19] Gueret A, Harouki N, Favre J, et al. Vascular smooth muscle mineralocorticoid receptor contributes to coronary and left ventricular dysfunction after myocardial infarction [J]. *Hypertension*, 2016, 67(4):717-723.
- [20] Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(3):425-431.
- [21] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(1):11-21.
- [22] Samuel JL, Delcayre C. Heart failure; aldosterone antagonists are underused by clinicians [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(3):125-127.
- [23] Pitt B, Anker SD, Bohm M, et al. Rationale and design of MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(2):224-232.
- [24] 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*, 2018, 97(16):e0254.
- [25] Lentini S, Heinig R, Kimmeskamp-Kirschbaum N, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel, selective mineralocorticoid receptor antagonist finerenone—results from first-in-man and relative bioavailability studies [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2016, 30(2):172-184.
- [26] Pitt B, Filippatos G, Gheorghiadu M, et al. Rationale and design of ARTS: a randomized, double-blind study of BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(6):668-675.
- [27] Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, et al. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting; findings from IMPROVE HF [J]. *Circ Heart Fail*, 2008, 1(2):98-106.
- [28] Vardeny O, Claggett B, Anand I, et al. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(4):573-579.
- [29] Ruilope LM, Agarwal R, Chan JC, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of ARTS-DN: a randomized study to assess the safety and efficacy of finerenone in patients with type 2 diabetes mellitus and a clinical diagnosis of diabetic nephropathy [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 40(6):572-581.
- [30] 谭漪扬, 周建中. 慢性心力衰竭治疗新进展—LCZ696 [J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(1):42-45.
- [31] 朱永翔, 李烽, 张耀庭, 等. 沙库巴曲缬沙坦在射血分数降低性心力衰竭患者治疗中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9):1249-1252.

收稿日期:2019-08-02