

中图分类号:R95;R983 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2025)15-0001-14
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.15.001



非奈利酮临床应用与药学监护中国专家共识*

《非奈利酮临床应用与药学监护中国专家共识》专家组[△]

摘要:目的 促进临床更加规范地使用新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂非奈利酮。方法 临床药学、肾内科、内分泌科等多学科领域32位专家,基于循证证据与临床实践,采用德尔菲法,经2轮专家意见调查和3轮讨论及无记名投票,开放收集专家意见,超过80%的专家达成统一意见定义为达成共识,最终形成《非奈利酮临床应用与药学监护中国专家共识》。结果 该共识从临床应用与药学监护角度,对非奈利酮的适用人群、药学监护要点、药物相互作用形成了14项推荐意见。结论 基于现有循证医学证据和临床经验,该共识形成了非奈利酮临床用药指征、用药时机、用法用量、相互作用、不良反应监测及应对方法,并提供了具体的推荐意见和专家建议,为非奈利酮的临床合理使用与用药监护提供了参考。

关键词:2型糖尿病;慢性肾脏病;非奈利酮;药学监护;专家共识

Chinese Expert Consensus on the Clinical Application and Pharmaceutical Care of Finerenone

The Expert Group of the Chinese Expert Consensus on the Clinical Application and Pharmaceutical Care of Finerenone

Abstract: Objective To promote the standardized utilization of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist (finerenone) in clinical practice. **Methods** Based on evidence-based data and real-world clinical experience, 32 experts from diverse disciplines including clinical pharmacy, nephrology, and endocrinology used the Delphi approach to formulate this consensus. Through two rounds of comprehensive expert opinion surveys and three rounds of discussions, followed by anonymous voting (consensus was defined as more than 80% of experts reaching agreement) and open solicitation of expert insights, the *Chinese Expert Consensus on the Clinical Application and Pharmaceutical Care of Finerenone* was ultimately formulated. **Results** From the dimension of clinical application and pharmaceutical care, this consensus has formed 14 recommendations concerning the target patient population, key points of pharmaceutical care, and drug-drug interactions of finerenone. **Conclusion** Based on existing evidence from evidence-based medicine and clinical experience, this consensus has formed the clinical indications, timings of medication, dosing regimens, drug-drug interactions, monitoring strategies and corresponding countermeasures for adverse reactions of finerenone. Moreover, it provides detailed recommendations and expert advice, thereby furnishing a reference for the rational drug use and pharmaceutical care of finerenone in clinical practice.

Key words: type 2 diabetes mellitus; chronic kidney disease; finerenone; pharmaceutical care; expert consensus

目前,2型糖尿病(T2DM)相关慢性肾脏病(CKD)已成为威胁我国居民健康的重大公共卫生问题,也是引起终末期肾病的主要因素。随着CKD的进展,T2DM患者心血管疾病的患病率与全因死亡风险进一步升高。目前的治疗方案虽能一定程度地缓解疾病的发生、发展,但T2DM相关CKD患者仍存在较高的肾病进展及心血管事件风险^[1-2],且蛋白尿控制率低,临床管理效果不佳^[3-4]。非奈利酮可直接抑制盐皮质激素受体(MR)的过度活化,发挥抗炎、抗纤维化作用,改善蛋白尿,减少肾脏损伤,同时兼顾心血管获益,成为全球首个获批用于治疗T2DM相关CKD的新型非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)^[5]。本共识旨在结合循证证据和临床经验,为肾内科、内分泌科、心内科等领域的医师、药师等提供用药参考。现报道如下。

1 共识制订方法与主要推荐意见

参照指南^[6]制订评价与实施方法,本共识将推荐级别分为强推荐和弱推荐。若证据质量高,利弊平衡明确,成本效益明显,可行性强,则划分为强推荐;反之,则划分为弱推荐。本共识的证据水平分为A级(随机对照试验的系统评价),B级(随机对照试验或效应量很大、结果一致的观察性研究),C级(非随机或回顾性对照研究,包括病例对照及观察性研究),D级(病例报告,专家意见或基于机制的推理)4个等级。临床药学、肾内科、内分泌科等多学科领域32位专家,基于循证证据与临床实践,采用德尔菲(Delphi)法,经2轮专家意见调查和3轮讨论及无记名投票,开放收集专家意见,超过80%的专家达成统一意见定义为达成共识,最终形成《非奈利酮临床应用与药学监护中国专家共识》。详见表1。

*基金项目:国家重点研发计划子课题[2020YFC2005502];上海市药学会药学服务青年创新项目[SPAYXFW2025B04]。

共同执笔人:朱万虎,张剑萍,郭澄,上海交通大学医学院附属第六人民医院。

[△]通信作者:郭澄,男,博士研究生,主任药师,研究方向为药事管理学与临床药学,(电子信箱)guopharm@126.com。

表 1 非奈利酮临床应用与药学监护主要推荐意见

Tab. 1 Main recommendations for clinical application and pharmaceutical care of finerenone

	推荐意见	推荐强度	证据水平
临床	1. 推荐用于与 2 型糖尿病(T2DM)相关慢性肾脏病(CKD)成人患者(伴蛋白尿),以降低估算肾小球滤过率(eGFR)持续下降、终末期肾病、心血管死亡和因心力衰竭住院的风险	强推荐	A 级
应用			
药学	1. 起始治疗前需测量血清钾水平和 eGFR,并基于 eGFR 推荐起始剂量	强推荐	C 级
监护	2. 起始治疗后或剂量调整 4 周内应检测血清钾水平,并在整个治疗期间监测血清钾,按需调整剂量	强推荐	B 级
	3. 不应在 eGFR < 25 mL/(min·1.73 m ²)的患者中起始治疗,进展至终末期肾病[eGFR < 15 mL/(min·1.73 m ²)]的患者应停用	强推荐	D 级
	4. 重度肝功能损伤(Child - Pugh C 级)患者不建议服用	强推荐	D 级
	5. 妊娠期、哺乳期不应使用,育龄期在接受治疗期间应采取有效的避孕措施	强推荐	D 级
	6. 在年龄 ≥ 65 岁的肝肾功能正常患者中使用无须调整剂量	强推荐	C 级
	7. 禁止联用与细胞色素 P4503A4 酶(CYP3A4)强效抑制剂,避免在治疗期间食用葡萄柚,联用 CYP3A4 中效或弱效抑制剂需谨慎。避免与 CYP3A4 强效和中效诱导剂同时使用	强推荐	C 级
	8. 不应联用保钾利尿剂或其他盐皮质激素受体拮抗剂(MRA),联用钾补充剂、甲氧苄啶或甲氧苄啶 / 磺胺甲噁唑需谨慎并监测血清钾	强推荐	D 级
临床	1. 在现有治疗选项无法满足临床治疗需求的情况下,取得患者明确知情同意后,酌情考虑用于治疗射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)和射血分数轻度降低的心力衰竭(HFmrEF)	弱推荐	B 级
应用			
专家	2. 在现有治疗选项无法满足临床治疗需求的情况下,取得患者明确知情同意后,酌情考虑用于治疗射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)	弱推荐	B 级
建议	3. 在现有治疗选项无法满足临床治疗需求的情况下,取得患者明确知情同意后,酌情考虑用于治疗原发性醛固酮增多症(PA)	弱推荐	C 级
	4. 在现有治疗选项无法满足临床治疗需求的情况下,取得患者明确知情同意后,酌情考虑用于治疗难治性高血压(RHTN)	弱推荐	C 级
	5. 在现有治疗选项无法满足临床治疗需求的情况下,取得患者明确知情同意后,酌情考虑在 CKD 与糖尿病视网膜病变(DR)并存的高风险 T2DM 患者中使用,在延缓 CKD 进展、改善心血管结局的同时,还能降低威胁视力事件风险,延缓非增殖性 DR(NPDR)进展	弱推荐	B 级

2 MRA 与非奈利酮概述

2.1 MRA 概述

2.1.1 药理学作用

MRA 为小分子化合物,其本身不具有活性,能与醛固酮竞争性结合 MR,结合后可促进 MR 降解或干扰激素 - 受体复合物核转位而发挥拮抗效应。MR 广泛分布于多种组织细胞,如肾脏足细胞、系膜细胞、心肌细胞、免疫细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞等。故当 MR 过度活化,会引起肾脏和心脏一系列的病理生理改变,如促炎、促纤维化、促心肌肥大、促心肌细胞凋亡、收缩血管等,促进肾病进展与心肌损伤,导致肾脏、心脏不良临床结局。MRA 可通过阻断 MR 的过度激活,减少炎症反应和纤维化过程,从而对肾脏和心脏起到保护作用^[7-11]。有研究表明,非甾体类 MRA 可降低慢性心力衰竭患者 N 末端 B 型脑钠肽 (NT - proBNP) 水平,有较显著的抗心室重构效果^[12]。

在肾脏方面,MRA 治疗可减轻肾小球肾炎模型的病理损伤,改善肾功能^[13-16]。另外,非奈利酮治疗有可能阻止由缺血再灌注引起的肾小管损伤^[17]。在糖尿病肾病(DKD)模型中,MRA 对病理性肾脏起到了积极作用,主要体现在其抗纤维化、抗炎特性上,这些效果与减轻氧化损伤、保护肾脏结构密切相关,MRA 能恢复葡萄糖 - 6 - 磷酸脱氢酶的活性,减少活性氧的生成,缓解氧化应激,从而有效减缓 DKD 进程^[18]。在 DKD 中,MRA 还能降低炎症因子水平,如转化生长因子 - β、骨桥蛋白等^[19],这有助于减少肾小管间质和肾小球区域

的胶原蛋白沉积,减轻纤维化程度,减少巨噬细胞浸润,有效抑制肾小管间质纤维化发生。还有其他重要作用,如减少近曲小管上皮细胞中钠离子 - 钾离子 - 三磷酸腺苷 (Na⁺ - K⁺ - ATP) 酶的异常定位,调节钠离子平衡;减少足细胞的损伤和自噬、系膜细胞的扩张与凋亡、蛋白尿的产生、肾小球硬化和肥大,从而抑制肾小球病变的进展^[5]。可见,MRA 可通过抗氧化、抗炎、抗纤维化等多种机制,预防和治疗 CKD。

在血管方面,MR 过度激活可直接影响血管平滑肌细胞,引起细胞增殖,促进血管纤维化,增加壁厚和提高硬度^[20-21]。非奈利酮通过抑制 MR 过度活化,减轻血管内皮细胞凋亡进程,同时阻滞血管平滑肌细胞的异常增殖,显著改善损伤血管局部的炎性细胞浸润及炎症因子释放,从而加速血管内皮组织再生,并抑制病理性血管的重构^[22]。

2.1.2 分类

MRA 的应用早于 MR 的发现。1953 年,CHEN 等^[23]首次成功地从其他物质中分离并提纯了醛固酮。1959 年,KOLKHOF 等^[24]在醛固酮的分子结构基础上研发出了第 1 代甾体类 MRA 螺内酯,用于拮抗醛固酮的生物效应,这是临床应用最久的 MRA。此后,科学家在螺内酯的基础上引入一个 9α,11α - 环氧基,研发出第 2 代甾体类 MRA 依普利酮,减少了对雄激素受体 (AR) 与孕激素受体 (PR) 的亲合力,同时对 MR 的选择性显著提升,但对 MR 的拮抗效用只有螺内酯的 2.5%^[25]。第 3 代 MRA 以非奈利酮为代表,具有与螺内酯和依普利酮完

全不同的化学结构,是基于MR作用通路在二氢吡啶(DHP)结构基础上所开发的萘啶类衍生物,被归为非甾体类,突破了仅依靠氢键互补的单一结合模式,对MR具有更高选择性和亲和力,对性激素受体(AR和PR)的亲和力大大降低,临床研究中未见相关不良反应^[26]。研究表明,非奈利酮不具有L型钙通道的活性,对其他65种的酶或离子通道无明显作用,提示非奈利

酮潜在的药物相互作用较少,具有高度特异性^[25]。

2. 1. 3 临床应用推荐情况

甾体类MRA(螺内酯、依普利酮)是心力衰竭和高血压的基本用药,非甾体类MRA(非奈利酮)因可降低尿蛋白、延缓肾功能下降,并减少终末期肾病、心血管死亡及心力衰竭住院风险,国内外指南主要推荐用于T2DM相关CKD。详见表2。

表2 近5年发表的指南/共识中MRA应用推荐情况

Tab. 2 Recommendations for the application of MRA in guidelines / consensus published in the past five years

指南/共识名称	发表年份	适应证	MRA应用推荐内容	推荐等级
《美国糖尿病学会糖尿病诊疗标准——慢性肾脏病和风险管理》 ^[27]	2024	CKD	对于存在心血管事件或CKD进展风险增加的CKD伴蛋白尿患者,推荐已被临床验证证实有效的非甾体MRA,以延缓CKD进展,减少心血管事件的风险	A级
		T2DM合并DKD	对于T2DM合并DKD患者,考虑使用钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2i)[eGFR≥20 mL/(min·1.73 m ²)],胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)或非甾体类MRA[eGFR≥25 mL/(min·1.73 m ²)]来降低心血管风险	A级
		T2DM相关CKD伴蛋白尿	接受血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ACEI/ARB)最大耐受剂量治疗的T2DM相关CKD伴蛋白尿患者,推荐联用非奈利酮以改善心血管结局,降低CKD进展风险	A级
《美国心脏协会科学声明:成人2型糖尿病患者的心血管危险因素综合管理》 ^[28]	2022	DKD	对于T2DM合并DKD患者,推荐使用非奈利酮来降低因心力衰竭住院的风险	A级
《2022改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南:慢性肾脏病患者的糖尿病管理》 ^[29]	2022	DKD	DKD治疗的最新进展为高选择非甾体类MRA(非奈利酮)在T2DM合并CKD患者中的临床试验,FIDELIO和FIGARO研究表明,非奈利酮可显著改善上述患者的心脏、肾脏结局	-
《2023欧洲心脏病学会糖尿病患者心血管疾病管理指南》 ^[30]	2022	T2DM	对于T2DM,eGFR≥25 mL/(min·1.73 m ²),血钾正常,使用最大可耐受剂量的肾素血管紧张素系统(RAS)抑制剂后,存在蛋白尿[≥30 mg/g(>3 mg/mmol)]的患者,建议使用有明确心脏、肾脏获益证据的非甾体类MRA	2A级
《2023欧洲心脏病学会糖尿病患者心血管疾病管理指南》 ^[30]	2023	T2DM合并CKD	对于存在蛋白尿[如尿蛋白与肌酐比值(UACR)>3 mg/mmol(30 mg/g)]的患者,使用SGLT-2i、RAS抑制剂和非奈利酮可有效降低肾功能衰竭的风险	I级
《欧洲心脏病学会心衰协会心衰患者特征指导治疗共识》 ^[31]	2021	心力衰竭伴CKD	在血钾≤5.0 mmol/L条件下,eGFR降至30 mL/(min·1.73 m ²)也可使用MRA	-
《中国糖尿病肾脏病基层管理指南》 ^[32]	2023	T2DM相关CKD	T2DM患者eGFR≥25 mL/(min·1.73 m ²),血钾水平正常、UACR≥30 mg/g、ACEI/ARB已达最大耐受剂量时,推荐应用对肾脏和心血管有益的MRA(如非奈利酮)治疗	IB
《糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南》 ^[33]	2024	T2DM相关CKD	ACEI/ARB基础上联用非奈利酮能降低T2DM肾脏疾病(T2DKD)患者的尿蛋白	A级
《糖尿病肾脏疾病中西医结合防治专家共识(2023版)》 ^[34]	2023	DKD	推荐非奈利酮用于eGFR≥25 mL/(min·1.73 m ²)、血钾<4.8 mmol/L同时UACR>30 mg/g的患者	-
《盐皮质激素受体拮抗剂临床应用多学科中国专家共识(2022)》 ^[35]	2022	T2DM相关CKD	推荐使用非奈利酮治疗CKD伴T2DM,以降低尿蛋白,延缓肾功能持续下降,降低终末期肾病、心血管死亡、非致死性心肌梗死及因心力衰竭住院的风险	适合
《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》 ^[36]	2022	T2DM相关DKD	非奈利酮可与ACEI/ARB联合应用降低T2DKD患者的蛋白尿水平	B
《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》 ^[37]	2021	DKD	MRA可降低蛋白尿,延缓eGFR下降,但其存在升高血钾风险,且是否有肾脏终点事件获益尚需进一步验证;第3代MRA可降低DKD患者心血管事件的风险	-
《2021欧洲心脏病学会急性心力衰竭诊断和治疗指南》 ^[38]	2021	HFref	对于左室射血分数(LVEF)<40%的心力衰竭[美国纽约心脏病学会(NYHA)分级为I-IV级]患者,推荐使用MRA以降低心力衰竭住院和死亡的风险	IA级
		HFmrEF	对于LVEF轻度降低(41%~49%)的心力衰竭(NYHA分级为I-V级)患者,可考虑使用MRA,以降低心力衰竭住院和死亡的风险	IIbC级
《欧洲高血压学会共识:高血压合并射血分数保留的心力衰竭》 ^[39]	2021	HFpEF	HFpEF患者无论是否需要控制血压,应考虑低剂量螺内酯以降低心力衰竭住院的风险	IIaB级
		HFpEF	对于HFpEF合并顽固性高血压患者,若可耐受,建议在现有降压治疗基础上加用小剂量螺内酯	IB级
《2021美国心脏病学会专家共识决策路径:优化心力衰竭的治疗》 ^[40]	2021	HFref	基于大型临床随机试验,MRA可作为HFref的一线药物选择	-

续表 2 近 5 年发表的指南 / 共识中 MRA 应用推荐情况

Continued Tab. 2 Recommendations for the application of MRA in guidelines / consensus published in the past five years

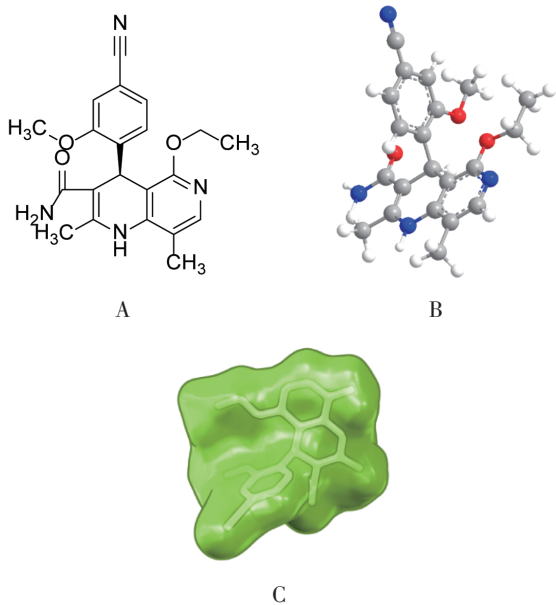
指南 / 共识名称	发表年份	适应证	MRA 应用推荐内容	推荐等级
《基层心血管病综合管理实践指南 2020》 ^[41]	2020	HFrEF	LVEF ≤ 35%、使用 ACEI / ARB / 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 和 β 受体阻滞剂治疗后仍有症状的 HFrEF 患者	IA 级
			急性心肌梗死 (MI) 后且 LVEF ≤ 40%, 有心力衰竭症状或合并糖尿病患者	IB 级
		HFpEF	LVEF ≥ 45%、血浆脑钠肽 (BNP) 水平升高或 1 年内因心力衰竭住院的 HFpEF 患者, 可考虑使用醛固酮受体拮抗剂以降低住院的风险	IIb 级
《心力衰竭合理用药指南 (第 2 版)》 ^[42]	2019	HFrEF	LVEF ≤ 35%、使用 ACEI / ARB / ARNI 和 β 受体阻滞剂治疗后仍有症状的 HFrEF 患者	IA 级
			急性 MI 后且 LVEF ≤ 40%, 有心力衰竭症状或合并糖尿病的患者	IB 级
		HFpEF	LVEF ≥ 45%、BNP 水平升高或 1 年内因心力衰竭住院的 HFpEF 患者, 且 eGFR > 30 mL / (min · 1.73 m ²)、肌酐 < 221 μmol / L (2.5 mg / dL)、血钾 < 5.0 mmol / L, 可考虑使用 MRA 以降低住院的风险	IIb 级
《2020 欧洲高血压学会内分泌高血压工作组立场声明和共识: 原发性醛固酮增多症诊断》 ^[43]	2020	PA	MRA 是双侧肾上腺病变 PA 或无法手术治疗的单侧病变 PA 患者的首选治疗方法。治疗应以低剂量螺内酯开始, 根据血钾浓度和血压反应逐渐增加剂量	-
《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识 (2020 版)》 ^[44]	2020	PA	未分型、双侧病变或不能耐受手术的单侧 PA 患者, 以 MRA 为基础治疗可联合其他降压药物; 其中螺内酯作为一线用药, 依普利酮作为二线用药	-
《中国高血压防治指南 (2018 年修订版)》 ^[45]	2019	高血压	MRA 如螺内酯等可用于控制 RHTN MRA 适应证为合并心力衰竭或 MI 后的高血压患者 高血压合并慢性 HFrEF 首先推荐应用 ACEI (不能耐受者可使用 ARB)、β 受体阻滞剂和 MRA	-

注: - 为无推荐等级。
Note: - refers to no recommended level.

2.2 非奈利酮概述

2.2.1 分子结构与 3D 模型

非奈利酮的分子结构、3D - 球棍模型、3D - 分子表面模型见图 1。



A. 分子结构 B. 3D - 球棍模型 C. 3D - 分子表面模型
图 1 非奈利酮的分子结构与 3D 模型
A. Molecular structure B. 3D - ball stick model C. 3D - molecular surface model

Fig. 1 Molecular structure and 3D model of finerenone

2.2.2 药效动力学 (PD)

对肾脏和心脏的保护作用: 体内实验显示, 非奈利酮对肾脏和心脏均有保护作用^[10, 46 - 48], 且使用剂量较依普利酮低^[10, 46], 效能约是依普利酮的 3 ~ 10 倍^[25]。在合并轻中度 CKD 心力衰竭患者的临床试验中, 非奈利酮可降低脑钠肽 (BNP)、NT - proBNP 水平和尿蛋白与肌酐比值 (UACR) 等生化指标, 且其作用强度与使用剂量相关^[49]。服用非奈利酮可能会导致患者血钾水平上升和估算肾小球滤过率 (eGFR) 降低, 但波动幅度和发生率均低于螺内酯^[49]。

对心血管的保护作用: 研究表明, 非奈利酮通过抑制醛固酮介导的心脏成纤维细胞结构重建, 改善氧化应激介导的离体冠状间隔动脉内皮功能障碍, 拮抗醛固酮对人冠状动脉平滑肌细胞的促增值效应而发挥心血管保护作用^[50 - 52]。此外, 动物模型实验表明, 非奈利酮对缺血再灌注诱导急性肾损伤 (AKI) 后的修复有重建作用。一项针对伴 T2DM 的 CKD 成人患者开展的随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究 (FIDELIO - DKD) 中, 随机分配至非奈利酮组的患者经安慰剂校正的 UACR 的相对降低在第 4 个月为 31% [95% 置信区间 (95% CI) 为 29% ~ 34%], 且在研究期间保持稳定^[53 - 54]。非奈利酮治疗组的患者中, 初始治疗阶段平均收缩压 (SBP) 降低了 3 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 平均舒张压 (DBP) 降低了 1 ~ 2 mmHg, 此后保持平稳。

心脏电生理学:在批准的最大推荐剂量的 4 倍下,非奈利酮未引起有临床意义的 QT 间期延长^[53-54]。

2.2.3 药代动力学(PK)

在中国健康男性受试者中开展的单次和多次非奈利酮片 PK 研究结果显示,单次和多次口服非奈利酮片 10, 20 mg 后,血药浓度-时间曲线下面积(AUC)和达峰浓度(C_{max})均随剂量的增加而增加^[55]。对受试小鼠进行的整体定量放射自显影(QWBA)研究^[10,56-57]显示,非奈利酮均匀分布于心脏和肾脏,而螺内酯和依普利酮主要富集于肾脏,非奈利酮、螺内酯和依普利酮的心脏/肾脏组织分布比分别为 1:1, 1:6, 1:3。PK 特征与剂量基本呈线性关系。详见表 3。

表 3 非奈利酮的药代动力学
Tab. 3 Pharmacokinetics of finerenone

过程	表现
吸收	口服给药后,被完全吸收,但发生代谢,导致绝对生物利用度为 44% ^[58] 。给药后 0.50~1.25 h 达到峰浓度(C_{max}) ^[56] 。与高脂、高热量餐同服后,对非药时曲线下面积(AUC)无显著影响 ^[56]
分布	稳态分布容积(V_{ss})为 52.6 L。体外血浆蛋白结合率为 92%,螺内酯和依普利酮则分别为 88%和 33%~60%。血清白蛋白为主要结合蛋白
代谢	主要由 CYP3A4(90%)和 CYP2C8(10%)代谢为无活性代谢物
排泄	约 80% 的给药剂量通过尿液排泄(其中 <1% 为原形药),约 20% 通过粪便排泄(<0.2% 为原形药)

PK 研究显示,非奈利酮在 1.25~80.00 mg(覆盖推荐剂量的 0.06~4.00 倍)时暴露量呈剂量依赖性增长^[50-52]。通常在开始给药后 2 d,非奈利酮的血药浓度可达到相对稳定的水平。患者接受 20 mg 非奈利酮片给药后,稳态 $C_{max,md}$ 的几何均值为 160 $\mu\text{g/L}$,稳态 $AUC_{\tau,md}$ 的几何均值为 686 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 。

特殊人群的 PK:1)年龄(18~79 岁)、性别、人种/种族(高加索人、亚洲人、黑人和西班牙裔)或体质量为 58~121 kg 的人群中,非奈利酮的 PK 特性均未表现出具有临床意义的差异。2)肾功能损伤患者。与 $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者相比, eGFR 为 15~90 $\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者非奈利酮的 AUC 或 C_{max} 无临床差异。3)肝功能损伤患者。在轻度肝功能损伤(Child-Pugh A 级)合并肝硬化患者中,非奈利酮暴露量未受到临床显著影响。与健康志愿者相比,在中度肝功能损伤(Child-Pugh B 级)合并肝硬化的患者中,非奈利酮的平均 AUC 增加 38%,而 C_{max} 保持不变。目前尚无研究探讨严重肝功能损伤(Child-Pugh C 级)患者服用非奈利酮片对其 PK 特性的影响。

2.2.4 禁忌证

根据非奈利酮片药品说明书,结合临床应用经验,禁忌证主要有以下几类。1)对药物成分过敏。2)与强效细胞色素 P4503A4 酶(CYP3A4)抑制剂联用,如伊曲康

唑、酮康唑、利托那韦、奈非那韦、考比司他、克拉霉素、泰利霉素、奈法唑酮。3)有 Addison 氏病的患者。4)有罕见遗传性半乳糖不耐受、乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良症的患者。

2.2.5 国内外批准的适应证

目前,非奈利酮已获批 T2DM 相关 CKD 适应证见表 4。同为非甾体类 MRA 的艾沙利酮虽于 2019 年 1 月获得日本医药品医疗器械综合机构(PMDA)批准用于治疗原发性高血压,但其在 DKD 中的应用仍处于临床研究阶段。而非甾体类螺内酯和依普利酮虽相关指南进行了推荐,但均缺乏治疗 CKD 的循证证据,药品说明书也无相关信息。

表 4 非奈利酮在国内外获批的适应证
Tab. 4 Approved indications for finerenone at home and abroad

批准机构	批准时间	适应证
美国食品和药物管理局(FDA)	2021 年 7 月	治疗 T2DM 相关 CKD 的成人患者,以降低 eGFR 持续下降、终末期肾病、心血管死亡、非致死性 MI 和因心力衰竭住院的风险
欧洲药品管理局(EMA)	2022 年 2 月	治疗 T2DM 相关 CKD(3 期和 4 期伴蛋白尿)成人患者
	2023 年 2 月	扩展涵盖 T2DM 相关 CKD 的早期阶段[根据 2022 版改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南,CKD 1-2 期为 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$]
日本厚生劳动省(MHLW)	2022 年 3 月	治疗 T2DKD
国家药品监督管理局(NMPA)	2022 年 6 月	治疗 T2DM 相关 CKD 成人患者[eGFR 为 25~75 $\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$,伴蛋白尿],可降低 eGFR 持续下降、终末期肾病的风险
	2023 年 5 月	治疗 T2DM 相关 CKD 成人患者(伴蛋白尿),以降低 eGFR 持续下降、终末期肾病、心血管死亡和因心力衰竭住院的风险

3 非奈利酮临床应用

3.1 CKD 患者

3.1.1 T2DM 相关 CKD 患者

美国糖尿病学会糖尿病相关诊疗标准^[27,59]、《2022 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南慢性肾脏病患者的糖尿病管理》^[29]、《盐皮质激素受体拮抗剂临床应用多学科中国专家共识》^[35]、《非奈利酮在糖尿病合并慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识(2023 版)》^[60]等指南或共识均提出,非奈利酮在糖尿病合并 CKD 常规治疗的基础上可进一步降低肾脏、心脏不良事件的发生风险。FIDELIO-DKD 研究^[61-62]是一项全球性的随机对照试验(RCT),旨在观察非奈利酮治疗 T2DM 相关 CKD 患者的有效性、安全性,主要终点为肾脏复合终点事件,如发生肾功能衰竭、eGFR 较初始值持续下降 40% 及以上或因肾病死亡。该研究共纳入 48 个国家的 5 734 例 3-4 期 T2DM 相关 CKD 患者,中位

随访时间为2.6年。研究结果显示,在标准治疗[血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ACEI/ARB)最大耐受剂量]且危险因素控制良好的基础上,与安慰剂相比,非奈利酮能降低18%主要终点事件的风险,减少14%心血管复合终点事件的风险。

FIGARO – DKD研究^[63-64]为非奈利酮在T2DM相关CKD人群中开展的以心血管复合结局为主要终点的RCT,共纳入7 437例患者,中位随访时间为3.4年。结果显示,在标准治疗(ACEI/ARB最大耐受剂量)且危险因素控制良好的基础上,与安慰剂相比,非奈利酮能使主要心血管复合终点事件的发生风险显著降低13%,包括心血管死亡、非致死性MI、非致死性卒中或因心力衰竭住院,且与安慰剂组的安全性相当。FIDELITY研究^[65]汇总了以上2个研究结果,是全球T2DM相关CKD迄今为止规模最大、涉及人群最广的Ⅲ期临床研究,旨在评估非奈利酮的有效性和安全性。结果显示,在轻度至重度T2DM相关CKD患者中,血压、血糖控制良好且接受最大化肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(RAASi)治疗基础上,非奈利酮仍可显著降低肾脏复合终点的风险(降幅达23%),降低终末期肾病发生风险20%,UACR水平较安慰剂降低32%,且作用持续;降低心血管复合终点风险14%,其中亚洲患者心血管风险降低20%,获益更显著,整体不良反应发生率与安慰剂相当,无性激素相关不良反应。

FIDELITY研究^[66-67]对左心室肥厚(LVH)亚组的分析,旨在评估非奈利酮在基线伴或不伴LVH人群中改善心血管结局和肾脏结局的有效性和安全性。结果显示,在T2DM相关CKD患者中,无论基线是否伴LVH,非奈利酮均可带来显著心血管和肾脏获益。其中,基线伴LVH的患者从非奈利酮治疗中获益更佳,心血管复合终点风险显著降低28%,心力衰竭住院风险显著降低66%,且在治疗早期即可获益,肾脏复合终点风险显著降低44%。

3.1.2 中国T2DM相关CKD患者

FIDELIO – DKD研究^[68-69]中的中国亚组数据表明,与安慰剂组相比,非奈利酮组主要肾脏复合终点事件(包括肾衰竭、eGFR自初始值持续下降40%及以上或因肾脏原因死亡)的相对风险降低41%,预防肾脏复合终点事件发生的需治疗数量(NNT)为8例。此外,中国人群的心血管获益与整体人群保持一致。

另一项Ⅲ期的FIGARO – DKD中国亚组研究^[70]显示,非奈利酮显著降低中国亚组人群的肾脏复合结局风险52%,获益程度高于研究总体人群中13%的肾脏风险降幅,且第36个月时NNT为7例。在降低心血管事件风险方面,中国人群与研究总体人群获益一致,与安慰剂相比,非奈利酮可使中国患者UACR从基线至第

4个月显著下降39%,且该效应持续整个研究期间。

FIDELITY研究^[71]将上述2项研究汇总,分析中国亚组数据发现,非奈利酮降低中国患者的肾脏复合结局风险达43%。非奈利酮中国亚组可实现与全球总人群一致的心血管复合结局获益,且有降低趋势。可见,中国亚组人群主要肾脏复合终点获益高于全球平均水平,尽管目前机制尚不清楚,但考虑可能与中国人群盐分摄入较多、肾脏损伤相对更严重(表现为基线中位UACR水平更高)等因素有关。我国糖尿病相关CKD患者的疾病负担沉重,急需能进一步改善心脏、肾脏结局的新型治疗方法,非奈利酮中国亚组获益证据提供了潜在的治疗药物选择。

非奈利酮的Ⅳ期FINE – REAL研究是一项全球、多中心、单臂、非干预、前瞻性、观察性研究,旨在再次证实非奈利酮在T2DM相关CKD患者中的有效性和安全性。FINE – REAL中国队列中期分析^[72]结果提示,在中国真实世界中,非奈利酮具有广泛的临床适用性且耐受性良好。目前,FINE – REAL研究仍在进行中,后续将提供更大规模的样本分析结果。

3.2 难治性高血压(RHTN)患者

RHTN是高血压管理的一个临床难题,其定义为联合3种降血压药(包含利尿剂)规范治疗4周后,血压仍 $\geq 140/90$ mmHg,或至少联合4种降血压药才能有效控制血压^[73]。RHTN患者比血压控制良好的患者有更高的并发症风险,如CKD、缺血性心脏病和脑卒中。以ACEI/ARB、长效钙通道阻滞剂和噻嗪类利尿剂组成的3类药物联用是目前的标准治疗,要求药物剂量达到指南推荐上限。对于经规范治疗仍未能达标的患者,《中国高血压合理用药指南》推荐联用MRA^[60,74]。FIDELITY – TRH和AMBER研究^[74-75]显示,在RHTN中,与螺内酯联合/或不联合钾结合剂(下降7.1 mmHg)相比,非奈利酮血压降幅小于螺内酯(下降11.7 mmHg),但出现高钾血症和因高钾血症停药的风险相对较低。

3.3 射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者

非奈利酮的Ⅱ期ARTS研究^[49]显示,在已接受标准治疗(ACEI/ARB最大耐受剂量)的392例HFrEF合并CKD患者中,非奈利酮在降低BNP/NT – proBNP及尿蛋白水平方面的效果与螺内酯相当。另一项Ⅱb期的ARTS – HF研究^[76]发现,在HFrEF且合并CKD和/或T2DM患者中,非奈利酮治疗后NT – proBNP水平下降 $\geq 30\%$ 的患者占比与依普利酮组相当。进一步分析表明,非奈利酮可能剂量依赖性地降低NT – proBNP、尿蛋白等关键生物标志物水平^[12]。目前,非奈利酮尚无HFrEF的适应证。

3.4 射血分数轻度降低的心力衰竭 / 射血分数保留的心力衰竭(HFmrEF / HFpEF)患者

非奈利酮的FIGARO研究^[77]纳入了7 437例[排除了美国纽约心脏病学会(NYHA)分级为Ⅱ - Ⅳ级的HFrEF患者]T2DM相关CKD的患者。此研究预设的心力衰竭二次分析^[78]结果显示,与安慰剂相比,非奈利酮可显著降低32%基线无心力衰竭病史患者新发心力衰竭的风险,同时显著降低30%总人群的心力衰竭住院风险,显著降低21%心血管死亡和总心力衰竭住院风险。

FINEARTS - HF研究^[79]为一项多中心、随机、双盲安慰剂对照Ⅲ期临床研究,共纳入全球37个国家/地区、653个研究中心的6 001例症状性HFmrEF / HFpEF患者,结果显示,与安慰剂相比,非奈利酮显著降低16%主要终点事件(心血管死亡和总体心力衰竭事件的复合终点)发生风险。

FINEARTS - HF研究首次获益时间亚组分析^[80]旨在评估非奈利酮首次有统计学意义地降低临床事件的时间。该研究结果显示,非奈利酮用药后第28天,首次观察到主要终点有统计学意义的显著降低。此外,在随后的治疗中,第30,90,180天,第1年,第2年和最后随访时,观察到主要终点的持续获益。

FINEARTS - HF研究中长期获益亚组分析^[81]评估了非奈利酮用于HFmrEF / HFpEF患者的长期疗效。结果显示,在55岁以上患者中,非奈利酮组和安慰剂组患者无主要终点事件的平均剩余生存期分别为13.6年和10.5年;与安慰剂相比,非奈利酮可使55岁HFmrEF / HFpEF患者无事件生存期显著延长3.1年。

FINEARTS - HF研究中LVEF亚组分析^[82]评估了非奈利酮在不同左室射血分数(LVEF)范围HFmrEF / HFpEF患者的有效性和安全性。结果显示,非奈利酮在不同LVEF范围人群中具有一致获益,其降低心血管死亡和首次心力衰竭事件的复合事件风险不受基线LVEF影响。

FINE - HEART研究^[83]对FINEARTS - HF, FIDELIO - DKD, FIGARO - DKD 3项Ⅲ期临床研究患者的数据进行了汇总分析,旨在评估非奈利酮在广泛心血管 - 肾脏 - 代谢综合征(CKM)患者中对心血管、肾脏和死亡结局的影响。结果显示,非奈利酮可为广泛CKM患者带来多重获益,包括降低心血管事件和肾脏不良结局风险及全因死亡,且安全性和耐受性良好。该结果支持非奈利酮对包括心血管、肾脏和代谢疾病在内的广泛高危患者具有延缓疾病进展的治疗潜力。

3.5 非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)患者

糖尿病视网膜病变(DR)和CKD是2种最常见的糖尿病微血管并发症,有共同的危险因素和相似的病理生理机制^[84]。回顾性队列研究发现,合并缺血性DR患

者CKD的进展风险显著增加6.64倍^[85],提示应尽早关注这类高风险人群的全面管理。

ReFineDR / DeFineDR研究^[86]共纳入244例NPDR患者,主要终点为治疗2年后至少1只眼出现NPDR进展,定义为发生威胁视力的并发症(VTC),次要终点包括发生VTC的时间、主要终点各成分发生的时间、需要眼科干预等。结果显示,非奈利酮有降低威胁视力事件的趋势,可能预防NPDR进展,非奈利酮治疗后需眼科干预的风险显著降低。

4 非奈利酮药学监护

4.1 用法用量

非奈利酮片主要通过口服给药,推荐起始剂量为10 mg,目标剂量为20 mg,每日服用1次。目前,国内上市的非奈利酮片为粉红色长椭圆形片剂,有10 mg和20 mg 2种规格可供选择。对于存在片剂吞咽困难的患者,非奈利酮片可经碾碎后与水或软质食物(如苹果泥)混合,并在混合后立即服用。

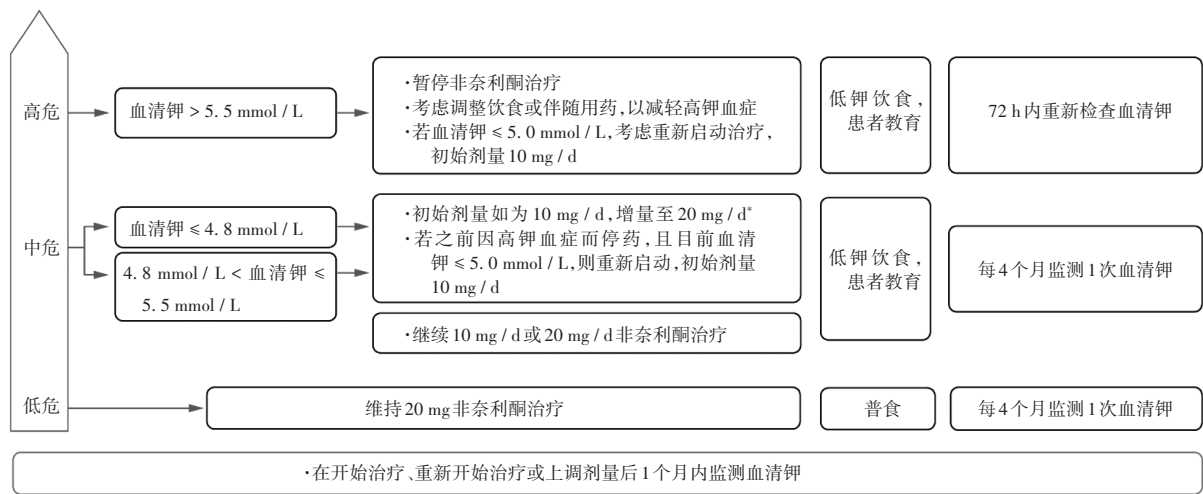
起始治疗前需测量血清钾水平和eGFR;开始治疗后1个月内检测血清钾并调整剂量,剂量调整后1个月内和整个治疗期间监测血清钾(最长每4个月监测1次)并按需调整剂量。详见图2。若血清钾 ≤ 4.8 mmol / L,则可起始非奈利酮治疗;若血清钾为 $< 4.8 \sim 5.0$ mmol / L,可根据患者情况和血清钾水平考虑起始非奈利酮治疗,并在前4周内进行额外的血清钾监测;若血清钾 > 5.0 mmol / L,请勿开始治疗。若eGFR ≥ 60 mL / (min $\cdot 1.73$ m²),则非奈利酮起始剂量为每日1次,每次20 mg;若eGFR为 $25 \sim < 60$ mL / (min $\cdot 1.73$ m²),则非奈利酮起始剂量为每日1次,每次10 mg;若eGFR < 25 mL / (min $\cdot 1.73$ m²),请勿开始治疗。

基于《慢性肾脏病高钾血症风险估及管理专家建议(2020版)》推荐的预测模型^[87],结合末次血钾浓度检测结果,对患者实施低危、中危、高危、极高危四分层管理。详见表5。

药物漏服建议:若患者发现漏服单次剂量,应在当日剩余时间内尽快补服;若已超出当日补服时间窗,则忽略该次剂量,继续执行后续给药方案。当过量服用非奈利酮片后,若发生高钾血症,应开始针对高钾血症的标准治疗。

4.2 特殊人群用药注意事项

肾功能损伤患者:轻度肾功能损伤对半衰期($t_{1/2}$)几乎无影响,中度、重度肾功能损伤患者的 $t_{1/2}$ 延长。eGFR为 $15 \sim < 90$ mL / (min $\cdot 1.73$ m²)的患者非奈利酮的AUC或 C_{max} 较健康人群[eGFR ≥ 90 mL / (min $\cdot 1.73$ m²)]无显著差异。随着肾功能损伤程度的加剧,茶吡啶代谢物(M1 - M3)的清除率会降低^[88]。肾功能越差,高钾血症风险越高,故应定期检查肾功能。非奈利酮的推荐起



注:*指若 eGFR 与上次检测相比降低 30% 以上,则维持 10 mg / d 剂量。

图 2 基于当前血清钾浓度的非奈利酮剂量调整与管理策略

Note:* indicates that if eGFR decreases by higher than 30% compared to the last test,a dose of 10 mg / d is maintained.

Fig. 2 Dose adjustment and management strategy based on current serum potassium concentration and the dosage of finerenone

表 5 中国 CKD 患者高钾血症预测模型评分与相应风险分级
Tab. 5 Prediction model score and corresponding risk stratification for hyperkalemia in Chinese CKD patients

最近 1 次血清钾水平	≤ 3 分	4 ~ 7 分	8 ~ 11 分	≥ 12 分
≤ 5.0 mmol / L	低危	中危	中危	高危
5.1 ~ 5.5 mmol / L	中危	高危	高危	极高危
5.6 ~ 5.9 mmol / L	高危	高危	极高危	极高危
≥ 6.0 mmol / L	极高危	极高危	极高危	极高危

始剂量需根据患者的 eGFR 调整。由于缺乏足够的临床证据,不建议 eGFR < 25 mL / (min · 1.73 m²) 的患者起始非奈利酮治疗。由于临床数据有限,进展至终末期肾病[eGFR < 15 mL / (min · 1.73 m²)]的患者应停用非奈利酮。

肝功能损害患者:轻度(Child - Pugh A 级)无须调整剂量;中度(Child - Pugh B 级)注意监测血钾;未研究重度(Child - Pugh C 级)对非奈利酮暴露量的影响,故不建议使用非奈利酮^[89]。

妊娠期与哺乳期患者:目前,尚无妊娠期女性使用非奈利酮的数据。动物研究显示,非奈利酮具有生殖毒性,未见遗传毒性和临床相关致癌性^[49,52]。在大鼠中,非奈利酮可致胎盘质量减轻和胎仔毒性,包括胎仔体质量减轻和骨化迟缓。尚不清楚非奈利酮及其代谢物是否经人乳汁分泌,在大鼠的 PK 研究中,非奈利酮及其代谢物经乳汁分泌,经该途径暴露于药物的大鼠幼仔出现了不良反应,幼仔死亡率增加升高,幼仔体质量降低,耳廓张开延迟。因此,育龄妇女在使用非奈利酮治疗时应避孕,妊娠期和哺乳期妇女不宜使用,需使用非奈利酮治疗的妇女应停止哺乳,选择其他适合的哺育方式。

儿童患者:目前,18 岁以下患者使用非奈利酮的安全性和有效性尚未确定^[49,52]。

老年患者:FIDELIO - DKD 和 FIGARO - DKD 研究^[53,63]结果显示,在接受非奈利酮治疗的 6 510 例患者中,55% 的患者年龄 ≥ 65 岁,14% 的患者年龄 ≥ 75 岁。老年和年轻患者的安全性或有效性无显著差异,无须调整剂量。

4.3 可能与非奈利酮联用的药物与联合用药建议

联合可能会升高血清钾的药物会增加高钾血症的风险。详见表 6。

表 6 可能与非奈利酮联用的药物与联合用药建议

Tab. 6 Drugs that may be used in combination with finerenone and recommendations for combination use

联合用药	药物	建议
CYP3A4 强效抑制剂	伊曲康唑、克拉霉素、酮康唑、利托那韦、奈非那韦、考比司他、泰利霉素、奈法唑酮等	禁止联用
CYP3A4 中效、弱效抑制剂	红霉素、维拉帕米、葡萄柚、葡萄柚汁等	联用需谨慎,联用时建议监测血清钾,酌情调整非奈利酮的剂量
CYP3A4 诱导剂	利福平、卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、圣约翰草、依非韦伦等	不建议联用
升高血清钾的药物	保钾利尿剂(如阿米洛利、氨苯蝶啶);其他 MRA (如依普利酮、艾沙利酮、螺内酯、坎利酮);补钾剂和甲氧苄啶或甲氧苄啶 / 磺胺甲噁唑	不建议联用,联用时需监测血清钾
抗高血压药物	-	建议监测血压

注:- 为未发现。

Note:- refers to not found.

4.4 不良反应识别与管理

4.4.1 概述

有 2 827 例患者参与非奈利酮的安全性研究,研究期间报告的不良反应涉及多个系统 / 器官。其中 ≥ 1 / 10 为非常常见,1 / 100 ~ < 1 / 10 为常见,1 / 1 000 ~ < 1 / 100 为不常见,1 / 10 000 ~ < 1 / 1 000 为罕见,1 / 10 000 为非常罕见,根据已有数据估计为不详。最常见的为高钾

表 7 非奈利酮主要不良反应
Tab. 7 Major adverse effects of finerenone

系统 / 器官分类 (MedDRA)	非常常见	常见	不常见
代谢及营养类疾病	高钾血症 (14%)	低钠血症	
血管与淋巴管类疾病		低血压	
皮肤及皮下组织类疾病		瘙痒	
各类检查		肾小球滤过率降低	血红蛋白降低

血症,无剂量相关性。详见表 7。

4.4.2 高钾血症

由于疾病和饮食习惯,CKD 患者会发生高钾血症,而高钾饮食、细胞间转移、肾排泄减少是 CKD 相关高钾血症发生的主要因素。高钾血症在 CKD 患者中很常见,且患病率随病情加重而升高。高钾血症的诊断为既往血钾 ≥ 5.0 mmol/L 为标准,其中 CKD 高钾血症分为轻度、中度、重度,高钾血症无论轻重,对患者都有不良影响。

T2DM 相关 CKD 患者中,除本身疾病外,年龄,CKD 分期,心力衰竭,既往血钾 ≥ 5.0 mmol/L,糖尿病,酸中毒,升高血清钾药物(包括 RAASi、补钾剂、中成药、中草药)均会增加高钾血症的发生风险,详见表 8。其中,升高血钾药物可能会影响肾脏调节钾排泄的功能,从而增加 CKD 患者发生高钾血症的风险。高钾血症危害严重,包括加快肾脏病进展、增加心血管相关和全因死亡风险、导致治疗药物减量甚至停药、导致患者紧急住院、心血管事件等多种不良事件,严重时需进行心电监护和急救,增加经济负担^[87]。CKD 患者基础疾病越严重,高钾血症越严重,患者的死亡风险越高^[91]。临床医师和药师应关注患者高钾血症的发生危险因素,并做好管理,尤其是 CKD 患者。

表 8 CKD 高钾血症风险预测模型^[90]
Tab. 8 Risk prediction models for hyperkalemia in CKD^[90]

因素	选项	分值	因素	选项	分值
年龄	< 75 岁	0		是	4
	≥ 75 岁	1	糖尿病	否	0
CKD 分期	G1 - G2	0		是	1
	G3	1	酸中毒	否	0
	G4	2		是	2
	G5	3	升高血清钾药物	否	0
心力衰竭	否	0		是	1~3*
	是	3	最大总分值		17
既往血清钾 ≥ 5.0 mmol/L	否	0			

注:*表示 RAASi、补钾剂、中成药 / 中草药各占 1 分。总分值 ≥ 4 分为发生高钾血症的高风险人群。

Note: * refers to RAASi, potassium supplement, Chinese patent medicines / Chinese herbs accounting for one point respectively. People with a total score of ≥ 4 points are considered high - risk population for hyperkalemia.

目前,非透析的 CKD 患者仍缺乏直接的证据支持限钾饮食^[92],饮食纠正目前主要作为高钾血症治疗措

施而非预防措施^[92]。建议高钾血症患者改变饮食习惯,减少钾摄入量。对于血钾 ≥ 5.0 mmol/L 的患者,限制高钾食物摄入(如香蕉、橘子、蜜瓜、果干、果汁、椰子汁等);禁用低钠盐、平衡盐等特殊食盐;少用酱油等调味品;烹饪前用水浸泡或焯水高钾蔬菜,以减少其钾含量^[93-94]。

MRA 通过抑制 MR 介导的 $K^+ - Na^+$ 交换发挥排钠保钾作用,故血钾的升高在一定程度上也是 MRA 有效性的体现^[60,95]。ARTS 研究^[51]发现,非奈利酮引起的高钾血症比螺内酯少(分别为 5.3% 和 12.7%, $P = 0.048$)。在 ARTS - HF 研究中^[50],与依普利酮相比,非奈利酮并不能降低高钾血症的发生率;但第 90 天的血钾浓度检测结果显示,非奈利酮组的各浓度组均低于依普利酮组(分别上升 0.119 ~ 0.202 mmol/L 和 0.262 mmol/L)。FIDELIO - DKD 和 FIGARO - DKD 2 项研究的汇总数据显示,非奈利酮组和安慰剂组高钾血症的发生率分别为 14.0% 和 6.9%,因高钾血症永久终止治疗的发生率分别为 1.7% 和 0.6%,因高钾血症住院的发生率分别为 0.9% 和 0.2%^[68]。《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》指出,非奈利酮对 MR 有更高的选择性和亲和力,在降低 CKD 患者蛋白尿的同时不会增加高钾血症风险^[96]。

非奈利酮用药期间血钾管理的原则为预防为主,监测并重,分层管理。管理目标主要有以下两点:1)一级预防。针对未发生高钾血症人群建立早期筛查模型,通过生活方式干预及药物调整实现风险拦截。2)二级防控。对既往出现过高钾血症的患者实施连续性风险评估,结合个体化治疗方案,减少复发,并维持血钾平稳。在确保患者获得最大生存益处和减少高钾血症风险的同时,应尽量避免停用或减少 RAASi、非奈利酮等药物的剂量。管理策略见图 2。

4.4.3 低血压

FIDELIO - DKD 和 FIGARO - DKD 2 项研究的汇总数据显示,非奈利酮组和安慰剂组患者低血压的发生率分别为 4.6% 和 3.0%。3 例患者($< 0.1\%$)因低血压永久终止非奈利酮治疗。非奈利酮组和安慰剂组因低血压住院的发生率相同($< 0.1\%$)。接受非奈利酮治疗患者的低血压事件大多为轻度或中度,且已恢复。第 1 个月时平均 SBP 下降 2 ~ 4 mmHg,平均 DBP 下降 1 ~ 2 mmHg,此后保持稳定^[54]。

4.4.4 肾小球滤过率(GFR)下降

FIDELIO - DKD 和 FIGARO - DKD 2 项研究的汇总数据显示,非奈利酮组和安慰剂组患者 GFR 降低的发生率分别为 5.3% 和 4.2%,因 GFR 降低事件永久终止治疗的发生率相同(0.2%),因 GFR 降低而住院的发生率相同($< 0.1\%$)。接受非奈利酮治疗的患者中,大多

GFR 降低事件为轻度或中度,且已恢复。与安慰剂相比,接受非奈利酮治疗的患者 eGFR 初期降低[平均 2 mL / (min·1.73 m²)],但随时间的推移会减弱,该降低现象在连续治疗期间似乎可逆。

4.4.5 血红蛋白降低

FIDELIO - DKD 和 FIGARO - DKD 2 项研究的汇总数据显示,治疗 4 个月后,经安慰剂校正的平均血红蛋白绝对值下降 0.15 g / dL,平均红细胞比容降低 0.5%。非奈利酮组和安慰剂组患者的贫血发生率相当(6.5%比 6.1%),严重贫血事件发生率均较低(0.5%)。接受非奈利酮治疗患者的血红蛋白和红细胞比容变化均为一过性,24~32 个月后达到与安慰剂组相当的水平。

5 利益冲突声明

本共识所有专家组成员声明不存在利益冲突,与医疗企业间也无利益关系。

6 总结与展望

MR 在体内分布广泛,可与不同配体结合和招募不同转录协同因子,不仅能帮助保持身体的水分和盐分平衡,还在许多慢性疾病的发展中扮演着关键角色。传统甾体类 MRA 的临床应用主要集中于心力衰竭与高血压治疗领域,而新型非甾体类 MRA 代表药物非奈利酮在 T2DM 相关 CKD 治疗中已取得了显著突破,并在慢性心力衰竭、动脉粥样硬化性心血管疾病等适应证中呈现出了重要治疗价值。

MRA 的合理应用需遵循以下临床决策路径:首要原则是以循证医学证据为依据进行药物遴选与剂量确定,同时加强不良反应监测与管理,优化治疗方案;其次需注意特殊人群的用药个体化,对于合并多系统疾病(如心力衰竭、高血压、DKD 等)的患者,建议采用低剂量起始策略,并严格规避妊娠期、哺乳期及重度肝功能不全患者;制订给药方案时还需综合考量药物可及性、卫生经济学评估及患者的病理生理特征,构建个体化治疗方案。

T2DM 相关 CKD 患者的疾病经济负担沉重,我国每年新增近 12 万例终末期肾病患者,医疗费用支出增加超 100 亿元^[97],间接经济负担较 3 / 4 期 T2DM 相关 CKD 患者约增加 21 910~95 952 元 / 例^[98-99]。一项中国成本-效果分析研究结果显示,相比于单用标准治疗组,非奈利酮联合标准治疗组的疗效更好,终末期肾病和心血管事件的发生率较低,平均每位患者可增加 0.33 个质量调整生命年,患者的生命质量更高^[100-101]。

本共识中涉及部分推荐意见的循证证据尚有不足。目前,多项临床研究正在开展中(表 9),未来将继续结合新的研究证据和临床实践经验的积累,更新和完善共识,让更多慢性病患者通过 MRA 治疗获益。

表 9 非奈利酮的在研临床研究

Tab. 9 Ongoing clinical studies of finerenone	
在研临床研究	研究介绍
FIND - CKD 研究	旨在探索在指南推荐疗法基础上加用非奈利酮治疗非糖尿病性 CKD 患者的有效性和安全性
FIONA 研究	旨在证明在 ACEI 或 ARB 基础上,非奈利酮在降低 CKD 伴蛋白尿患儿(6 个月至 18 岁)的尿蛋白方面优于安慰剂
FIONA - OLE 研究	是一项开放、单臂安全性扩展性研究,共纳入 100 例 1~18 岁的 CKD 伴蛋白尿患儿,主要研究终点是不良事件发生率、血钾水平、收缩压(SBP)从基线到第(540±7)d 的变化
FINE - ONE 研究	旨在证实 1 型糖尿病(T1DM)相关 CKD 人群中,非奈利酮在 6 个月内降低 UACR 的效果优于安慰剂
FINEARTS - HF 研究	旨在评估与安慰剂相比,在标准治疗基础上加用非奈利酮对 LVEF ≥ 40% 的症状性心力衰竭(HFmrEF / HFpEF)患者的有效性(包括心血管死亡和总心力衰竭事件)和安全性
REDEFINE - HF 研究	旨在评估在标准治疗基础上,与安慰剂相比,非奈利酮在 LVEF 为 40% 的失代偿性心力衰竭(HFmrEF / HFpEF)患者中减少总心力衰竭事件(首次和复发)和心血管死亡方面的有效性和安全性
CONFIRMATION - HF 研究	旨在因心力衰竭住院(或因心力衰竭住院后近期出院)的患者中(不考虑 LVEF)评估与标准治疗相比,非奈利酮联合 SGL - T2i 抑制剂的有效性
FINALITY - HF 研究	旨在评估 < 40% 的 HFpEF 患者在标准治疗基础上,与安慰剂相比,非奈利酮的有效性和安全性,这些患者不耐受或不符合使用螺内酯或依普利酮等甾体 MRA 治疗的条件
CONFIDENCE 研究	评估非奈利酮与恩格列净联合治疗是否优于单药治疗

《非奈利酮临床应用与药学监护中国专家共识》
专家组

核心专家组

郭 澄	上海交通大学医学院附属第六人民医院
范国荣	上海交通大学医学院附属第一人民医院
戴海斌	浙江大学医学院附属第二医院
赖伟华	广东省人民医院
赵振宇	天津医科大学朱宪彝纪念医院
王永庆	江苏省人民医院
邵 华	东南大学附属中大医院

专家组顾问

汪年松	上海交通大学医学院附属第六人民医院
冉兴无	四川大学华西医院
段仲胜	上海交通大学医学院附属第九人民医院

执笔

朱万虎	上海交通大学医学院附属第六人民医院
张剑萍	上海交通大学医学院附属第六人民医院
郭 澄	上海交通大学医学院附属第六人民医院

专家组成员(按姓氏笔画排序)

马培志	河南省人民医院
王永庆	江苏省人民医院
邓银华	湖南省人民医院

卢晓阳 浙江大学医学院附属第一医院
庄捷 福建省立医院
麦海燕 中山大学附属第三医院
劳海燕 广东省人民医院
李亦蕾 南方医科大学南方医院
李晓敏 东南大学附属中大医院
杨建华 新疆医科大学第一附属医院
沈承武 山东省立医院
张四喜 吉林大学第一医院
邵华 东南大学附属中大医院
范国荣 上海交通大学医学院附属第一人民医院
金鹏飞 北京医院
封卫毅 西安交通大学第一附属医院
赵振宇 天津医科大学朱宪彝纪念医院
胡锦芳 南昌大学第一附属医院
段京莉 北京大学国际医院
郭澄 上海交通大学医学院附属第六人民医院
唐可京 中山大学附属第一医院
黄景彬 陆军军医大学第二附属医院
康建 郑州大学第一附属医院
彭晓青 广东省广州市第一人民医院
谢守霞 广东省深圳市人民医院
赖伟华 广东省人民医院
蔡爽 中国医科大学附属第一医院
潘莉丽 江西省南昌市人民医院
戴海斌 浙江大学医学院附属第二医院

参考文献

- [1] BRENNER BM, COOPER ME, DE ZEEUW D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 861 – 869.
- [2] COLEMAN CI, WEEDA ER, KHARAT A, et al. Impact of angiotensin – converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on renal and mortality outcomes in people with type 2 diabetes and proteinuria[J]. Diabet Med, 2020, 37(1): 44 – 52.
- [3] SKALKOS E, RAJAGOPAL R, SIMMONS D. Diabetes Management and Outcomes among Patients with Type 2 Diabetes Attending a Renal Service[J]. J Diabetes Res, 2023, 2023: 1969145.
- [4] MARRE M, LIEVRE M, CHATELLIER G, et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study)[J]. BMJ, 2004, 328(7438): 495.
- [5] BARRERA – CHIMAL J, LIMA – POSADA I, BAKRIS GL, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease – mechanistic and therapeutic effects[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(1): 56 – 70.
- [6] 王行环, 王强, 靳英辉, 等. 临床实践指南的制订评价与实施[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 10 – 413.
- [7] KINTSCHER U, EDELMANN F. The non – steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone and heart failure with preserved ejection fraction[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 162.
- [8] FRACCAROLLO D, GEFERS R, GALUPPO P, et al. Mineralocorticoid receptor promotes cardiac macrophage inflammation[J]. Basic Res Cardiol, 2024, 119(2): 243 – 260.
- [9] CHEN X, LI X, ZHANG K, et al. The role of a novel mineralocorticoid receptor antagonist, finerenone, in chronic kidney disease: mechanisms and clinical advances[J]. Clin Exp Nephrol, 2024, 28(2): 125 – 135.
- [10] LIMA PI, SOULIE M, STEPHAN Y, et al. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone Improves Diastolic Dysfunction in Preclinical Nondiabetic Chronic Kidney Disease[J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(12): e32971.
- [11] IBARROLA J, GARCIA – PENA A, MATILLA L, et al. A New Role for the Aldosterone / Mineralocorticoid Receptor Pathway in the Development of Mitral Valve Prolapse[J]. Circ Res, 2020, 127(3): e80 – e93.
- [12] 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): e254.
- [13] AYUZAWA N, FUJITA T. The Mineralocorticoid Receptor in Salt – Sensitive Hypertension and Renal Injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(2): 279 – 289.
- [14] EPSTEIN M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signaling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury: From Hans Selye to the Present[J]. Am J Nephrol, 2021, 52(3): 209 – 216.
- [15] HABIBI J, HOMAN C, NAZ H, et al. Endothelial MRs Mediate Western Diet – Induced Lipid Disorders and Skeletal Muscle Insulin Resistance in Females[J]. Endocrinology, 2023, 164(7): bqad091.
- [16] GEORGIANOS PI, AGARWAL R. Mineralocorticoid Receptor Antagonism in Chronic Kidney Disease[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(9): 2281 – 2291.
- [17] RAVID JD, LAFFIN LJ. Effects of Finerenone, a Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist, on Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, and Blood Pressure[J]. Curr Cardiol Rep, 2022, 24(10): 1251 – 1259.
- [18] KAWANAMI D, TAKASHI Y, MUTA Y, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 754239.
- [19] SINGH AK, SINGH A, SINGH R, et al. Finerenone in diabetic kidney disease: A systematic review and critical appraisal[J]. Diabetes Metab Syndr, 2022, 16(10): 102638.
- [20] FUJII W, SHIBATA S. Mineralocorticoid Receptor Antago-

- nists for Preventing Chronic Kidney Disease Progression: Current Evidence and Future Challenges[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):695 – 704.
- [21] MENON DP, QI G, KIM S K, et al. Vascular cell – specific roles of mineralocorticoid receptors in pulmonary hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(3):935482712.
- [22] CHEN X, LI X, ZHANG K, et al. The role of a novel mineralocorticoid receptor antagonist, finerenone, in chronic kidney disease: mechanisms and clinical advances [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2024, 28(2):125 – 135.
- [23] CHEN Q, WEI G, WANG Y, et al. Efficacy and safety of non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists for renal and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease: A meta – analysis of randomized clinical trials [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1338044.
- [24] KOLKHOF P, BARFACKER L. 30 Years of the Mineralocorticoid Receptor: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development[J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(1):T125 – T140.
- [25] KOLKHOF P, JOSEPH A, KINTSCHER U. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism for cardiovascular and renal disorders – New perspectives for combination therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172:105859.
- [26] VENKATESAN K, CHERYETH M, VERGHESE AT, et al. Finerenone and diabetic renal disease: a narrative review[J]. *Endocrine*, 2024, 86(3):882 – 889.
- [27] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2024[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(S1):S219 – S230.
- [28] JOSEPH JJ, DEEDWANIA P, ACHARYA T, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults with Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2022, 145(9):e722 – e759.
- [29] ROSSING P, CARAMORI ML, CHAN J, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(5S):S1 – S127.
- [30] MARX N, FEDERICI M, SCHÜTT K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(39):4043 – 4140.
- [31] ROSANO G, MOURA B, METRA M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(6):872 – 881.
- [32] 中华医学会全科医学分会,《中国糖尿病肾脏病基层管理指南》编写专家组. 中国糖尿病肾脏病基层管理指南[J]. *中华全科医师杂志*, 2023, 22(2):146 – 157.
- [33] 中华中医药学会, 北京中医药大学东直门医院, 北京中医药大学, 等. 糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南[J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(4):580 – 592.
- [34] 中国中西医结合学会内分泌专业委员会糖尿病肾脏病专业委员会, 中国微循环学会中医与微循环专业委员会. 糖尿病肾脏病中西医结合防治专家共识(2023版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(8):690 – 702.
- [35] 《中华内科杂志》编辑委员会, 盐皮质激素受体拮抗剂临床应用共识专家组. 盐皮质激素受体拮抗剂临床应用多学科中国专家共识(2022)[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(9):981 – 999.
- [36] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3):255 – 304.
- [37] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315 – 409.
- [38] MCDONAGH TA, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599 – 3726.
- [39] KASIAKOGIAS A, ROSEI EA, CAMAFORT M, et al. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: position paper by the European Society of Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2021, 39(8):1522 – 1545.
- [40] MADDOX TM, JANUZZI JJ, ALLEN LA, 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.
- [41] 北京高血压防治协会, 北京糖尿病防治协会, 北京慢性病防治与健康教育研究会, 等. 基层心血管病综合管理实践指南 2020[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2020, 12(8):1 – 73.
- [42] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第2版)[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2019, 11(7):1 – 78.
- [43] MULATERO P, SECHI LA, WILLIAMS TA, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2020, 38(10):1929 – 1936.
- [44] 中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(9):727 – 736.
- [45] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):24 – 56.
- [46] VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL, LAM C, et al. Finerenone in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Rationale and design of the FINEARTS – HF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2024, 26(6):1324 – 1333.
- [47] KOLKHOF P, KRETSCHMER A, BAERFACKER L, et al. Improved survival and nephroprotection in hypertensive rats by BAY 94 – 8862, a novel non – steroidal mineralocorticoid

- receptor antagonist[J]. *European Heart Journal Supplements*, 2012,33:978 – 979.
- [48] TEZUKA Y, ITO S. The Time to Reconsider Mineralocorticoid Receptor Blocking Strategy: Arrival of Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Blockers [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24(7):215 – 224.
- [49] 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.
- [50] FRAMPTON JE. Finerenone: First Approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(15):1787 – 1794.
- [51] DIAZ N. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2020 (November 13 – 17, 2020 – Virtual Meeting) [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2021, 57(1):61 – 67.
- [52] PATEL V, JOHARAPURKAR A, JAIN M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney diseases[J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82(3):341 – 363.
- [53] WENDL T, FRECHEN S, GERISCH M, et al. Physiologically – based pharmacokinetic modeling to predict CYP3A4 – mediated drug – drug interactions of finerenone[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2022, 11(2):199 – 211.
- [54] HEINIG R, EISSING T. The Pharmacokinetics of the Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62(12):1673 – 1693.
- [55] HEINIG R, NAGELSCHMITZ J, LOEWEN S. Results From Phase I Studies Investigating the Dose Linearity of Finerenone Tablets and the Influence of Food or pH – Modifying Comedications on its Pharmacokinetics in Healthy Male Volunteers[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2022, 47(4):549 – 559.
- [56] 陈本川. 治疗糖尿病肾病新药:非奈利酮(finerenone)薄膜包衣片[J]. *医药导报*, 2022, 41(3):417 – 423.
- [57] WISH JB, PERGOLA P. Evolution of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in the Treatment of Chronic Kidney Disease Associated with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2022, 6(6):536 – 551.
- [58] BRATER DC. Update in diuretic therapy: Clinical pharmacology[J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31(6):483 – 494.
- [59] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(S1):S1 – S264.
- [60] 《非奈利酮在糖尿病合并慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识(2023版)》专家组. 非奈利酮在糖尿病合并慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识(2023版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2023, 39(10):800 – 808.
- [61] BAKRIS GL, AGARWAL R, ANKER SD, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial[J]. *Am J Nephrol*, 2019, 50(5):333 – 344.
- [62] BAKRIS GL, AGARWAL R, ANKER SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23):2219 – 2229.
- [63] RUILOPE LM, AGARWAL R, ANKER SD, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial[J]. *Am J Nephrol*, 2019, 50(5):345 – 356.
- [64] PITT B, FILIPPATOS G, AGARWAL R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24):2252 – 2263.
- [65] AGARWAL R, FILIPPATOS G, PITT B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: The FIDELITY pooled analysis[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(6):474 – 484.
- [66] FILIPPATOS G, ANKER SD, BAKRIS GL, et al. Finerenone and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease and type 2 diabetes[J]. *ESC Heart Fail*, 2025, 12(1):185 – 188.
- [67] MENTZ RJ, ANKER SD, PITT B, et al. Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by diuretic use: A FIDELITY analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2025, 27(5):764 – 774.
- [68] ZHANG H, XIE J, HAO C, et al. Finerenone in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: The FIDELIO – DKD Subgroup from China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2023, 9(6):498 – 506.
- [69] SATO A, NISHIMOTO M. Real – world use of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes based on large – scale clinical studies: FIDELIO – DKD and FIGARO – DKD[J]. *Hypertens Res*, 2025, 48(6):1929 – 1938.
- [70] LI P, ZHENG H, MA J, et al. Impact of finerenone on chronic kidney disease progression in Chinese patients with type 2 diabetes: a FIGARO – DKD subgroup analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16:1568438.
- [71] LI P, AN Y, ZHENG H, et al. WCN24 – 432 Finerenone in Chinese Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Fidelity Analysis[J]. *Kidney International Reports*, 2024, 9(S4):S221.
- [72] NICHOLAS SB, CORREA – ROTTER R, DESAI NR, et al. First interim results from FINE – REAL: a prospective, non – interventional, phase 4 study providing insights into the use and safety of finerenone in a routine clinical setting [J]. *J Nephrol*, 2024, 37(8):2223 – 2232.
- [73] 中国高血压防治指南修订委员会, 中国高血压联盟, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志*, 2024, 32(7):603 – 700.
- [74] CALIN P, VIOREL M, LUCHIANA P, et al. Masked nocturnal hypertension as a result of high prevalence of non – dippers among apparently well – controlled hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: data from a prospective study [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1):130.

- [75] AGARWAL R, PITT B, PALMER BF, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate – to – advanced chronic kidney disease[J]. Clin Kidney J, 2023, 16(2):293 – 302.
- [76] FILIPPATOS G, ANKER SD, BOHM 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.
- [77] AGARWAL R, KOLKHOF P, BAKRIS G, et al. Steroidal and non – steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine[J]. Eur Heart J, 2021, 42(2):152 – 161.
- [78] FILIPPATOS G, ANKER SD, AGARWAL R, et al. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO – DKD Trial[J]. Circulation, 2022, 145(6):437 – 447.
- [79] SOLOMON SD, MCMURRAY J, VADUGANATHAN M, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction[J]. N Engl J Med, 2024, 391(16):1475 – 1485.
- [80] VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL, DESAI AS, et al. Time to Significant Benefit of Finerenone in Patients With Heart Failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2025, 85(2):199 – 202.
- [81] VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL, DESAI AS, et al. Estimated Long – Term Benefits of Finerenone in Heart Failure: A Prespecified Secondary Analysis of the FINEARTS – HF Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Cardiol, 2025, 10(2):176 – 181.
- [82] DOCHERTY KF, HENDERSON AD, JHUND PS, et al. Efficacy and Safety of Finerenone Across the Ejection Fraction Spectrum in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the FINEARTS – HF Trial[J]. Circulation, 2025, 151(1):45 – 58.
- [83] VADUGANATHAN M, FILIPPATOS G, CLAGGETT BL, et al. Finerenone in heart failure and chronic kidney disease with type 2 diabetes: FINE – HEART pooled analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes[J]. Nat Med, 2024, 30(12):3758 – 3764.
- [84] CHO A, PARK HC, LEE YK, et al. Progression of Diabetic Retinopathy and Declining Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020:8784139.
- [85] AMIR HN, WAN ZW, WAN AHW, et al. Evaluating the potential of retinal photography in chronic kidney disease detection: A review[J]. Peer J, 2024, 12:e17786.
- [86] ROSSING P, GARWEG JG, ANKER SD, et al. Effect of finerenone on the occurrence of vision – threatening complications in patients with non – proliferative diabetic retinopathy: Pooled analysis of two studies using routine ophthalmological examinations from clinical trial participants (ReFineDR / DeFineDR)[J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25(3):894 – 898.
- [87] 梅长林, 陈晓农, 郝传明, 等. 慢性肾脏病高钾血症风险评估及管理专家建议(2020版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(44):3489 – 3493.
- [88] 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.
- [89] 翟葳葳, 余巧玲, 刘平, 等. 非奈利酮在2型糖尿病合并慢性肾病治疗中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(9):1067 – 1074.
- [90] 梅长林, 陈晓农, 郝传明, 等. 慢性肾脏病高钾血症风险评估模型的建立[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(44):3498 – 3503.
- [91] ZHANG J, HE X, WU J. The Impact of Hyperkalemia on Mortality and Healthcare Resource Utilization Among Patients With Chronic Kidney Disease: A Matched Cohort Study in China[J]. Front Public Health, 2022, 10:855395.
- [92] CLASE CM, CARRERO JJ, ELLISON DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. Kidney Int, 2020, 97(1):42 – 61.
- [93] WANNER C, FIORETTO P, KOVESDY CP, et al. Potassium management with finerenone: Practical aspects[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2022, 5(6):e360.
- [94] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(10):781 – 792.
- [95] 胡功利, 王仲书, 陈力. 基于FAERS的盐皮质激素受体拮抗剂不良事件信号挖掘[J]. 中国药业, 2024, 33(18):108 – 113.
- [96] 中华医学会糖尿病学分会. 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8):23.
- [97] 高月霞, 刘国恩, 孙华. 尿毒症透析治疗价格谈判机制研究[J]. 社会保障研究, 2012(1):35 – 40.
- [98] WANG L, XU X, ZHANG M, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: Results From the Sixth China Chronic Disease and Risk Factor Surveillance[J]. JAMA Intern Med, 2023, 183(4):298 – 310.
- [99] ZHANG W, REN H, LIAO Q, et al. Cost – Effectiveness and Clinical Outcomes of Secondary Hyperparathyroidism Treatments in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. Calcif Tissue Int, 2024, 114(4):368 – 376.
- [100] MING J, HONG G, XU Y, et al. Cost – effectiveness of Finerenone in Addition to Standard of Care for Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes in China[J]. Adv Ther, 2024, 41(8):3138 – 3158.
- [101] 赵颖, 崔霞, 曹璐, 等. 非奈利酮片治疗2型糖尿病相关慢性肾病快速卫生技术评估[J]. 中国药业, 2025, 34(8):109 – 114.

(收稿日期:2025 – 05 – 17;修回日期:2025 – 06 – 25)