



Кардиоренальные эффекты финеренона и его место в терапии хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

В.В. Салухов^{✉1}, М.Ш. Шамхалова², А.В. Дуганова¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Хроническая болезнь почек (ХБП) – одно из самых частых осложнений сахарного диабета (СД) и независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на терапию ХБП у пациентов с СД 2-го типа (СД 2) в соответствии с действующими рекомендациями, риск развития у них почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений остается высоким. До настоящего времени средства лечения ХБП у пациентов с СД 2 не устранили остаточный риск прогрессирования поражения почек, связанный с воспалением и фиброзом. В обзоре представлены результаты исследований FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD и их объединенного анализа FIDELITY, посвященных оценке эффективности и безопасности селективного нестероидного антагониста минералокортикоидных рецепторов финеренона в лечении больных СД 2 с ХБП различных стадий. Рассмотрены современные патофизиологические аспекты гиперактивации минералокортикоидных рецепторов и особенности их блокады стероидными и нестероидными антагонистами минералокортикоидных рецепторов, различия их фармакологических эффектов, преимуществ и нежелательные явления финеренона в рандомизированных исследованиях. Приведены вероятные механизмы ранних и отсроченных эффектов финеренона, которые реализовались в благотворном влиянии на сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных СД 2 с ХБП. Предложен практический протокол инициации и титрации финеренона, нацеленный на уменьшение риска гиперкалиемии. Проанализированы современные рекомендации, касающиеся терапии ХБП у больных СД 2, определено место финеренона в нефропротективной комбинированной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, диабетическая болезнь почек, сердечно-сосудистый риск, воспаление, фиброз, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, финеренон, спиронолактон, эплеренон

Для цитирования: Салухов В.В., Шамхалова М.Ш., Дуганова А.В. Кардиоренальные эффекты финеренона и его место в терапии хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2023;95(3):261–273. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202152

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Finerenone cardiorenal effects and its placement in treatment of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A review

Vladimir V. Salukhov^{✉1}, Minara S. Shamkhalova², Alla V. Duganova¹

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common complications of diabetes mellitus and an independent risk factor for cardiovascular disease. Despite guideline-directed therapy of CKD in patients with type 2 diabetes, the risk of renal failure and cardiovascular events still remains high. To date, current medications for CKD haven't reduced enough the residual risk associated with inflammation and fibrosis in patients with type 2 diabetes. Here, in this review we present the results of FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD trials and their pooled analysis FIDELITY, aimed to evaluate the effectiveness and safety of selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in patients with type 2 diabetes with wide range stages of CKD. Modern pathophysiological aspects of mineralocorticoid receptor hyperactivation and features of their blockade by steroidal and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists are considered, differences in pharmacological effects between them are also discussed, finerenone benefits and its adverse events, demonstrated in randomized clinical trials are considered here. The probable mechanisms of early and delayed action of finerenone, which were realized in beneficial cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes with CKD, are presented here. Practical points for finerenone initiation and titration are indicated, aimed to minimize the hyperkalemia risk. Current guidelines for CKD treatment in patients with type 2 diabetes are analyzed, the finerenone placement in combined nephroprotective therapy is determined.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetic kidney disease, cardiovascular risk, inflammation, fibrosis, mineralocorticoid receptor antagonists, finerenone, spironolactone, eplerenone

For citation: Salukhov VV, Shamkhalova MS, Duganova AV. Finerenone cardiorenal effects and its placement in treatment of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(3):261–273. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202152

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, нач. 1-й каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Шамхалова Минара Шамхаловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: shamkhalova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3433-0142

[✉]Vladimir V. Salukhov. E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Minara S. Shamkhalova. ORCID: 0000-0002-3433-0142

Введение

Осложнения сахарного диабета 2-го типа (СД 2) определяют серьезные медицинские последствия для пациентов, поскольку ведут к их инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни. Одним из наиболее грозных и нередко прогностически неблагоприятных осложнений СД 2 является хроническая болезнь почек (ХБП), которая развивается примерно у 40% пациентов. Подсчитано, что в мире в 2021 г. этой патологией страдали почти 215 млн лиц с СД, который является основной причиной развития терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии (диализ или трансплантацию почки) [1].

Помимо этого, в многочисленных исследованиях убедительно показано, что, с одной стороны, ХБП у больных СД – независимый и существенный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти по этой причине, а с другой – и почка может выступать как орган-мишень для многих кардиоваскулярных факторов риска, определяющих прогрессирование почечной недостаточности [2]. Это порождает сложный патогенетический круг, разорвать который позволят лишь стратегии, способные снизить риск прогрессирования патологии почек и ССЗ [3].

К таким подходам, влияющим прежде всего на системную и внутривенную гипертензию, следует отнести применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которые реализуют свое действие за счет ингибирования синтеза ангиотензина II и/или активации его рецепторов, что приводит к снижению уровня альдостерона. Однако, несмотря на их эффективность, остаточный риск прогрессирования ХБП в течение 4–5 лет остается высоким почти у 1/2 пациентов с СД 2. Это обусловлено рефлекторным повышением выработки ренина и так называемым феноменом «прорыва альдостерона», с повышением его до уровня, предшествовавшего назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II (иАПФ/БРА) [4].

Настоящим открытием в снижении риска прогрессирования ХБП стало появление нового класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), которые помимо контроля гликемии проявляют гемодинамические и метаболические эффекты, оказывающие нефропротективное действие. Индуцированное иНГЛТ-2 снижение гиперfiltrации, внутривенной гипертензии и альбуминурии, восстановление почечной оксигенации и канальцево- клубочковой обратной связи с последующей нормализацией (сужением) диаметра афферентной артериолы клубочка, уменьшение массы тела и системного артериального давления – АД (без активации симпатической нервной системы) способствуют улучшению почечных исходов и замедлению прогрессирования ХБП [5].

Следует также отметить еще два класса сахароснижающих лекарственных средств, которые позитивно воздействуют на метаболический компонент патогенеза ХБП у больных СД 2, – это агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и в меньшей степени тиазолидиндионы. Их благотворное влияние на почки обусловлено, по-видимому, антиатеросклеротическими эффектами и влиянием на эндотелиальную дисфункцию, что реализуется в улучшении почечных исходов, в значительной степени объясняемых

снижением экскреции альбумина с мочой [6, 7]. Однако сегодня недостаточно доказательная база, которая позволила бы утверждать, что аГПП-1 или тиазолидиндионы замедлят прогрессирование ХБП у пациентов с СД 2.

Немаловажно, что иНГЛТ-2, аГПП-1 и тиазолидиндионы лишь косвенно влияют на факторы воспаления, играющего ключевую роль в развитии и прогрессировании почечной и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2. Хроническая воспалительная микросреда опосредует широкий спектр биологической активности, включая выживание, пролиферацию и гибель клеток, коррелирует с негативными ренальными и кардиальными исходами, а также со смертностью у пациентов с ХБП. Именно поэтому в последнее время возродился интерес к антагонистам минералокортикоидных рецепторов (МКР), отражающий насущную необходимость в терапии с противовоспалительным и антифибротическим потенциалом, что позволит снизить остаточный риск прогрессирования поражения почек и расширить медикаментозный арсенал интерниста.

Однако выполнение исследований, подразумевающих достижение конечной комбинированной почечной точки, традиционных, стероидных, антагонистов МКР (спиронолактона и эплеренона) было затруднено ввиду плохой переносимости и часто регистрируемых побочных эффектов, таких как гиперкалиемия, острое повреждение почек, гинекомастия и снижение либидо [8].

В рамках поиска новых стратегий, направленных на предотвращение повреждения органов и замедление снижения почечной функции, недавно разработаны нестероидные антагонисты МКР (нсАМКР), первый из которых – селективный нсАМКР финеренон – продемонстрировал в доказательных исследованиях улучшение почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХБП и СД 2.

В обзоре мы рассмотрели данные, касающиеся механизма действия, фармакологических и клинических различий между стероидными антагонистами МКР (спиронолактоном и эплереноном) и нсАМКР (финереноном), и привели результаты исследований последнего, доказавших его эффективность и безопасность, а также место в клинических рекомендациях для лечения пациентов с ХБП и СД 2.

Патологическая гиперактивация МКР как фактор прогрессирования почечной и сердечно-сосудистой патологии

Результаты исследований последнего десятилетия привели к пересмотру устоявшихся представлений о процессах, определяющих развитие и прогрессирование ХБП при СД 2. Согласно современным воззрениям в основе патогенеза ХБП при СД 2 помимо метаболических и гемодинамических нарушений лежат процессы воспаления и фиброза [1, 9]. Предполагается, что одним из пусковых механизмов воспаления и фиброза в почках и сердце является гиперактивация МКР [10].

Представления о роли МКР за прошедшие годы также претерпели серьезные изменения, но долгое время считалось, что МКР является рецептором альдостерона с реализацией его водно-солевых эффектов в дистальном отделе нефрона. Однако уже накопились сведения о том, что МКР представляет собой лиганд-индуцируемый фактор транскрипции, который находится в цитозоле клеток в неактив-

ном состоянии и активируется рядом стимулов с последующей реализацией различных эффектов [11].

Его активация происходит в результате связывания с лигандом (например, альдостероном или кортизолом) и сопровождается конформационными изменениями, которые прежде всего касаются Helix 12 участка рецептора. Образовавшийся комплекс лиганд–рецептор мигрирует в ядро, где Helix 12 производит набор соответствующих кофакторов (коактиваторов или корепрессоров), после чего осуществляется транскрипция мРНК и синтез белков [12]. МКР обнаруживаются не только в подоцитах и других эпителиальных клетках почек, но и в легких, сердце и мозге, помимо этого они экспрессированы в неэпителиальных клетках: в мезангиальных клетках почечного клубочка, в гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, иммунных клетках (макрофагах, Т-лимфоцитах) [13]. В физиологических условиях через активацию МКР регулируется целый спектр разнообразных эффектов: контроль водно-электролитного баланса, АД, нейрональных ответов, участие в формировании адаптивного ответа на повреждение, инфекцию и т.д.

Однако при сердечно-сосудистой патологии, СД, ХБП и других заболеваниях на фоне чрезмерного уровня альдостерона и кортизола увеличивается экспрессия МКР, а также влияние лиганд-независимых триггеров (высокая нагрузка, гипергликемия, оксидативный стресс, висцеральное ожирение), что может вызвать так называемую гиперактивацию МКР [14]. Еще одним установленным стимулом для МКР является лиганд-независимый регуляторный белок семейства Ras – малая гуанозинтрифосфатаза-1 (Rac1), который способен активировать МКР в отсутствие альдостерона.

Гиперактивация МКР как патофизиологический процесс приобретает самостоятельное значение и в свою очередь может индуцировать активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы и стимулировать реакции свободно-радикального окисления, что способствует дополнительному высвобождению стероидных гормонов, замыкая порочный патологический круг.

Длительная гиперактивация МКР запускает неадаптивный воспалительный ответ и процессы фиброза за счет повышения выработки профибротических медиаторов (трансформирующего фактора роста β , фактора роста соединительной ткани, ингибитора активатора плазминогена-1 и др.), что стимулирует пролиферацию фибробластов. Повышение экспрессии молекул адгезии и выработка воспалительных цитокинов (межклеточной молекулы адгезии 1, интерлейкина-6, интерферона γ , фактора некроза опухоли α) способствуют поляризации макрофагов в провоспалительный фенотип M1 и активации T-клеток. Одновременно с этим оксидативный стресс через увеличение экспрессии и активности оксидазы никотинамидадениндинуклеотидфосфат с увеличением образования активных форм кислорода вызывает повреждение клеток и трансформацию белков. При этом повышение экспрессии кальциевых каналов вазоактивных факторов, снижение активности синтазы оксида азота приводят к гемодинамическим нарушениям и кальцификации сосудов.

Эти эффекты гиперактивации МКР запускают функциональные и структурные изменения почек и сердца, заканчиваясь развитием метаболических нарушений, артериальной гипертензии, осложнений ССЗ и прогрессирующей ХБП [16]. Применительно к последнему следует отметить, что в почках описанные эффекты гиперактивации МКР приводят к повреждению гломерулярных подоцитов и пролиферации мезангиальных клеток, утолще-

нию базальной мембраны и нарушению, таким образом, фильтрационного барьера. Результирующим следствием подобных изменений, к тому же ассоциированных с гиперфильтрацией и внутриклубочковой гипертензией, является развитие альбуминурии, которая усугубляет процессы гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза и, таким образом, еще в большей степени ускоряет снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [13]. В связи с этим воздействие на процессы воспаления и фиброза, опосредованные патологической гиперактивацией МКР, может быть потенциальной клинически значимой мишенью в целях улучшения почечных исходов и снижения кардиоваскулярного риска.

Механизм действия финеренона и стероидных антагонистов МКР на основе их структурных особенностей

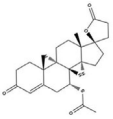
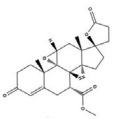
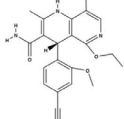
Спиринолактон и эплеренон имеют стероидную структуру, что позволяет им подобно минералокортикоидам беспрепятственно проходить через клеточную мембрану. Эти препараты подавляют активацию МКР путем конкурентного связывания в цитоплазме, что приводит к снижению альдостерон-опосредованных эффектов в организме [13]. Однако спиринолактон или эплеренон, будучи плоскими стероидными молекулами, после связывания с рецептором не способны длительно поддерживать конформацию МКР как антагониста и быстро диссоциируют.

Кроме того, стероидные антагонисты МКР не влияют на Helix 12 участок рецептора и в полной мере не препятствуют переходу его конформации в агонист для набора стимулирующих кофакторов, в том числе отвечающих за синтез медиаторов воспаления и фиброза. Вследствие этого спиринолактон и эплеренон не полностью блокируют альдостерон-опосредованные эффекты МКР и, как следствие, проявляют свойства частичных агонистов рецепторов [15]. В отличие от стероидных антагонистов МКР финеренон благодаря нестероидной объемной (громоздкой) структуре способен изменять конформацию МКР в области Helix 12 участка, в результате чего рецептор не может принимать конформацию агониста даже после диссоциации препарата, что позволяет финеренону выступать более полноценным антагонистом МКР.

Финеренон обладает более высоким сродством к МКР, более эффективно замедляет транслокацию МКР в ядро и его накопление там, а также ингибирует набор кофакторов (коактиваторов) соответствующих генов. Это реализуется в более эффективную блокаду транскрипции воспалительных и фиброзных генов в неэпителиальных клетках сердца и почек и может объяснять более выраженное противовоспалительное и антифиброзное действие финеренона, заметно превышающее эффективность стероидных антагонистов МКР в экспериментальных исследованиях. Так, в доклинических исследованиях финеренон в большей степени уменьшал экспрессию мРНК ряда медиаторов воспаления и фиброза в почках и сердце по сравнению со спиринолактоном и эплереноном [17, 18]. Основные различия фармакокинетических свойств стероидных антагонистов МКР и финеренона приведены в табл. 1.

Финеренон также контролирует воспаление, стимулируя экспрессию M2-противовоспалительных макрофагов и уменьшает популяцию воспалительных: CD11b+, F4/80+ и Ly6C. Кроме того, финеренон продемонстрировал уменьшение эндотелиальной дисфункции за счет увеличения биодоступности оксида азота и снижения уровня супероксиданиона, с повышением активности сосудистой и почечной

Таблица 1. Фармакокинетические свойства антагонистов МКР [13, 16]
Table 1. Pharmacokinetic properties of mineralocorticoid receptor antagonists

Показатель	Спиронолактон (I поколение)	Эплеренон (II поколение)	Финеренон (III поколение)
Химическая структура			
Молекулярная структура	Плоская (стероидная)	Плоская (стероидная)	Объемная (нестероидная)
Химическая формула	C ₂₄ H ₃₂ O ₄ S	C ₂₄ H ₃₀ O ₆	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃
Эффективность блокирования МКР	+++	+	+++
Селективность (к МКР)	+	++	+++
Проникновение в центральную нервную систему	+	+	-
Период полувыведения, ч	>12/≥24	4–6	~2–3
Активные метаболиты	++ (является пролекарством)	-	-
Распределение в тканях (почки:сердце)	6:1	3:1	1:1
Влияние на систолическое АД, мм рт. ст.	~10	~3	~3
Сродство к рецепторам прогестерона и андрогенов	+++	++	-*
Побочные эффекты, связанные с гипофиз-гонадной осью: гинекомастия, импотенция, болезненность молочных желез, нарушения менструального цикла	+++	++	-*
Побочные эффекты, связанные с гиперкалиемией	+++	++	+

*Требуется более длительные исследования.

супероксиддисмутазы у крыс с хроническим заболеванием почек [19]. Благодаря прямым антифибротическим свойствам финеренона снижались отложение миофибробластов и коллагена, а также экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 почек в экспериментальной модели прогрессирующего фиброза почек на мышах [20]. Сообщается, что в отличие от стероидных антагонистов МКР финеренон более выраженно блокирует накопление макрофагов в модели экспериментального воспаления, в то время как эплеренон не оказывает на это существенного влияния.

В более раннем исследовании финеренон ингибировал альдостерон-индуцированную экспрессию профибротического гена *tenascin-X* в кардиомиоцитарной клеточной линии крыс, тогда как эплеренон проявлял лишь слабую активность, а спиронолактон и вовсе не оказывал влияния на экспрессию этого гена [21]. Это, безусловно, позволяет предположить, что под влиянием финеренона индуцируется позитивный профиль экспрессии сердечных генов, что находит свое подтверждение в виде дифференциальной экспрессии мозгового натрийуретического пептида и тропонина Т типа 2. Кроме того, финеренон оказывал благоприятное влияние на сосуды в виде восстановления их целостности и предотвращения этого неблагоприятного ремоделирования в различных моделях сосудистого повреждения у мышей.

Исследования клинической эффективности финеренона при ХБП у пациентов с СД 2

В октябре 2020 г., а затем в августе 2021 г. были представлены результаты многоцентровых слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) FIDELIO-DKD (Finerenone in reducing kidney

failure and disease progression in Diabetic Kidney Disease) и FIGARO-DKD (Finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in Diabetic Kidney Disease), посвященных оценке влияния перорального приема препарата финеренон на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с ХБП и СД 2. Исследования, которые получили названия знаменитых опер Людвиг ван Бетховена и Вольфганга Амадея Моцарта, как инструменты в музыкальной партитуре дополняют друг друга, совместно изучая ХБП во всем диапазоне снижения СКФ и выраженности альбуминурии у пациентов с СД 2.

Так, в РКИ FIDELIO-DKD в качестве первичных исходов оценивали эффекты финеренона в отношении замедления темпов прогрессирования ХБП III–IV стадий на фоне СД 2, а в FIGARO-DKD – эффекты финеренона в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с более ранними стадиями ХБП. В соответствии с целями конечные точки исследований отличались друг от друга, однако первичная конечная точка одного из них была основной вторичной конечной точкой другого.

Примечательно, что в обоих исследованиях обязательным критерием включения была терапия пациентов максимально переносимыми дозами иАПФ или БРА, что особенно важно с точки зрения оценки безопасности (в частности, рисков развития гиперкалиемии). Еще одной особенностью выбранного дизайна данных РКИ стало не включение пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, что вместе с адекватным контролем АД обеспечивало корректную оценку выраженности и независимости органопротективного эффекта исследуемого препарата [16].

Эффективность и безопасность финеренона в исследовании FIDELIO-DKD

Это было первое РКИ III фазы, в котором оценивали эффективность и безопасность финеренона у пациентов с ХБП и СД 2. В общей сложности в него включили 5734 пациента с СД 2 и ХБП, медиана наблюдения которых составила в РКИ 2,6 года. ХБП по условиям включения подразумевала соотношение альбумина к креатинину в разовой порции мочи (А/Кр) от 30, но меньше 300 мг/г, расчетную СКФ (рСКФ) $\geq 25 < 60$ мл/мин/1,73 м² (для этой когорты с умеренно повышенной альбуминурией дополнителным критерием включения стало наличие диабетической ретинопатии) или А/Кр $\geq 300 \leq 5000$ мг/г и рСКФ $\geq 25 < 75$ мл/мин/1,73 м² [22].

Большинство (88,4%) пациентов имели рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (среднее значение рСКФ составило 44,3 мл/мин/1,73 м²); у 87,4% регистрировался очень высокий уровень альбуминурии (среднее значение А/Кр – 851 мг/г), что говорит о выраженном нарушении почечной функции. Включенные пациенты имели СД 2 средней продолжительностью 16,6 года, уровень гликированного гемоглобина на момент рандомизации составлял в среднем 7,7%. Большинство (64,1%) пациентов получали терапию инсулином и исходно имели сопутствующие заболевания (например, 97% – артериальную гипертензию, 46,8% – диабетическую ретинопатию, у 45,9% – в анамнезе ССЗ) [23].

Важно отметить, что у включенных пациентов регистрировали достижение целевых значений АД (со средним значением систолического АД 138 мм рт. ст.). Это отражает исходно хороший контроль с минимизацией гемодинамического пути прогрессирования ХБП, что позволяет оценить в РКИ воздействие финеренона на дополнительные мишени (в частности, на процессы воспаления и фиброза) для снижения почечных и сердечно-сосудистых рисков.

Согласно основным результатам данного исследования финеренон по сравнению с плацебо снижал риск развития событий первичной почечной конечной точки (включаящей время до развития терминальной почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ на 40% и больше от исходного уровня или смерти от почечных причин) на 18% (отношение рисков – ОР 0,82, 95% доверительный интервал – ДИ 0,73–0,93; $p=0,001$). Риск развития событий основной вторичной сердечно-сосудистой конечной точки (включаящей время до развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности – ГСН) в группе финеренона снижался на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,99; $p=0,03$) [22].

Не менее важно, что в данном исследовании 4-месячное применение финеренона привело к 31% снижению А/Кр (ОР 0,69, 95% ДИ 0,66–0,71) по сравнению с группой плацебо. Положительное влияние отмечено со стороны финеренона и на динамику рСКФ с первоначальным ее снижением по сравнению с плацебо уже через 1 мес исследования (финеренон 3,18: от -3,14 к -2,19; плацебо 0,73: от -1,03 к -0,44) с последующим улучшением угла наклона рСКФ (финеренон -2,66: от -2,96 к -2,36; плацебо -3,97: от -4,27 к -3,66). Но не только позитивным влиянием на первичную почечную и вторичную сердечно-сосудистую конечные точки можно охарактеризовать благотворное влияние финеренона. Согласно вторичному анализу исследования FIDELIO-DKD, проведенному G. Filippatos и соавт., выявлено значимое снижение на 29% риска впервые возникшей фибрилляции предсердий (ОР 0,71, 95% ДИ 0,53–0,94) в группе финеренона по сравнению с плацебо [24].

Прием финеренона сопровождался ожидаемым повышением уровня калия крови, что обусловлено участием МКР в регуляции его гомеостаза. В частности, к 4-му месяцу разница в содержании калия между группами финеренона и плацебо оказалась максимальной и составила 0,23 ммоль/л, а в общей сложности частота случаев гиперкалиемии в исследовании была 18,3% в группе финеренона по сравнению с группой плацебо – 9,0%. При этом отмечено, что концентрация калия в динамике оставалась стабильной на протяжении всего исследования. Вместе с тем не выявлено случаев смерти по причине гиперкалиемии, и лишь у небольшого числа пациентов она стала причиной госпитализации или прекращения терапии (0, 1,4 и 2,3% соответственно).

Следует также отметить, что в исследовании FIDELIO-DKD частота развития гиперкалиемии, потребовавшей прекращения терапии, оказалась ниже по сравнению с другими исследованиями, изучавшими совместное применение двух блокаторов РАС (ALTITUDE, VA NEPHRONE-D, AMBER) [23, 24]. Частота других осложнений блокирования МКР – гинекомастии, острого повреждения почек и острой почечной недостаточности – сопоставима между группами. Таким образом, результаты РКИ FIDELIO-DKD позволяют сделать вывод о высокой эффективности финеренона у пациентов с СД 2 и ХБП (преимущественно III–IV стадии) в отношении улучшения почечных и сердечно-сосудистых исходов, что сочетается с благоприятным профилем безопасности препарата.

Эффективность и безопасность финеренона в исследовании FIGARO-DKD

Вторым крупным РКИ финеренона стало исследование FIGARO-DKD, которое продлилось 3,4 года (медиана наблюдения). В РКИ изучали эффективность и безопасность финеренона в популяции из 7437 пациентов с более ранними стадиями ХБП на фоне СД 2 (А/Кр от 30, но ниже 300 мг/г, рСКФ составила 25–90 мл/мин/1,73 м² или А/Кр ≥ 300 мг/г и рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) [26].

Большинство (61,7%) включенных пациентов имели рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (среднее значение рСКФ составило 67,8 мл/мин/1,73 м²), у 46,4% регистрировался умеренно повышенный и у 50% – значительно повышенный уровень альбуминурии (среднее значение А/Кр – 312 мг/г).

Другие исходные характеристики пациентов (в том числе длительность течения СД 2, контроль гликемии и АД, наличие сопутствующих заболеваний, объем получаемой терапии и др.) сходны с аналогичными в популяции FIDELIO [27].

Более ранние стадии ХБП могут свидетельствовать о преобладании сердечно-сосудистых рисков над почечными у пациентов, включенных в данное исследование. Несмотря на то что в FIGARO включали пациентов с большей (по сравнению с FIDELIO) рСКФ, 82% из них все равно имели высокий или очень высокий уровень риска по шкале Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) за счет значительной альбуминурии [26].

Согласно основным результатам финеренон снижал относительный риск развития событий первичной сердечно-сосудистой конечной точки (включаящей время до развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или ГСН) на 13% (ОР 0,87, 95% ДИ 0,76–0,98; $p=0,03$) в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии с максимально переносимыми дозами иАПФ или БРА. Относительный риск развития событий основной вторичной почечной конечной

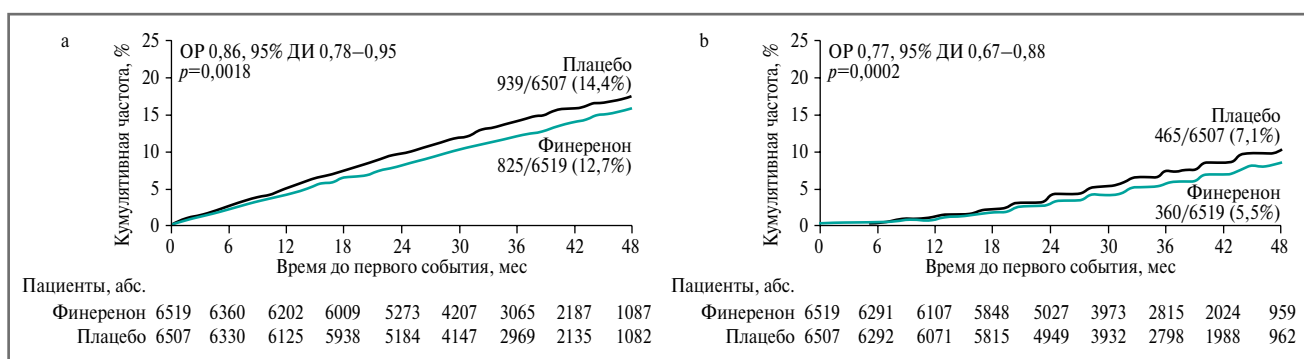


Рис. 1. Частота развития сердечно-сосудистой и почечной комбинированных конечных точек (адаптировано [30]): **а** – комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка; **б** – комбинированная почечная конечная точка.

Fig. 1. Incidence of cardiovascular and renal combined endpoints (adapted [30]): **a** – combined cardiovascular endpoint; **b** – combined renal endpoint.

Таблица 2. Основные сердечно-сосудистые исходы в объединенном анализе FIDELITY

Table 2. Major cardiovascular outcomes in FIDELITY's combined analysis

Показатель	Финеренон (n=6519)	Плацебо (n=6507)	ОР (95% ДИ)	NNT* за 3 года	P	
	абс. (%)	абс. (%)				
Комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка	825 (12,7)	939 (14,4)	0,86 (0,78–0,95)	46	0,0018	
смерть от сердечно-сосудистых причин	322 (4,9)	364 (5,6)	0,88 (0,76–1,02)		0,092	
Компоненты точки	нефатальный инфаркт миокарда	173 (2,7)	189 (2,8)	0,91 (0,74–1,12)		0,36
	нефатальный инсульт	198 (3,0)	198 (3,0)	0,99 (0,82–1,21)		0,95
	ГСН	256 (3,9)	325 (5,0)	0,78 (0,66–0,92)	91	0,0030

*Здесь и в табл. 3: NNT (number needed to treat) – число больных, которых требуется пролечить определенным препаратом, чтобы получить клинический эффект у 1 пациента (показатель тем лучше, чем меньше значение и короче срок). Оценивается в случае значимых различий.

точки оказался также ниже в группе финеренона по сравнению с плацебо (ОР 0,87, 95% ДИ 0,76–1,01; $p=0,069$). При субанализе вторичной почечной конечной точки отмечено, что финеренон оказывал более значимое влияние в когорте пациентов с исходно более выраженной альбуминурией (А/Кр > 300 мг/г), со значимым и ранним (к 4 мес) снижением альбуминурии независимо от исходных значений.

Примечательно, что в группе плацебо при оценке наклона рСКФ отмечено более медленное ее снижение среди пациентов с умеренно повышенной альбуминурией по сравнению со значительно повышенной (-2,1 мл/мин в год и -4,8 мл/мин в год соответственно), что еще раз доказывает представление о том, что альбуминурия является фактором риска прогрессирования ХБП. Несмотря на это, аналогично результатам исследования FIDELIO-DKD финеренон значительно замедлял хроническое снижение рСКФ по сравнению с плацебо [28].

В обеих группах отмечена сопоставимая частота гинекомастии, острого повреждения почек и низкая частота нежелательных явлений, связанных с гиперкалиемией, имевших клиническое значение (максимальная разница в уровне калия между группами составила 0,16 ммоль/л).

Таким образом, убедительные результаты исследования FIGARO-DKD показывают, что финеренон снижает риск прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с более ранними стадиями ХБП, что позволяет расширить представления о границах его эффективного применения.

Объединенный анализ FIDELITY

Поскольку РКИ FIDELIO и FIGARO являлись комплементарными друг другу и характеризовались схожими дизайном, методологией и оценкой результатов, планировалось провести их объединенный анализ, который получил название FIDELITY [30]. В него включили 13 171 пациента с ХБП I–IV стадий с альбуминурией (А/Кр – 30–5000 мг/г), что позволило серьезно расширить выборку и получить наиболее надежные данные по профилям эффективности и безопасности финеренона.

Результаты FIDELITY согласуются с таковыми в исследованиях FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD. Среди пациентов с ХБП I–IV стадий и СД 2, получавших финеренон в течение 3 лет, значительно снижались относительный сердечно-сосудистый риск – на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,78–0,95; $p=0,0018$) и относительный риск прогрессирования ХБП – на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,67–0,88; $p=0,0002$) по сравнению с плацебо (рис. 1).

Почечные и сердечно-сосудистые эффекты финеренона были однородными среди подгрупп с разными значениями рСКФ и А/Кр и не зависели от исходного уровня гликированного гемоглобина и сахароснижающей терапии (например, иНГЛТ-2 или аГПП-1), что подчеркивает независимость механизма реализации эффектов финеренона от других терапевтических подходов [30]. При анализе компонентов комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки можно сделать вывод, что все они имеют однонаправленный характер (табл. 2).

Таблица 3. Основные почечные исходы в объединенном анализе FIDELITY**Table 3. Primary renal outcomes in FIDELITY's combined analysis**

Показатель	Финеренон (n=6519)	Плацебо (n=6507)	ОР (95% ДИ)	NNT за 3 года	p
	абс. (%)	абс. (%)			
Комбинированная почечная конечная точка	360 (5,5)	465 (7,1)	0,77 (0,67–0,88)	60	0,0002
терминальная почечная недостаточность	254 (3,9)	297 (4,6)	0,84 (0,71–0,99)		0,039
инициация заместительной почечной терапии	151 (2,3)	188 (2,9)	0,80 (0,64–0,99)		0,040
Компоненты точки					
устойчивое снижение рСКФ до уровня меньше 15 мл/мин/1,73 м ²	195 (3,0)	237 (3,6)	0,81 (0,67–0,98)		0,026
устойчивое снижение рСКФ на 57% и больше	257 (3,9)	361 (5,5)	0,70 (0,60–0,83)	63	<0,0001
смерть от почечных причин	2 (меньше 0,1)	4 (меньше 0,1)	0,53 (0,10–2,91)		0,459

Примечательно, что анализ FIDELITY представил доказательство того, что финеренон снижает ГСН у пациентов с ХБП и СД 2 в популяции высокого риска развития сердечной недостаточности. Как следует из табл. 2, именно снижение относительного риска ГСН на 22% в группе финеренона явилось основным фактором более редкого достижения комбинированной сердечно-сосудистой точки по сравнению с плацебо.

В субанализе FIDELITY указано, что финеренон уменьшал риск комбинированного исхода смерти от ССЗ или первой ГСН (ОР 0,83, 95% ДИ 0,74–0,93; $p=0,002$), а также значимо снижал относительный риск повторной ГСН (ОР 0,79, 95% ДИ 0,64–0,96; $p=0,021$) и комбинации смерти от ССЗ или повторной ГСН (ОР 0,82, 95% ДИ 0,72–0,95; $p=0,006$) по сравнению с группой плацебо. При этом между группами финеренона и плацебо произошло раннее разделение кумулятивной частоты развития двух комбинированных исходов (смерть от ССЗ + первая ГСН и смерть от ССЗ + повторная ГСН), а также первой и повторной ГСН, которое с течением времени постоянно увеличивалось [34].

Полученный результат особенно важен, если учесть, что из РКИ исключались пациенты с симптомной и/или сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, а следовательно, способность финеренона снижать риск ГСН является новым ресурсом упреждающей терапии у больных СД 2 с ХБП в широком диапазоне нарушения почечной функции.

Не менее интересен анализ компонентов почечной комбинированной точки (табл. 3). Наиболее существенное влияние в суррогатных критериях почечных событий финеренон оказал на риск устойчивого снижения рСКФ \geq 57%, который был на 30% ниже, чем в группе плацебо.

Эффективность лечения финереноном не зависела от ССЗ, сердечной недостаточности или исходных показателей рСКФ или А/Кр. Тем не менее несколько более выраженный эффект, как показали последующие субанализы, демонстрировали пациенты с исходно более высокой рСКФ (60 мл/мин/1,73 м² и больше) или более низкой исходной альбуминурией (А/Кр<300 мг/г) [36]. Следует подчеркнуть, что эти результаты представляют собой первое доказательное исследование положительного влияния антагонистов МКР на тяжелые почечные исходы у больных СД 2.

Таким образом, суммарно во всех исследованиях финеренона III фазы удалось продемонстрировать надежные доказательства высокой эффективности препарата в сниже-

нии кардиоваскулярного и почечного риска у больных СД 2 с ХБП I–IV стадий, независимо от наличия исходного ССЗ. Важно, что в условиях двойной блокады – РАС и МКР – выявлено незначительное количество нежелательных явлений и отмечен хороший профиль безопасности [31].

Влияние финеренона на АД

Финеренон оказывал умеренное влияние на систолическое и диастолическое АД в выполненных РКИ. В 30-дневном исследовании ARTS финеренон в дозе 10 мг приводил к снижению систолического АД, которое составило $-4,2\pm 15,5$ мм рт. ст. Аналогично в исследовании ARTS-HF среднее изменение систолического АД по методу наименьших квадратов было от $-0,825$ до $-2,697$ мм рт. ст. при использовании от 2,5 до 20 мг финеренона [32]. Несколькими особняком стоят итоги исследования ARTS-DN, где части пациентов выполняли суточное мониторирование АД в динамике.

По сравнению с исходным плацебо-скорректированное изменение систолического АД при суточном мониторинге на 90-й день составило $-8,3$ мм рт. ст. (95% ДИ от $-18,8$ до $-3,6$) при приеме 15 мг финеренона и $-9,9$ мм рт. ст. (95% ДИ от $-17,7$ до $-2,0$) в группе, принимавшей 20 мг данного препарата. Примечательно, что финеренон уменьшал суточное, дневное и ночное систолическое АД, и при этом, несмотря на короткий период полувыведения, снижение АД сохранялось в течение суток при однократном приеме утром [33]. В целом эти результаты согласуются с таковыми в РКИ FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, где отмечено снижение систолического АД на 2,13 и 2,85 мм рт. ст. через 12 мес наблюдения соответственно.

Изучение взаимосвязи снижения офисного систолического АД в РКИ FIDELIO-DKD позволяет сделать вывод о незначительном влиянии этого эффекта финеренона на конечные точки исследования. Вариативный анализ показал, что во влиянии данного препарата на первичный почечный комбинированный и вторичный сердечно-сосудистый исходы только 13,8 и 12,6% эффекта лечения связаны с изменением офисного систолического АД для первичного почечного комбинированного исхода и вторичного сердечно-сосудистого исхода соответственно. Это подчеркивает тот факт, что кардионефропротективные свойства, продемонстрированные финереноном у больных СД 2 с ХБП, не определялись его эффектом снижения АД [34].

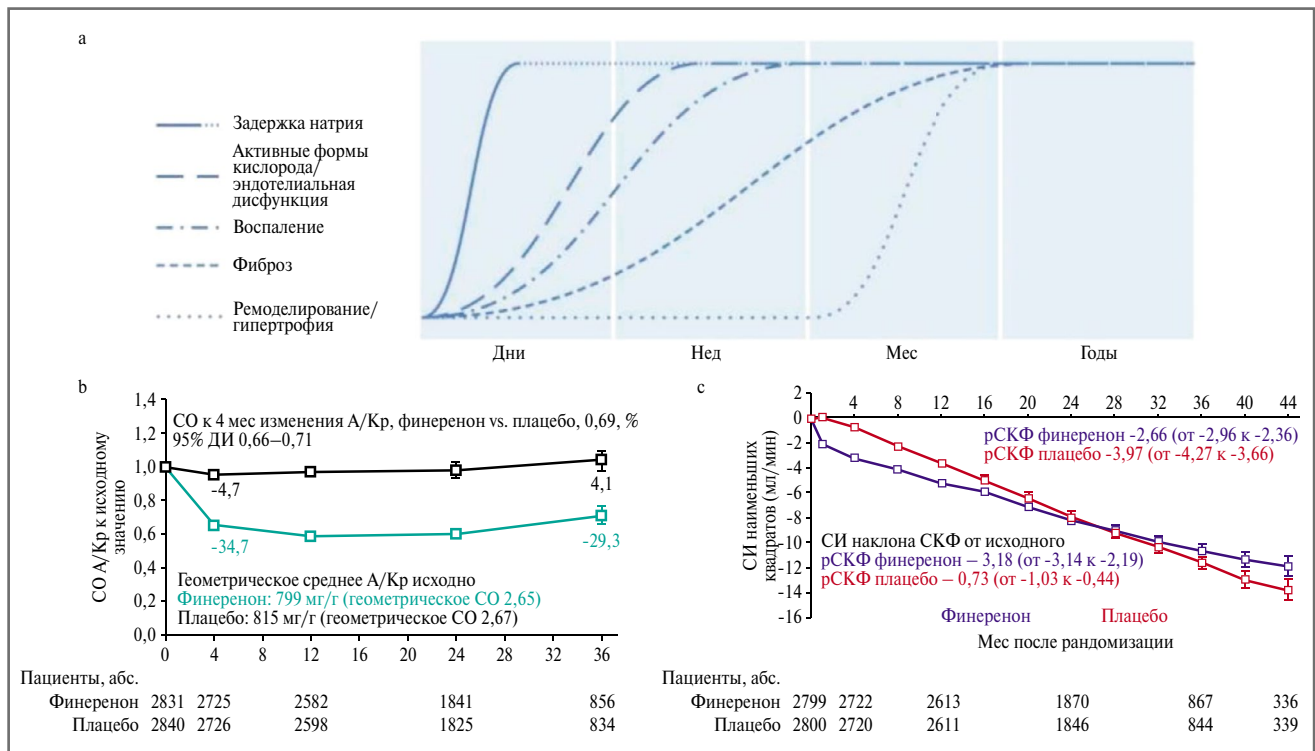


Рис. 2: а – хронология развития основных патофизиологических процессов при гиперактивации МКР, которые корректирует финеренон; б – динамика изменения А/Кр относительно исходных значений; с – среднее изменение угла наклона рСКФ в исследовании FIDELIO DKD (адаптировано [29, 22]).

Примечание. CO – среднее отношение, СИ – среднее изменение

Fig. 2: a – chronology of the development of the main pathophysiological processes in the hyperactivation of mineralocorticoid receptors, which corrects finereon; b – dynamics of the ratio of albumin to creatinine relative to the initial values; c – the average change in the angle of inclination of the calculated velocity of the glomerular filtration in the FIDELIO DKD study (adapted [29, 22]).

Возможные механизмы, определившие кардиоренальные эффекты финеренона в РКИ FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY

Продемонстрированные кардионефропротективные свойства финеренона, по-видимому, обусловлены как быстрыми (ранними), так и отсроченными (поздними) эффектами. Первоначальное снижение рСКФ в группе, получавшей финеренон, состоялось уже через 1 мес. Подобные кратковременные «падения» рСКФ наблюдались при использовании иНГЛТ-2 и ингибиторов РАС, что, по существующим представлениям, указывает на их гемодинамическую природу и ассоциировано с перспективой замедления снижения почечной функции [35]. К 4 мес исследования значительно снизилась альбуминурия при приеме финеренона по сравнению с плацебо (на 31–32%).

Однако в исследовании II фазы ARTS уменьшение альбуминурии при использовании финеренона стало значимым уже после 2 нед лечения [36]. Это раннее снижение альбуминурии вместе с начальным падением рСКФ предполагает, что некоторые быстрые положительные эффекты финеренона могут быть частично опосредованы натрийуретическими и почечными гемодинамическими механизмами у пациентов с ХБП и СД 2. Видимо, к быстрым эффектам следует отнести и разделение через 6 мес кривых Каплана–Мейера для комбинированного сердечно-сосудистого исхода в исследовании FIDELIO-DKD, реализовавшегося главным образом за счет снижения риска ГСН [34].

Этот результат порождает уверенность, что преимущества финеренона обусловлены коррекцией задержки натрия с индукцией натрийуреза, с уменьшением объемной перегрузки и перераспределением циркулирующей жидкости, а также умеренным снижением АД. К быстрым эффектам финеренона, по-видимому, следует отнести и улучшение эндотелиальной дисфункции за счет влияния на оксидативный стресс и снижение образования активных форм кислорода [19].

Однако финеренон, очевидно, определяет развитие отсроченных эффектов по защите органов за счет ингибирования провоспалительных и профибротических медиаторов, которые являются следствием гиперактивации МКР. К таким поздним эффектам в обсуждаемых РКИ можно отнести замедление темпа снижения рСКФ по сравнению с плацебо, с пересечением их среднего изменения по методу наименьших квадратов от исходного уровня через 28 мес в FIDELIO-DKD и 36 мес в FIGARO-DKD [22, 28]. Эффекты финеренона на почечные исходы вообще реализуются медленнее, как видно из более позднего, через 20–24 мес, расхождения кривых Каплана–Мейера для комбинированной почечной конечной точки и ее компонентов [22, 27].

По-видимому, таким же поздним эффектом является нарастающее улучшение сердечно-сосудистых исходов, что может быть отчасти обусловлено влиянием препарата на жесткость сосудов [37]. Как уже говорилось, финеренон проявлял эффективность в снижении частоты новых случаев фибрилляции предсердий в РКИ FIDELIO-DKD, что

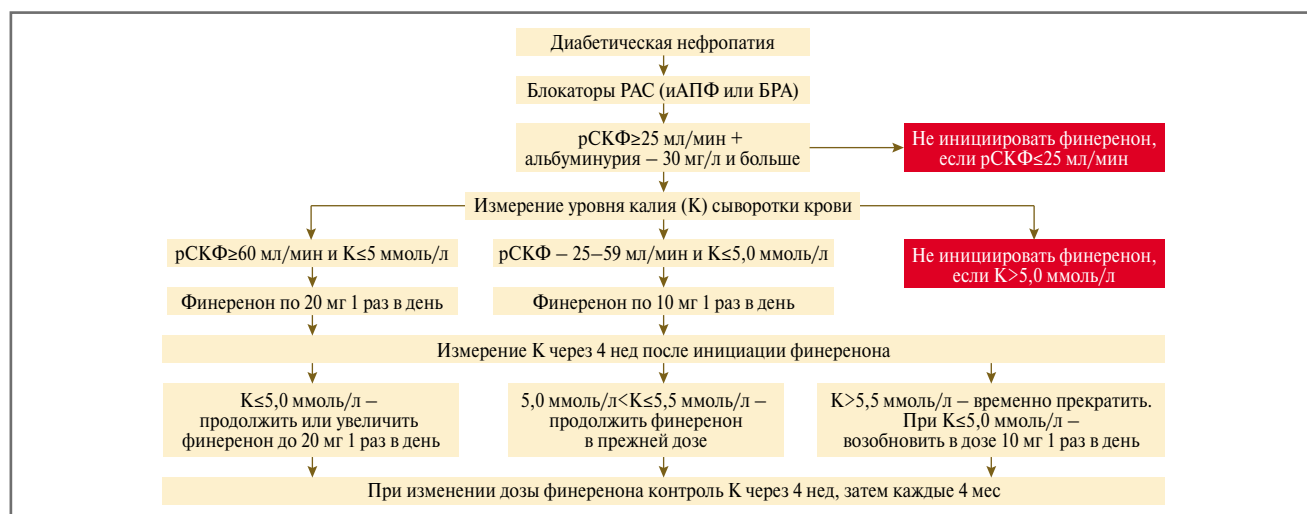


Рис. 3. Алгоритм старта приема финеренона и его титрации с целью коррекции гиперкалиемии (адаптировано [43, 44]).

Fig. 3. Algorithm of initiation of the reception of finerenone and its titration for correction of hyperkalemia (adapted [43, 44]).

можно объяснить ингибированием альдостерон-индуцированного предсердного структурного и электрического ремоделирования, к которому предрасположены пациенты с ХБП и СД 2.

Можно допустить, что с этим же связано и снижение частоты ГСН у пациентов с исходной гипертрофией левого желудочка, которое стало значимым начиная с 6 мес применения финеренона и сохранялось на протяжении всего исследования [38]. Воздействие данного препарата на фиброз, ремоделирование и гипертрофию миокарда левого желудочка по механизму влияния является, безусловно, долгосрочным феноменом и может потребовать месяцы или годы. Для соотнесения с эффектами финеренона на почки в рис. 2 обобщены основные патофизиологические процессы у больного СД 2 с ХБП, индуцированные патологической гиперактивацией МКР, с примерным отображением во времени.

Представляется, что результаты будущих исследований позволят более полно охарактеризовать кардиоренопротективные механизмы действия финеренона.

Место антагониста МКР финеренона в клинических рекомендациях и согласительных документах по лечению ХБП у пациентов с СД 2

На данный момент финеренон зарегистрирован в ряде стран, включая Европу, США, и находится в процессе регистрации в Российской Федерации. В начале 2022 г. препарат включили в рекомендации Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) наряду с иНГЛТ-2 для снижения темпов прогрессирования ХБП и риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП и СД 2, с наивысшим уровнем доказательности (А). В документе подчеркнута важность многофакторного подхода к терапии ХБП у пациентов с СД 2. Такой подход подразумевает коррекцию образа жизни и терапию, направленную на разные звенья патогенеза с целью достижения наилучших органопротективных результатов у всех пациентов с ХБП и СД 2 [39].

Авторы рекомендаций ADA при этом подчеркнули, что существует два разных класса антагонистов МКР: стероидные и нестероидные – причем данные по одному классу не могут быть экстраполированы на другой. Это позиционирует финеренон в качестве единственного антагониста

МКР, рекомендованного сегодня для пациентов с ХБП и СД 2. В рекомендациях ADA-2023 в связи с публикацией результатов и субанализов РКИ FIGARO и FIDELIO финеренон добавлен не только в раздел с рекомендациями по замедлению прогрессирования ХБП и снижения почечных рисков у пациентов с СД 2, но и в раздел по лечению и контролю ССЗ [39].

В конце 2022 г. опубликованы обновленные практические рекомендации KDIGO, где эксперты в свою очередь подчеркивают важность раннего многофакторного управления ХБП у больных СД 2, согласно которому необходимо назначать полный спектр зарегистрированных препаратов, воздействующих на все патологические звенья развития/прогрессирования осложнений СД, включая контроль гликемии, АД, липидного обмена, а также таргетную кардио-нефропротекцию [1].

Финеренон включен в рекомендации KDIGO-2022 как единственный представитель класса нсАМКР с надежной доказательной базой применения с целью улучшения сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с СД 2 и ХБП: «Мы рекомендуем рассмотреть применение нсАМКР с доказанными благоприятными почечными и сердечно-сосудистыми эффектами у пациентов с СД 2, рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м², нормальной концентрацией калия крови и альбуминурией (≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]), несмотря на максимально переносимую дозу блокаторов РАС (2А)».

Важность комплексного подхода в терапии пациентов с ХБП и СД 2 помимо рекомендаций KDIGO-2022 также отражена в последних рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE-2022) и в консенсусном документе ADA/Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes) [40, 41].

Таким образом, финеренон стал первым антагонистом МКР, включенным во все последние версии основных зарубежных гайдлайнов по ведению пациентов с ХБП и СД 2 с самым высоким уровнем доказательств. Это подчеркивает необходимость (после регистрации финеренона в РФ и обновления национальных рекомендаций) имплементации препарата в реальную клиническую практику с целью замедлить прогрессирование ХБП и снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД 2.

Старт терапии финереноном у пациентов с ХБП и СД 2 по протоколу безопасности

Клинические исследования показали, что финеренон несколько увеличивает риск гиперкалиемии из-за антагонизма к МКР. Исходно высокий уровень калия в сыворотке, низкое значение рСКФ и высокий показатель альбуминурии идентифицированы как факторы риска развития гиперкалиемии при использовании финеренона [42]. В целях минимизации этого нежелательного явления разработаны рекомендации [43] по применению и титрации препарата в зависимости от исходной рСКФ, а также уровня калия и его изменения в динамике (рис. 3).

Уровень калия в сыворотке и рСКФ следует контролировать в течение 4 нед после начала приема финеренона, а также при каждом увеличении его дозы, впоследствии продолжив этот контроль с периодичностью 1 раз в 4 мес [44]. В условиях гиперкалиемии необходимо временно прекратить прием препарата и по возможности использовать диуретическую терапию для снижения уровня калия в сыворотке, а затем при достижении уровня ниже 5 ммоль/л возобновить прием в дозе не более 10 мг/сут*.

Целесообразность одновременного применения блокаторов РАС, нСАМКР и иНГЛТ-2

До недавнего времени только блокаторы РАС и иНГЛТ-2 с доказанными эффектами являлись приоритетными для назначения больным СД 2 с ХБП, занимая нишу препаратов с нефропротективными свойствами. Учитывая прогноз-определяющую роль, которую играют многочисленные механизмы в прогрессировании заболеваний почек и увеличении сердечно-сосудистого риска, необходимость их комплексной коррекции обосновывает пользу совместного применения препаратов с разными точками приложения (табл. 4).

Независимо от этиологии прогрессирование ХБП включает в себя два основных патологических процесса, которые являются потенциальными мишенями терапии. Во-первых, это потеря нефронов, вызывающая гемодинамические изменения, которые приводят к компенсаторной гиперfiltrации в оставшихся неповрежденных нефронах. Хотя на первоначальном этапе эти изменения полезны, со временем они приводят к дезадаптации, прогрессирующему повреждению нефронов, снижению их количества и последующему ухудшению СКФ. Во-вторых, активация воспалительных путей способствует дальнейшему повреждению нефронов и в конечном счете – фиброзу почек. Именно поэтому тройная комбинированная терапия блокаторами РАС, иНГЛТ-2 и нСАМКР, нацеленная на оба пути повреждения, вызывает большой интерес с точки зрения эффективности и безопасности [16].

В объединенном анализе FIDELITY 877 (6,7%) пациентов исходно получали иНГЛТ-2. В этой группе комбинированного применения обсуждаемых препаратов влияние финеренона на сердечно-сосудистые и почечные исходы по крайней мере оставалось таким же значительным, как и без иНГЛТ-2, однако нельзя исключить дополнительный аддитивный эффект комбинированной терапии [30]. На эту мысль наводят результаты доклинического исследования комбинации финеренона и эмпаглифлозина, где в экспериментальной модели гипертонического повреждения органов-мишеней на крысах показано, что совместное

Таблица 4. Основные эффекты блокаторов РАС, иНГЛТ-2 и нСАМКР (адаптировано [45])

Table 4. Main effects of renin-angiotensin blockers, sodium-glucose cotransport 2 inhibitors and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists (adapted [45])

Эффект при ХБП	иАПФ/ БРА	иНГЛТ-2	нСАМКР
Снижение клубочковой гипертензии	√	√	√*
Снижение АД	√	√	√
Гликемический контроль	–	√	–
Снижение риска ССЗ	√	√	√
Противовоспалительное действие	√	?	√
Антифибротический эффект	√	?	√
Снижение массы тела	–	√	–
Снижение мочевой кислоты	Лозартан	√	–

*Требуются дополнительные исследования.

использование препаратов по эффективности превышало их изолированное действие [45].

Важно отметить, что в объединенном анализе FIDELITY не обнаружено сигнала о том, что комбинация финеренона и иНГЛТ-2 увеличивает риск острого повреждения почек, а напротив, при совместном их использовании отмечено меньшее количество случаев гиперкалиемии: 8,1% против 18,7% без иНГЛТ-2. Подобный феномен, по-видимому, обусловлен повышенной натриевой нагрузкой на дистальную часть нефрона, которую индуцирует ингибирование НГЛТ-2, что может способствовать калийурезу и противостоять гиперкалиемии [46].

Таким образом, тройная комбинация, во-первых, представляется наиболее патофизиологически обоснованной ХБП-модифицирующей терапией, а во-вторых, нСАМКР смягчает «прорыв» альдостерона и предотвращает повреждение почек, вызванное гиперактивацией МКР, при этом ингибирование НГЛТ-2 обеспечивает некоторую защиту от гиперкалиемии, вызываемой иАПФ и АМКР, что позволяет продолжить их использование. Вместе с тем, несмотря на результаты исследований финеренона, окончательный вывод об эффективности и безопасности его комбинации с иНГЛТ-2 может быть основан только на данных РКИ, которые мы получим в ближайшем будущем (исследование CONFIDENCE, NCT05254002: применение финеренона и эмпаглифлозина у больных СД 2 и ХБП) [4].

Заключение

В настоящем обзоре представлены результаты изучения финеренона – селективного нСАМКР – в исследованиях FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD и в объединенном анализе FIDELITY, выполненных в когорте больных СД 2 с нарушением функции почек. Эти результаты свидетельствуют о благотворном и значимом влиянии двойной блокады РАС и нСАМКР на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД 2 и ХБП.

*Food and Drug Administration. KERENDIA (finerenone) prescribing information. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215341s000lbl.pdf. Accessed: 09.06.2022.

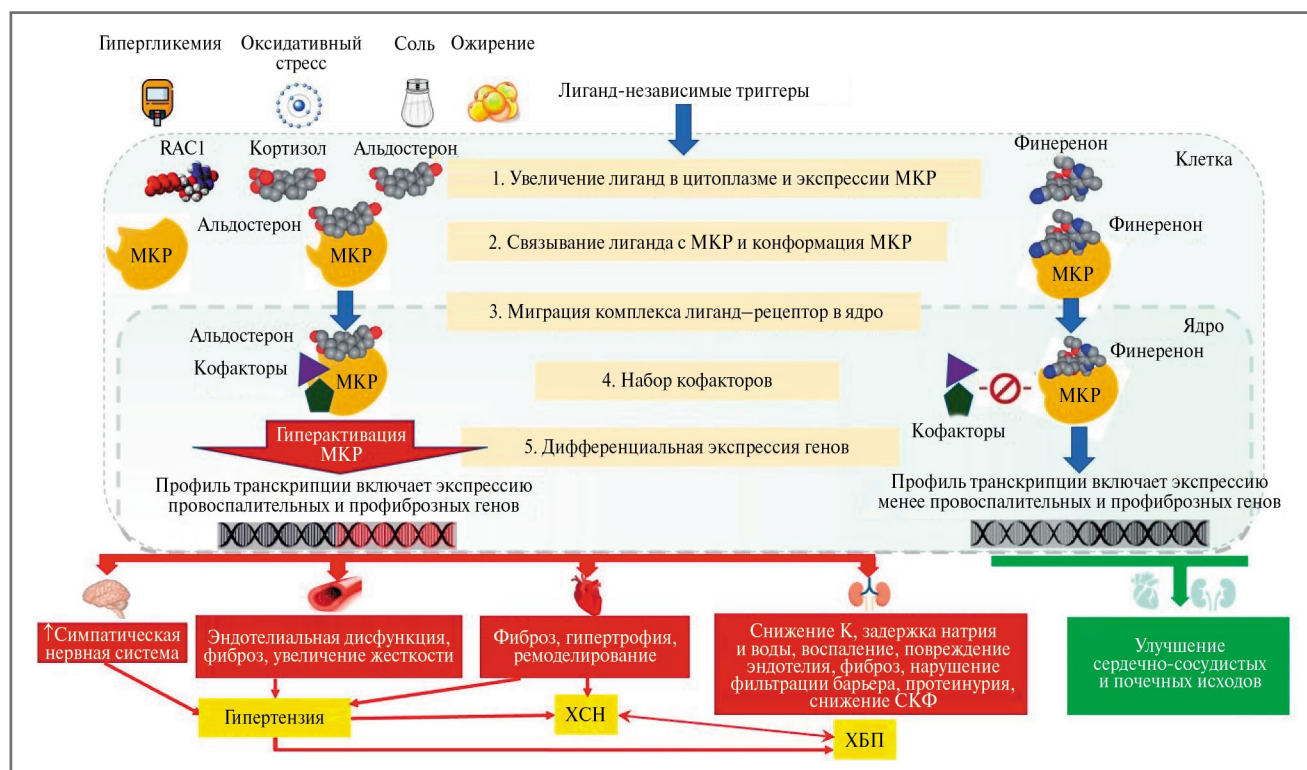


Рис. 4. Механизм действия финеренона в условиях патологической гиперактивации МКР (адаптировано [10, 47]).

Fig. 4. The mechanism of action of finerenone under conditions of pathological hyperactivation of mineralocorticoid receptors (adapted [10, 47]).

Примечательно, что драйвером улучшения сердечно-сосудистых исходов выступила ГСН, риск которой снижался в группе финеренона как в случае первой и повторной ГСН, так и в их комбинации со смертями от сердечно-сосудистых причин. Эта эффективность продемонстрирована в когорте, из которой исходно исключены пациенты с симптомной сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, что говорит о высоком потенциале упреждения финереноном этого серьезного осложнения СД 2. Кроме того, в этой популяции пациентов финеренон снижал частоту новых случаев фибрилляции предсердий.

Следует обратить внимание и на то, что положительное влияние финеренона на сердечно-сосудистые и почечные исходы происходило независимо от анамнеза ССЗ и хронической сердечной недостаточности, уровня СКФ и выраженности альбуминурии. Представленные результаты обусловлены более эффективной, чем у стероидных антагонистов МКР, блокадой МКР, которая реализуется как в быстрых (уменьшение альбуминурии, АД, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса с усилением натрий-уреза), так и в отсроченных эффектах, обусловленных противовоспалительным и антифибротическим действиями финеренона (рис. 4).

Нестероидная структура молекулы препарата предопределила лучший профиль безопасности в классе – более редкую гиперкалиемию, отсутствие гинекомастии, импотенции, болезненных менструаций, острого повреждения почек и других нежелательных явлений.

Таким образом, представленные данные позволяют отнести финеренон к весьма перспективной для прогноза пациента и практической деятельности стратегии, успешно доказавшей замедление прогрессирования ХБП и снижение кардиоваскулярного риска у больных СД 2.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. В.В. Салухов – концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание и редактирование текста рукописи, подготовка иллюстраций; М.Ш. Шамхалова – концепция, редактирование текста рукописи; А.В. Дуганова – сбор и анализ материала, написание текста рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Vladimir V. Salukhov – concept and design of the work, collection and analysis of the material, writing and editing the text of the manuscript, preparation of illustrations; Minara S. Shamkhalova – concept, editing of the manuscript text; Alla V. Duganova – collection and analysis of the material, writing the text of the manuscript.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида-1
 АД – артериальное давление
 А/Кр – соотношение альбумина к креатинину
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
 ГСН – госпитализации по причине сердечной недостаточности
 ДИ – доверительный интервал
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2
 МКР – минералокортикоидные рецепторы
 нСАМКР – нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов

ОР – отношение рисков
 РАС – ренин-ангиотензиновая система
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-127. DOI:10.1016/j.kint.2022.06.008
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662-73. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61350-6
- Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021;25(5):10-82 [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(5):10-82 (in Russian)].
- Shenoy SV, Nagaraju SP, Bhojaraja MV, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists: ushering in a new era of nephroprotection beyond renin-angiotensin system blockade. *Nephrology (Carlton).* 2021;26(11):858-71. DOI:10.1111/nep.13917
- Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):475-91 [Salukhov VV, Khalimov YuSh, Shustov SB, Popov SI. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes mellitus.* 2020;23(5):475-91 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12123
- Шамхалова М.Ш., Скляник И.А., Шестакова М.В. Непропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. *Сахарный диабет.* 2020;23(1):56-64 [Shamkhalova MSh, Sklyanik IA, Shestakova MV. Nephroprotective potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes mellitus.* 2020;23(1):56-64 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12286
- Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиорепротективных свойств. *Медицинский совет.* 2022;10:10-21 [Salukhov VV, Kovalevskaia EA. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2022;10:10-21 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21
- Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD007004. DOI:10.1002/14651858.CD007004.pub3
- Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory Mechanisms as New Biomarkers and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(2):181-91. DOI:10.1053/j.ackd.2017.12.002
- Epstein M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signaling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury: From Hans Selye to the Present. *Am J Nephrol.* 2021;52(3):209-16. DOI:10.1159/000515622
- Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые мишени лекарственного воздействия. *Сахарный диабет.* 2022;25(5):492-8 [Trubitsyna NP, Zaitseva NV, Severina AS, Shamkhalova MS. Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: new targets of medicine action. *Diabetes mellitus.* 2022;25(5):492-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12944
- Bertocchio JP, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(10):1051-60. DOI:10.1038/ki.2011.48
- Lytvyn Y, Godoy LC, Scholtes RA, et al. Mineralocorticoid Antagonism and Diabetic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 2019;19(1):4. DOI:10.1007/s11892-019-1123-8
- Kolkhof P, Joseph A, Kintscher U. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism for cardiovascular and renal disorders – New perspectives for combination therapy. *Pharmacol Res.* 2021;172:105859. DOI:10.1016/j.phrs.2021.105859
- Barrera-Chimal J, Bonnard B, Jaisser F. Roles of Mineralocorticoid Receptors in Cardiovascular and Cardiorenal Diseases. *Annu Rev Physiol.* 2022;84:585-610. DOI:10.1146/annurev-physiol-060821-013950
- Lerma EV, Wilson DJ. Finerenone: a mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(5):501-13. DOI:10.1080/17512433.2022.2094770
- Le Billan F, Perrot J, Carceller E, et al. Antagonistic effects of finerenone and spironolactone on the aldosterone-regulated transcriptome of human kidney cells. *FASEB J.* 2021;35(2):e21314. DOI:10.1096/fj.202002043RR
- Abedini A, Wu J, Ma Z, et al. Revealing the antifibrotic mechanism of finerenone in the DOCA-salt nephropathy rat model using single nuclei and bulk transcriptomics. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:765
- González-Blázquez R, Somoza B, Gil-Ortega M, et al. Finerenone Attenuates Endothelial Dysfunction and Albuminuria in a Chronic Kidney Disease Model by a Reduction in Oxidative Stress. *Front Pharmacol.* 2018;9:1131. DOI:10.3389/fphar.2018.01131
- Alexandrou ME, Theodorakopoulou MP, Sarafidis PA. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. *Kidney Dial.* 2022;2(2):163-82. DOI:10.3390/kidneydial2020019
- Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. *Hypertension.* 2018;71(4):599-608. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10360
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29. DOI:10.1056/NEJMoa2025845
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD study investigators. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol.* 2019;50(5):333-44. DOI:10.1159/000503713
- Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(2):142-52. DOI:10.1016/j.jacc.2021.04.079
- Leon SJ, Tangri N. Balancing Hyperkalemia Risks with Clinical Benefits of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors/Mineralocorticoid Receptor Antagonists Blockade: It's Apples and Oranges. *Kidney360.* 2022;3(8):1442-4. DOI:10.34067/KID.0000952022
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-63. DOI:10.1056/NEJMoa2110956

27. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al; FIGARO-DKD study investigators. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*. 2019;50(5):345-56. DOI:10.1159/000503712
28. Ruilope LM, Pitt B, Anker SD, et al. Kidney outcomes with finerenone: An analysis from the FIGARO-DKD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(2):372-83. DOI:10.1093/ndt/gfac157
29. Kolkhof P, Lawatscheck R, Filippatos G, Bakris GL. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonism by Finerenone-Translational Aspects and Clinical Perspectives across Multiple Organ Systems. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9243. DOI:10.3390/ijms23169243
30. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. 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):474-84. DOI:10.1093/eurheartj/ehab777
31. Barrera-Chimal J, Gerarduzzi C, Rossignol P, Jaisser F. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone is a novel therapeutic option for patients with Type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(12):1005-17. DOI:10.1042/CS20220212
32. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2105-14. DOI:10.1093/eurheartj/ehw132
33. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, 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/hjh.0000000000003330
34. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension*. 2022;79(12):2685-95. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744
35. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):494-510 [Salukhov VV, Demidova TY. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):494-510 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM8216
36. 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. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2453-63. DOI:10.1093/eurheartj/eht187
37. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2021;143(6):540-52. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898
38. Filippatos G, Bakris G, Agarwal A, et al. FIDELITY: Effect of finerenone by LVH subgroup. LBT Pharmacological treatment II, Heart Failure 2022, 21-24 May, Madrid, Spain. Available at: <https://conferences.medicompublishers.com/specialisation/cardiology/hfa-2022/fidelity-cardiorenal-benefits-of-finerenone-regardless-of-lvh-status-2/> Accessed: 09.06.2022.
39. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al; American Diabetes Association. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):S191-202. DOI:10.2337/dc23-S011
40. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract*. 2022;28(10):923-1049. DOI:10.1016/j.eprac.2022.08.002
41. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-66. DOI:10.1007/s00125-022-05787-2
42. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(1):225-37. DOI:10.1681/ASN.2021070942
43. Shaikh A, Ray J, Campbell KN. Role of Finerenone in the Treatment of Diabetic Kidney Disease: Patient Selection and Clinical Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:753-60. DOI:10.2147/TCRM.S325916
44. Wanner C, Fioretto P, Kovesdy CP, et al. Potassium management with finerenone: Practical aspects. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(6):e360. DOI:10.1002/edm2.360
45. Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, et al. Effects of Finerenone Combined with Empagliflozin in a Model of Hypertension-Induced End-Organ Damage. *Am J Nephrol*. 2021;52(8):642-52. DOI:10.1159/000516213
46. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(5):F969-84. DOI:10.1152/ajprenal.00551.2017
47. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021;42(2):152-61. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa736

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2023



OMNIDOCTOR.RU