



Нестероидные блокаторы минералокортикоидных рецепторов как новый инструмент управления кардиоренальными рисками при сахарном диабете 2 типа

Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

На сегодняшний день все больше возрастает важность таргетной кардионефропротекции как одного из векторов многофакторной терапевтической стратегии для снижения риска развития и прогрессирования осложнений СД 2 типа. Патологическая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и минералокортикоидных рецепторов (МКР) рассматривается как один из механизмов развития кардиоренального синдрома (КРС) при диабете. Фармакологическая блокада связывания альдостерона с МКР представляется эффективной дополнительной линией профилактики прогрессирования патологического каскада реакций КРС при СД 2 типа. Недавно разработанный селективный нестероидный антагонист МКР (нсАМКР) в лице препарата финеренон убедительно продемонстрировал улучшение почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХБП и СД 2 типа. В данном обзоре подробно освещена роль МКР в развитии кардиоренального синдрома при СД2 типа и ХБП, описаны механизмы эффективности блокады МКР в профилактике прогрессирования кардиоренального синдрома при СД 2 типа и отличие нестероидных АМКР от стероидных, представлены результаты РКИ, подтверждающие кардионефропротективный потенциал нсАМКР при ХБП и СД 2 типа, и место финеренона многофакторной терапевтической стратегии при СД 2 типа в клинической практике.

Ключевые слова: антагонисты минералокортикоидных рецепторов, финеренон, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, кардионефропротекция.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Нестероидные блокаторы минералокортикоидных рецепторов как новый инструмент управления кардиоренальными рисками при сахарном диабете 2 типа. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 2(5): 66–75. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-18



Nonsteroidal mineralocorticoid receptor blockers as a new tool for managing cardiorenal risks in type 2 diabetes mellitus

Demidova T.Y., Skuridina D.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Today, the importance of targeted cardioneuroprotection is increasingly increasing as one of the vectors of a multifactorial therapeutic strategy to reduce the risk of development and progression of complications of type 2 diabetes. Pathological hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and mineralocorticoid receptors (MCRs) is considered as one of the mechanisms for the development of cardiorenal syndrome (CRS) in diabetes. Blocking this pathophysiological pathway in patients with CKD and type 2 diabetes can break the vicious circle of mutually aggravating damage to the kidneys and heart. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) are currently the standard of care in patients with CRS due to diabetes. But despite their effectiveness, the residual risk of CKD progression within 4–5 years remains high in almost half of patients with type 2 diabetes, mainly due to multicomponent processes of MCR hyperactivation. This causes a range of pathological reactions affecting the entire body and may contribute to kidney, heart and CD disease in patients with type 2 diabetes by promoting inflammation and fibrosis. Functional and structural changes in the kidneys and heart develop, which leads to the development of metabolic disorders, arterial hypertension, cardiovascular complications and progressive CKD. Pharmacological blockade of aldosterone binding to MCR appears to be an effective additional line for preventing the progression of the pathological cascade of KRS reactions in type 2 diabetes. The recently developed selective non-steroidal MCR antagonist (nsAMPR) finerenone has convincingly demonstrated improved renal and cardiovascular outcomes in patients with CKD and type 2 diabetes. This review covers in detail the role of MCRs in the development of cardiorenal syndrome in type 2 diabetes and CKD, describes the mechanisms of effectiveness of MCR blockade in preventing the progression of cardiorenal syndrome in type 2 diabetes and the difference between non-steroidal MCRs and steroids, and presents the results of RCTs confirming the cardioneuroprotective potential of nsAMCRs in CKD and diabetes. type 2, and the place of finerenone as a multifactorial therapeutic strategy for type 2 diabetes in clinical practice.

Keywords: mineralocorticoid receptor antagonists, finerenone, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, cardiac nephroprotection.

For citation: Demidova T.Y., Skuridina D.V. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor blockers as a new tool for managing cardiorenal risks in type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2024; 2(5): 66–75. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-18

Введение

На сегодняшний день хорошо известно, что минералокортикоидные рецепторы (МКР) играют серьезную патологическую роль в развитии и прогрессировании кардиоренальных осложнений при сахарном диабете (СД) 2 типа, преимущественно за счет активации процессов воспаления и фиброза.

Финеренон — новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов. Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что финеренон значительно замедляет темпы прогрессирования ХБП и оказывает профилактику кардиоренальных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек при СД 2 типа. Появление первого представителя класса высокоселективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов (нсАМКР) для одновременной нефро- и кардиопротекции ознаменовало новую веху в терапии пациентов с ХБП, развившейся на фоне СД 2 типа.

адаптация к снижению сердечного выброса, скорости кровотока и повышению венозного давления приводят к хронической почечной гипоперфузии. При 4 типе — анемия, связанная с ХБП, электролитный дисбаланс, нарастание уровня уремических токсинов, хроническое воспаление и окислительный стресс приводят к сердечной и сосудистой дисфункции [2]. (Рис. 1.)

Патологическая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и минералокортикоидных рецепторов (МКР) рассматривается как один из механизмов развития КРС. Блокирование данного патофизиологического пути у пациентов с ХБП и СД 2 типа способно разорвать порочный круг поражения почек и сердца. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) в настоящее время являются стандартом терапии у пациентов с КРС на фоне СД [1]. Но, несмотря на их эффективность, остаточный риск прогрессирования ХБП в течение 4–5 лет

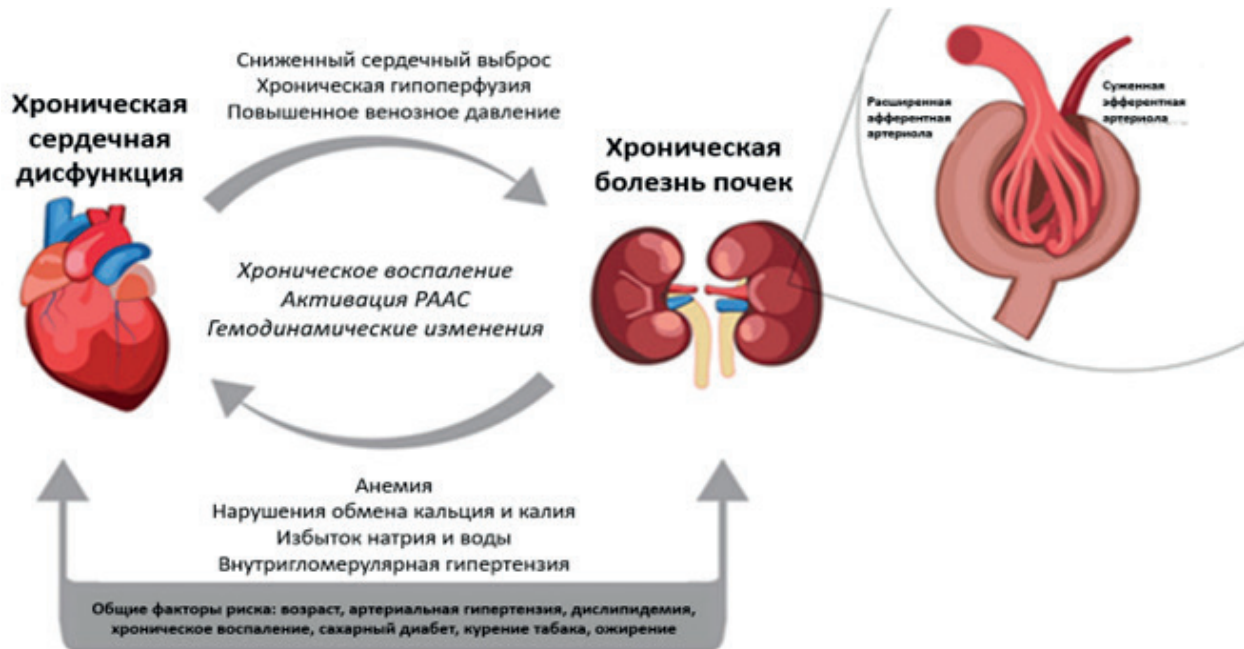


Рисунок 1. Взаимодействие сердечно-сосудистой и почечной систем при хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваниях. [2]

Роль минералокортикоидных рецепторов в развитии кардиоренального синдрома при СД2 типа и ХБП

Под кардиоренальным синдромом (КРС) понимают взаимоотношающиеся нарушения в работе сердечно-сосудистой системы и почек, когда патологические изменения в одном органе могут приводить к дисфункции другого. В настоящее время выделяют 5 типов КРС: 1 и 3 типы характеризуют острые нарушения, 2 и 4 типы описывают хронические состояния, 5 тип — одновременное поражение органов вследствие острых или хронических системных нарушений, таких как сепсис или амилоидоз. В случае поражения почек и сердца вследствие СД 2 типа имеет место КРС 2 и 4 типов. [1]. При 2 типе длительная сердечная дисфункция, хроническая

остается высоким. Это обусловлено рефлекторным повышением выработки ренина и так называемым феноменом «прорыва альдостерона» (или его ускользанием) с повышением его до уровня, предшествовавшего назначению иАПФ/БРА [3].

Долгое время РААС представлялась как система, предназначенная для контроля водно-солевого гомеостаза в организме. Но научные исследования доказали роль РААС в усилении процессов хронического воспаления и окислительного стресса. Установлено, что АТ-2 является не единственным активатором секреции альдостерона. Стимуляторами синтеза альдостерона также могут быть адренокортикотропный гормон, вазопрессин, допамин, серотонин, лептин, ацетилхолин, эндотелин, ионы калия. Кроме того, установлены альтернативные

пути, которые обходят как ренин, так и АПФ, и стимулируют выработку ангиотензинов в различных тканях. Одновременно с этим существует лиганд-независимый путь активации МКР, который может реализовываться у пациентов с СД 2 типа вследствие гипергликемии, окислительного стресса, солевой нагрузки и т.д. [1].

Как известно, МКР представлены практически во всех тканях организма — клетках почечных канальцев, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках, клетках эндотелия, нервной системы, фибробластах, миелоидных клетках (макрофагах, нейтрофилах), адипоцитах и др. [1]. Поэтому гиперактивация МКР вызывает целый ряд патологических реакций, затрагивающих весь организм.

Гиперактивация МКР может способствовать поражению почек, сердца и развитию КРС у пациентов с СД 2 типа за счет стимуляции процессов воспаления и фиброза [4–11]. (Рис. 2.)

При СД 2 типа баланс функционирования МКР-сигнального пути смещается в сторону геномных эффектов, запуская повреждение органов-мишеней и нарушение их функции за счет каскада патологических процессов: активация процессов фиброза и образования коллагена; активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, индукция окислительного стресса и высвобождение стероидных гормонов; повышение продукции медиаторов воспаления (межклеточной молекулы адгезии 1, интерлейкина-6, интерферона γ , фактора некроза опухоли α) и поляризация макрофагов по провоспалительному M1-фенотипу, активация Т-клеток и усиление образования молекул адгезии; нарушение водно-электролитного гомеостаза; эндотелиальная дисфункция; нарушение толерантности к глюкозе. Все перечисленное в свою очередь приводит к повреждению клеток и трансформации белков, кальцификации сосу-



Рисунок 2. Гиперактивация МКР ведет к развитию кардиоренального синдрома через активацию патологических процессов фиброза и воспаления [4–11]

При СД 2 типа *гиперактивация МКР* является следствием не только повышения продукции альдостерона и кортизола, но и активации лиганд-независимых путей стимуляции рецепторов в результате гипергликемии, окислительного стресса, высокой солевой нагрузки, висцерального ожирения, Rac-1 (независимый регуляторный белок малая гуанозинтрифосфатаза-1) и др. [1,3]. Таким образом, не только избыточная продукция альдостерона, но и другие механизмы гиперактивации МКР, а также увеличение экспрессии самих рецепторов приводят к широкому спектру нарушений, способствующих полиорганному повреждению.

Важно отметить, что поддержание водно-электролитного гомеостаза осуществляется преимущественно за счет *негеномных* (быстрых) эффектов МКР — повышения активности эпителиальных натриевых каналов в почках в течение 2 минут, регуляции тонуса сосудов за счет продукции оксида азота, контроля электрической и сократительной активности миокарда. А *геномные* эффекты стимуляции МКР требуют большого количества времени для транскрипции генов и последующей трансляции белков, но обеспечивают долгосрочное поддержание гомеостаза. [1].

дов, увеличению жесткости сосудистой стенки, гемодинамическим нарушениям, повышению АД, гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка, нарушению сократимости миокарда и сердечного ритма, повышению уровня липидов и атеросклерозу, замещению нормальных анатомических структур фиброзом, инсулинорезистентности [1,3]. Таким образом, эффекты гиперактивации МКР запускают функциональные и структурные изменения почек и сердца, что приводит к развитию метаболических нарушений, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым осложнениям и прогрессирующей ХБП. В почках описанные эффекты гиперактивации МКР приводят к повреждению гломерулярных подоцитов и пролиферации мезангиальных клеток, утолщению базальной мембраны, нарушению фильтрационного барьера и развитию альбуминурии, которая в свою очередь усугубляет процессы гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза и еще в большей степени ускоряет снижение СКФ [3].

Значимая вовлеченность МКР в развитие и прогрессирование повреждения органов-мишеней позволяет предполагать, что системное блокирование гиперактивации МКР в разных органах способно оказать большой

спектр положительных терапевтических эффектов. Однако вне системы РААС в организме существует целый ряд различных факторов и механизмов, активирующих как сам синтез альдостерона, так и МКР напрямую. Наличие данных механизмов объясняет феномен ускользания альдостерона, наблюдаемый при применении иАПФ или БРА [1]. Фармакологическая блокада связывания альдостерона с МКР представляется эффективной линией профилактики прогрессирования патологического каскада реакций КРС при СД 2 типа.

Механизмы клинических эффектов блокады минералокортикоидных рецепторов в профилактике прогрессирования кардиоренального синдрома при СД 2 типа

В 2018 г. J. Barrera-Chimal и соавт. были опубликованы экспериментальные данные. При введении финеренона мышам, перенесшим острое почечное повреждение, наблюдалось отсутствие повышения выработки медиаторов фиброза, в том числе TGF- β (трансформирующего фактора роста β), а также протеинурии, отложения коллагена и фиброза почек [12–13]. Вероятнее всего, это было обусловлено уменьшением провоспалительной инфильтрации макрофагов и стимулированием поляризации макрофагов до противовоспалительного фенотипа M2 через блокаду миелоидных МКР. (Рис. 3.)

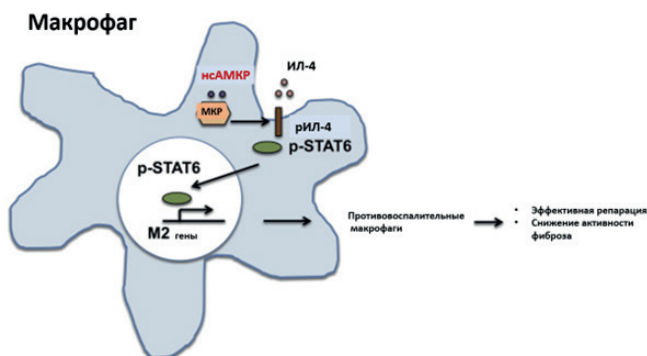


Рисунок 3. Антагонизм к минералокортикоидным рецепторам (МКР) усиливает передачу сигналов рецептора интерлейкина-4 (ИЛ-4) в макрофагах и способствует транскрипции противовоспалительных генов M2, что приводит к уменьшению воспаления и эффективному восстановлению. p-STAT6 – сигнальный белок и активатор транскрипции 6, транскрипционный фактор [12–13]

Кроме того, нефропротективный эффект финеренона у мышей выражался в снижении окислительного стресса, что, возможно, связано с блокадой МКР гладкомышечных клеток и лиганд-независимого пути Rac-1.

Третий предполагаемый механизм опосредован рецепторами эндотелина В. Известно, что почечная ишемия сопровождается усиленным окислительным стрессом и приводит к модификации рецептора эндотелина В и, в свою очередь, к подавлению активации эндотелиальной NO-синтазы. И как следствие сниженная продукция NO, вазоконстрикция и нарушение перфузии почек приводят к повреждению почечных структур. Было показано, что данный патофизиологи-

ческий путь, опосредованный модификацией рецептора эндотелина В, также блокируется нсАМКР [12–13].

Одним из самых мощных профибротических цитокинов является трансформирующий фактор роста β (TGF- β). У крыс с протеинурией продукция TGF- β из интерстициальных макрофагов коррелировала с воспалительной инфильтрацией. Уровень TGF- β увеличивается при введении альдостерона и снижается при применении АМКР. У пациентов с СД 2 типа и ХБП отмечается аналогичная корреляционная зависимость между повышением концентрации TGF- β и выраженностью альбуминурии – с повышением альбуминурии наблюдается увеличение уровня TGF- β , определяемое как в сыворотке крови, так и в моче. В регуляцию экспрессии медиаторов фиброза, в том числе TGF- β , вовлечены именно МКР, которые в случае гиперактивации способны усиливать экспрессию эффекторных профибротических генов-мишеней [14].

Повышение продукции медиаторов фиброза при гиперактивации МКР не ограничивается почками, а может затрагивать все органы, в клетках которых локализованы данные рецепторы. Гиперактивация МКР способствует апоптозу кардиомиоцитов и развитию фиброза, приводя к патологическому ремоделированию миокарда и снижению функции сердца [14]. (Рис. 4.)

Продemonстрированные кардионефропротективные свойства финеренона могут быть обусловлены как быстрыми (негенетическими), так и отсроченными (геномными) эффектами. К быстрым эффектам можно отнести индукцию натрийуреза, уменьшение объемной перегрузки, перераспределение циркулирующей жидкости, умеренное снижение АД и улучшение эндотелиальной дисфункции за счет влияния на окислительный стресс. К отсроченным эффектам – ингибирование провоспалительных и профибротических медиаторов и замедление темпа снижения рСКФ, ингибирование альдостерон-индуцированного предсердного структурного и электрического ремоделирования. На рисунках представлены основные направления кардионефропротекции нсАМКР. [3]. (Рис. 4 и 5.)

Отличие от стероидных АМКР

Эффекты АМКР обусловлены не просто блокированием связывания альдостерона с МКР, но и самим механизмом связывания молекулы препарата с рецептором, что может объяснять разницу в клинических эффектах разных АМКР – стероидных и нестероидных АМКР (сАМКР и нсАМКР). Представителями сАМКР являются спиронолактон и эплеренон. В отличие от сАМКР финеренон благодаря громоздкой нестероидной объемной структуре изменяет конформацию МКР в области Helix 12 участка, в результате чего рецептор не может принимать конформацию агониста даже после диссоциации препарата. За счет этого финеренон обладает более высоким сродством к МКР, более эффективно замедляет транслокацию МКР в ядро и его накопление там, а также ингибирует присоединение

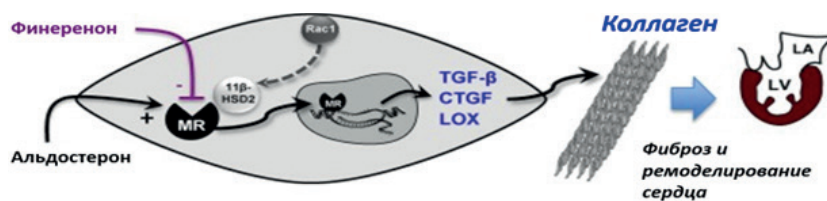


Рисунок 4. Активация минералокортикоидных в фибробластах сердца [14]. TGF-β (transforming growth factor β) – трансформирующий фактор роста β; CTGF (connective tissue growth factor) – фактор роста соединительной ткани; LOX (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor) рецептор окисленных липопротеидов низкой плотности; 11β HSD2 (11β hydroxysteroid dehydrogenase type 2) – 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2

к рецептору коактиваторов соответствующих патологических генов [3]. Это объясняет более выраженное противовоспалительное и антифибротическое действие финеренона, заметно превышающее таковое у стероидных АМКР в экспериментальных исследованиях.

Одно из доклинических исследований, в котором сравнивались эффекты разных классов АМКР, было выполнено на мышинной модели кардиального фиброза, вызванного изопроterenолом. Согласно результатам исследования, финеренон в дозе 10 мг/кг значительно снижал выраженность фиброза в сердце и инфильтрацию сердца макрофагами, тогда как аналогичный эффект для эплеренона в дозе 100 мг/кг не наблюдался. Финеренон в отличие от эплеренона и спиронолактона значительно снижал экспрессию гена TNX tenascin-X, который кодирует гликопротеины внеклеточного матрикса и способствует отложению коллагена, значительно уменьшал экспрессию генов TGF-β, коллагена 1 и галектина 3 [10].

Что касается побочных эффектов, сАМКР отличаются высоким сродством к рецепторам прогестерона и андрогенов, в связи с чем могут приводить к гинекомастии, импотенции, болезненности молочных желез, нарушению менструального цикла. Кроме того, стероидная структура и быстрое проникновение через мембрану активно запускает быстрые негеномные эффекты, что приводит к риску гиперкалиемии. [3]. У пациентов с ХБП риск возникновения гиперкалиемии при добавлении сАМКР к блокаторам РААС может возрастать в 3,0–4,3 раза по сравнению с монотерапией иАПФ или БРА. Благодаря более короткому периоду полувыведения, отсутствию активных метаболитов, равномерному распределению между почками и сердцем, а также различиям во влиянии на экспрессию генов финеренон характеризуется отсутствием нежелательных явлений со стороны половой системы и незначительным влиянием на концентрацию калия в крови, что может обу-



Рисунок 5. Кардионепротекирующие эффекты при блокировании МКР [5,9,14–19]

На модели крыс с индуцированным повреждением сердца и почек финеренон оказывал более выраженное влияние на уменьшение фиброза и альбуминурии и менее выраженное на концентрацию калия в сыворотке крови по сравнению со спиронолактоном [21]. Нефропротективный эффект финеренона проявлялся в меньшей выраженности патологических структурных изменений в почках (гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза). Кроме того, финеренон оказывал благоприятное влияние на сосуды в виде восстановления их целостности и предотвращения неблагоприятного ремоделирования в различных моделях сосудистого повреждения у мышей [3].

словливать более благоприятный профиль безопасности финеренона по сравнению со сАМКР. Из-за высокого риска электролитных нарушений сАМКР не изучались в крупных рандомизированных исследованиях среди пациентов с выраженным снижением функции почек, подразумевающих достижение конечной комбинированной почечной точки. [1,3].

Кардионепротекирующий потенциал нсАМКР при ХБП и СД 2 типа

Первым крупным исследованием финеренона у пациентов с ХБП и СД 2 типа стало исследование фазы II ARTS-DN (n = 823) [22]. Оно было нацелено на оценку

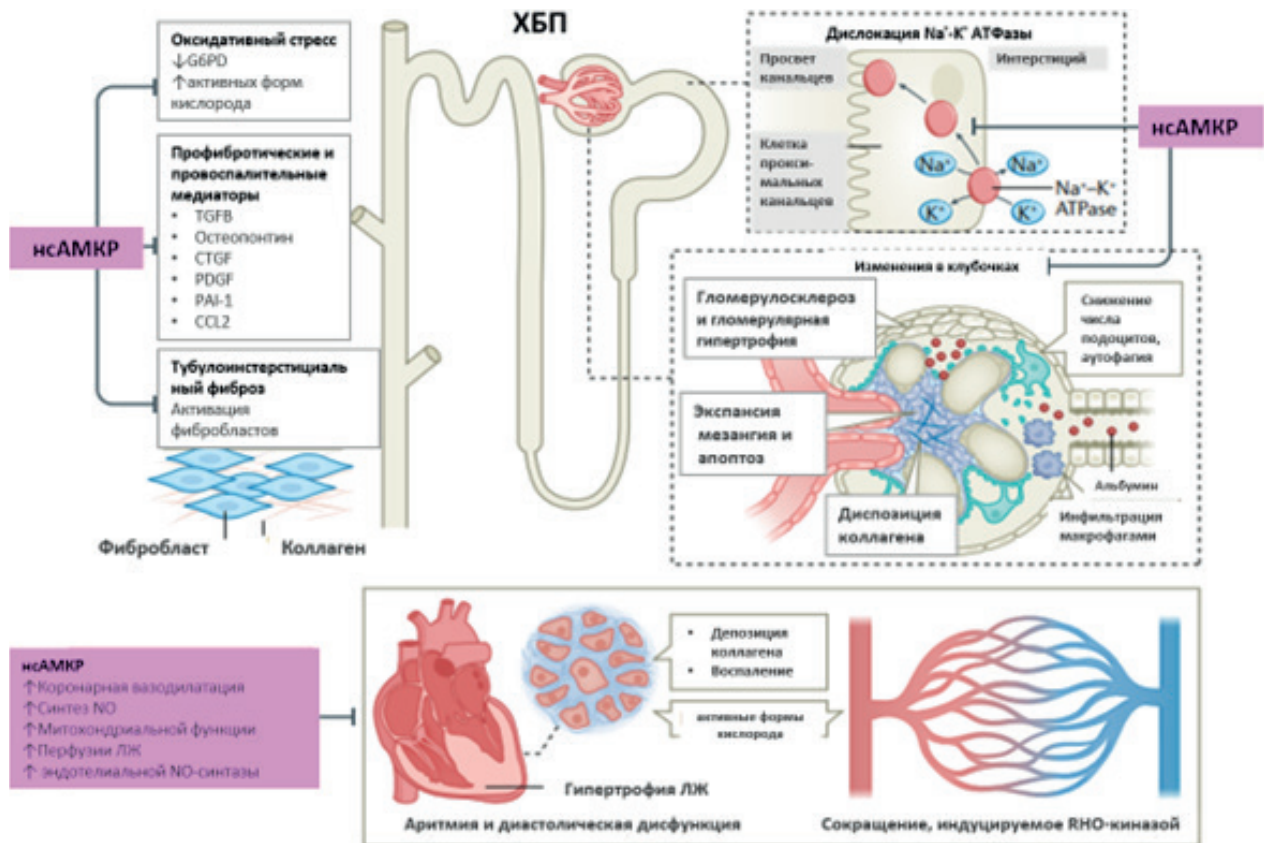


Рисунок 6. Благоприятное влияние нСАМКР на почки, сердце и сосуды в доклинических исследованиях [20]

эффективности и профиля безопасности разных доз финеренона по сравнению с плацебо на фоне базовой терапии иАПФ или БРА. Терапия финереноном сопровождалась выраженным дозозависимым снижением альбуминурии.

В октябре 2020 г., а затем в августе 2021 г. были представлены результаты многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых 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 кардиоваскулярные и почечные исходы у пациентов с ХБП и СД 2 [3,23–27]. FIDELIO-DKD в качестве первичных исходов оценивал замедление прогрессирования ХБП преимущественно 3–4 стадий на фоне СД 2, а FIGARO-DKD — снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с более ранними стадиями ХБП. В обоих исследованиях участники получали максимально переносимые дозы иАПФ или БРА с адекватным контролем АД, были исключены пациенты с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.

FIDELIO-DKD включало *первичную почечную* конечную точку (время до развития терминальной почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ на 40% и больше от исходного уровня или смерти от почечных причин) и *вторичную сердечно-сосудистую* конечную

точку (время до развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности — ГСН) [26–28]. (Рис. 7.) Результаты FIDELIO-DKD продемонстрировали высокую эффективность финеренона у пациентов с СД 2 и ХБП (преимущественно 3–4 стадии) в отношении улучшения почечных и сердечно-сосудистых исходов в сочетании с благоприятным профилем безопасности препарата. Обращает на себя внимание выраженное и стойкое снижение альбуминурии на фоне терапии финереноном, которое сохранялось на протяжении всего периода терапии и наблюдения (в среднем 2,6 года). Кроме того, было отмечено снижение риска впервые возникшей фибрилляции предсердий на 29% (ОР 0,71, 95% ДИ 0,53–0,94) [26]. Изучение взаимосвязи снижения офисного систолического АД в FIDELIO-DKD позволило сделать вывод о незначительном влиянии этого эффекта финеренона на конечные точки исследования, а значит, кардионепротективные свойства, продемонстрированные финереноном у больных СД 2 с ХБП, не определялись его эффектом снижения АД [27]. (Таблица 1.)

В FIGARO-DKD включали пациентов с большей (по сравнению с FIDELIO) рСКФ, но 82% из них все равно имели высокий или очень высокий уровень риска по шкале Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) за счет значительной альбуминурии. Таким образом, убедительные результаты исследования FIGARO-DKD показывают, что финеренон также

Таблица 1.
Результаты исследований FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD и объединенного анализа FIDELITY [23–28]

Характеристики	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD	Объединенный анализ FIDELITY
Год	2020	2021	2022
ХБП и СД2	А/Кр мочи 30–<300 мг/г и рСКФ ≥ 25 –<60 мл/мин/1,73 м ² и диабетическая ретинопатия или А/Кр мочи ≥ 300 – ≤ 5000 мг/г и рСКФ ≥ 25 –<75 мл/мин/1,73 м ²	А/Кр 30–<300 мг/г, рСКФ 25–90 мл/мин/1,73 м ² или А/Кр ≥ 300 мг/г и рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ²	C1–4
Количество пациентов	5734	7437	13 026
Медиана наблюдения, лет	2,6 лет	3,4 года	3
Средний стаж СД, лет	16,6	сопоставим	15,4
Средний HbA1c	7,7%	сопоставим	7,7%
На базис-болюсной инсулинотерапии	64,1%	54,3%	58,6%
Среднее рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	44,3	67,8	57,6
Среднее А\кр	851 мг/г	312 мг/г	30–5000 мг/г
Почечная конечная точка	Снижение риска на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,73–0,93; p=0,001).	Снижение риска на 13% (ОР 0,87, 95% ДИ 0,76–1,01; p=0,069)	Снижение риска на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,67–0,88; p=0,0002)
Сердечно-сосудистая конечная точка	Снижение риска на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,99; p=0,03)	Снижение на 13% (ОР 0,87, 95% ДИ 0,76–0,98; p=0,03)	Снижение риска на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,78–0,95; p=0,0018)
Снижение систолического АД через 12 мес.	2,13 мм.рт.ст.	2,85 мм.рт.ст	2,5 мм.рт.ст.

снижает риск прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с более ранними стадиями ХБП, что позволяет расширить представления о границах его эффективного применения [3,23–24]. 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.

В обоих исследованиях частота гинекомастии, острого повреждения почек и общая частота нежелательных явлений была сопоставима между группами. Общая частота нежелательных явлений, связанных с гиперкалиемией и имевших клинические последствия в виде прекращения терапии или госпитализации, была низкой [3,23–28].

Объединенный анализ FIDELITY показал, что риск развития комбинированной почечной конечной точки в группе финеренона снижается на 23% — ОР 0,77 (95% ДИ), (p= 0,0002) [3,28]. NNT (number needed to treat) — число больных, которых требуется пролечить определенным препаратом, чтобы получить клинический эффект у 1 пациента, составил 60 человек за 3 года. Компоненты почечной точки в группе финеренона:

- риск развития терминальной почечной недостаточности ниже на 16% (p=0,039);
- риск инициации заместительной почечной терапии ниже на 20% (p=0,040);
- риск устойчивого снижения рСКФ до уровня меньше 15 мл/мин/1,73 м² ниже на 19% (p=0,026);

- риск устойчивого снижения рСКФ на 57% и больше ниже на 30% (p<0,0001), NNT — 62 человека за 3 года;
- риск смерти от почечных причин не различался [3,28].

Также, согласно анализу FIDELITY, риск развития комбинированной сердечно-сосудистой точки в группе финеренона был ниже на 14% (p=0,0018), NNT — 46 человек за 3 года. При этом снижение рисков смерти от сердечно-сосудистых причин, развития нефатального инфаркта или инсульта, госпитализации по причине сердечной недостаточности было однонаправлено с основным результатом, что свидетельствует в пользу наличия у препарата значимого кардиопротективного эффекта. Более того, особенно обращает на себя внимание снижение риска госпитализации по причине сердечной недостаточности на фоне финеренона, который было значимо ниже на 22% (p=0,0030), NNT — 91 человек за 3 года [28].

Почечные и сердечно-сосудистые эффекты финеренона были однородными среди подгрупп с разными значениями рСКФ и А/Кр и не зависели от ССЗ, сердечной недостаточности, исходного уровня гликированного гемоглобина и сахароснижающей терапии (например, иНГЛТ-2 или аГПП-1). Таким образом, основные результаты РКИ финеренона и последующие субанализы указывают на потенциал для наибольшей пользы для пациента в плане отсрочивания потребности в заместительной почечной терапии и продления качественной жизни без диализа и СС катастроф при наиболее раннем назначении препарата при ХБП с условно сохранной рСКФ (>60 мл/мин/1,73 м²) и альбуминурией [3].

Таким образом, все исследования III фазы продемонстрировали надежные доказательства значимости клинических эффектов финеренона в снижении почечного и сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 с ХБП 1–4 стадий. (Рис. 7 и 8.)

чен 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 [31]. Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ-2022) и Ев-

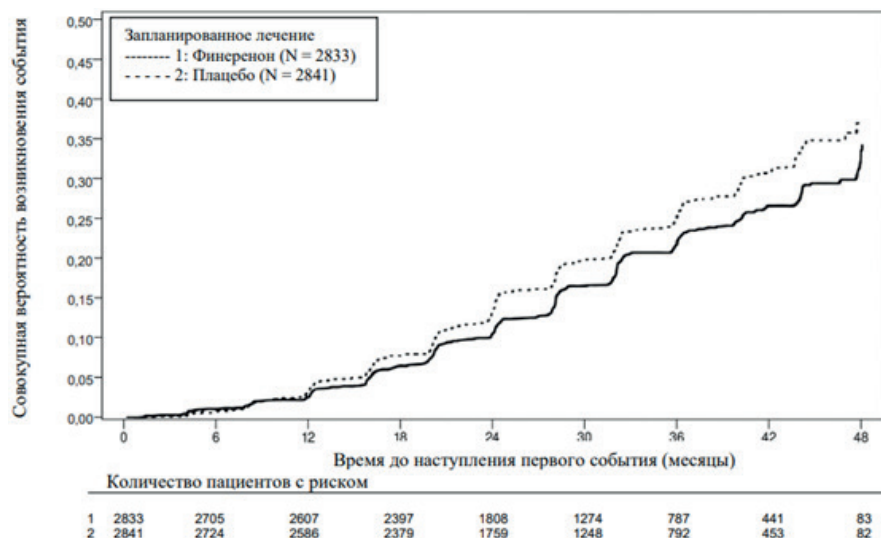


Рисунок 7. Время до развития почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ $\geq 40\%$ от исходного уровня или смерти вследствие заболевания почек в исследовании FIDELIO-DKD [25–27,29]

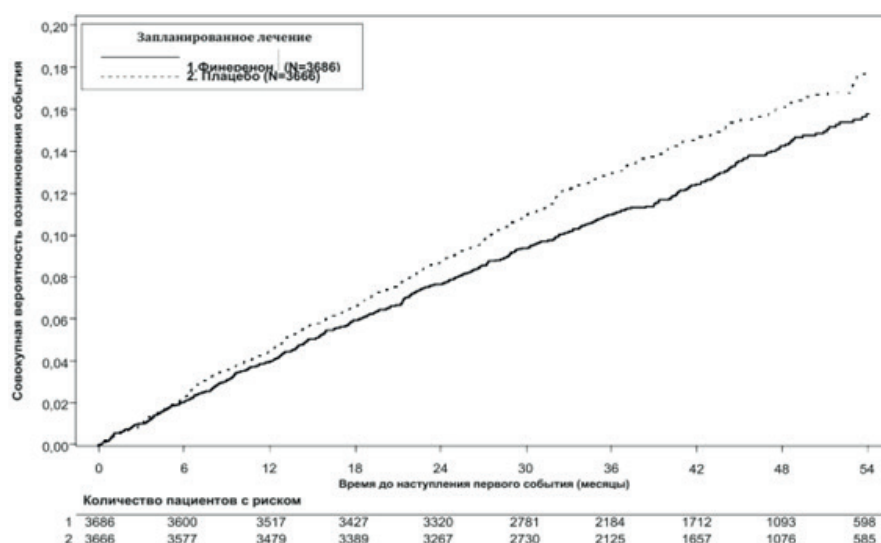


Рисунок 8. Время до наступления смерти вследствие ССЗ, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности в исследовании FIGARO-DKD [23–24,29]

Место финеренона в многофакторной терапевтической стратегии СД2 типа

На сегодняшний день все больше возрастает важность таргетной кардионефропротекции как одного из векторов многофакторной терапевтической стратегии для снижения риска развития и прогрессирования осложнений СД 2 типа. В рекомендациях ADA 2024 г. наравне с иНГЛТ-2 финеренон рекомендован для снижения темпов прогрессирования ХБП, снижения почечных и кардиоваскулярных рисков у пациентов с ХБП и СД 2, а также добавлен в раздел по контролю и лечению ССЗ с наивысшим уровнем доказательств [30]. В рекомендации KDIGO-2022 финеренон вклю-

ропейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes) также включили финеренон в состав комплексной терапии пациентов с ХБП и СД 2 [32–33].

С появлением новых препаратов с доказанным благоприятным эффектом в отношении почек и сердца в клинических рекомендациях и практических алгоритмах по ведению пациентов с ХБП и СД 2 типа начали обозначаться три вектора кардионефропротекции:

- 1) иАПФ или БРА,
- 2) ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2),
- 3) нсАМКР (финеренон).

Таблица 2.
Коррекция дозы финеренона по уровню калия в сыворотке крови

		Текущая доза финеренона (один раз в день)	
		10 мг	20 мг
Текущая концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л)	≤ 4,8	Увеличьте дозу финеренона до 20 мг один раз в день*	Сохраняйте дозу 20 мг один раз в день
	> 4,8 до 5,5	Сохраняйте дозу 10 мг один раз в день	Сохраняйте дозу 20 мг один раз в день
	> 5,5	Прекратите прием финеренона. Рассмотрите возможность повторного начала приема с 10 мг один раз в день, когда концентрация калия в сыворотке крови станет ≤ 5,0 ммоль/л.	Прекратите прием финеренона. Повторно начните с 10 мг один раз в день, когда концентрация калия в сыворотке крови станет ≤ 5,0 ммоль/л.

* поддерживайте дозу 10 мг один раз в день, если рСКФ снизилась более, чем на > 30% по сравнению с предыдущим измерением.

В рекомендациях ADA 2024 г. указано, что данные препараты должны быть назначены совместно, а не рассматриваться как альтернатива друг другу при неэффективности предшествующей терапии [30].

В объединенном анализе FIDELITY среди 877 (6,7%) пациентов, которые исходно получали иН-ГЛТ-2, наблюдалось меньшее количество случаев гиперкалиемии [3,28]. Возможно, это связано с повышенной натриевой нагрузкой на дистальную часть нефрона, которую индуцируют иНГЛТ-2, что может способствовать калийурезу и противостоять гиперкалиемии. А результаты доклинического исследования комбинации финеренона и эмпаглифлозина показали, что совместное использование препаратов по эффективности превышало их изолированное действие [34]. Таким образом, тройная комбинация действительно представляется наиболее патофизиологически обоснованной ХБП-модифицирующей терапией.

Итоговые результаты эффективности и безопасности комбинации нсАМКР с иНГЛТ-2 будут известны совсем скоро – в настоящее время запущено исследование CONFIDENCE (применение финеренона и эмпаглифлозина у больных СД 2 и ХБП) [35]. Это рандомизированное, контролируемое, двойное слепое, международное, многоцентровое, трехгрупповое, параллельное исследование с участием 807 взрослых с СД2, ХБП 2–3 стадии и соотношением альбумин/креатинин мочи ≥300- <5000 мг/г. Основная цель – продемонстрировать, что 6 месяцев двойной терапии, включающей финеренон и эмпаглифлозин, превосходит любой препарат по отдельности. Вмешательство будет заключаться в приеме один раз в сутки финеренона в дозе 10 мг или 20 мг (целевая доза) плюс эмпаглифлозин в дозе 10 мг, или только эмпаглифлозин в дозе 10 мг.

Финеренон зарегистрирован в Российской Федерации в 2023 г. Показанием к его назначению является хроническая болезнь почек (с альбуминурией) у взрослых пациентов с СД 2 типа. Перед назначения важно оценить уровень калия и рСКФ [29]:

- при уровне калия ≤4,8 ммоль/л финеренон может быть назначен; >4,8–5,0 ммоль/л – рассмотреть вопрос о начале лечения с дополнительным мониторингом калия в течение первого

месяца лечения (таблица 2); >5,0 ммоль/л – начинать лечение финереноном не следует;

- рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² – начальная доза 20 мг в сутки; рСКФ ≥25 до <60 мл/мин/1,73 м² – начальная доза 10 мг в сутки; рСКФ <25 мл/мин/1,73 м² – терапия не рекомендуется.

Заключение

Гиперактивация МКР – одно из недавно определенных общих звеньев поражения почек и сердца, а значит, и формирования КРС у пациентов с СД 2 типа. МКР в гиперактивированном состоянии способны запускать каскад патологических реакций, что приводит к развитию воспаления, фиброза и окислительного стресса. Наличие МКР в различных клетках и тканях организма обуславливает полиорганный характер повреждений при нарушении их функционирования. Множественность путей гиперактивации МКР объясняет необходимость блокирования именно МКР для достижения максимальной эффективности терапии. На сегодняшний день препарат финеренон, как единственный представитель нсАМКР с надежными доказательствами благоприятного эффекта в отношении почек и сердца при СД 2 типа, может применяться у пациентов с ХБП и СД 2 типа с целью кардионефропротекции.

Важно, что нестероидная структура молекулы обеспечивает лучший профиль безопасности по сравнению со стероидными препаратами – более редкую гиперкалиемию, отсутствие гинекомастии, импотенции, болезненных менструаций, острого повреждения почек и других нежелательных явлений.

Завершенные рандомизированные клинические исследования финеренона в популяции пациентов с СД 2 типа и широким спектром ХБП – от первой до четвертой стадии – позволяют сделать вывод, что это единственный на сегодняшний день нсАМКР с надежными доказательствами наличия выраженного кардионефропротективного эффекта в соответствующей популяции.

Только придерживаясь комплексного подхода в лечении ХБП при СД2, воздействующего одновременно на все ключевые механизмы полиорганного поражения, возможно достичь максимального замедления прогрессирования ХБП и снижения сердечно-сосудистых рисков.

Литература/References

1. Мкртумян А. М., Подачина С. В., Соловьева И. В. Финеренон – новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов для профилактики кардиоренальных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (12): 16–28. [Mkrtyumyan A.M., Podachina S.V., Solovyova I.V. Finerenone is a new highly selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist for the prevention of cardiorenal complications in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus. Effective pharmacotherapy. 2023; 19 (12): 16–28. (In Russ.)]. DOI 10.33978/2307–3586–2023–19–12–16–28
2. McCullough P.A., Amin A., Pantalone K.M., Ronco C. Cardiorenal nexus: a review with focus on combined chronic heart and kidney failure, and insights from recent clinical trials. J. Am. Heart Assoc. 2022; 11 (11): e024139. doi: 10.1161/JAHA.121.024139.
3. 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. [Salukhov V.V., Shamkhalova M.S., Duganova A.V. Finerenone cardiorenal effects and its placement in treatment of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. Terapevticheskiy arkhiv. 2023;95(3):261–273. (In Russ.)] doi: 10.26442/00403660.2023.03.202152
4. Cannavo A, Bencivenga L, Luccardo D et al. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor System in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. Oxid Med Cell Longev. 2018 Sep 19; 2018:1204598. doi: 10.1155/2018/1204598.
5. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. J Cardiovasc Pharmacol. 2014 Jul;64(1):69–78. doi: 10.1097/FJC.0000000000000091.
6. Bertocchio JP, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease. Kidney Int. 2011 May;79(10):1051–60. doi: 10.1038/ki.2011.48.
7. Belden Z, Deilulis JA, Dobre M, Rajagopalan S. The Role of the Mineralocorticoid Receptor in Inflammation: Focus on Kidney and Vasculture. Am J Nephrol. 2017;46(4):298–314. doi: 10.1159/000480652.
8. Ong GS, Young MJ. Mineralocorticoid regulation of cell function: the role of rapid signalling and gene transcription pathways. J Mol Endocrinol. 2017 Jan;58(1):R33–R57. doi: 10.1530/JME-15-0318.
9. Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. Hypertension. 2015 Feb;65(2):257–63. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04488.
10. 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.
11. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2219–2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
12. Barrera-Chimal J., Estrela G.R., Lechner S.M., et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. Kidney Int. 2018; 93 (6) 1344–1355. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.016.
13. Barrera-Chimal J., André-Grégoire G., Cat A.N.D., et al. Benefit of mineralocorticoid receptor antagonism in AKI: role of vascular smooth muscle ract1. J. Am. Soc. Nephrol. 2017; 28 (4): 1216–1226. doi: 10.1681/ASN.2016040477.
14. Lavall D., Jacobs N., Mahfoud F, et al. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone prevents cardiac fibrotic remodeling. Biochem. Pharmacol. 2019; 168: 173–183. doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.001.
15. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, et al. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. J Physiol. 2014 Sep 15;592(18):3997–4012. doi: 10.1113/jphysiol.2014.272328.
16. Buonafina M, Bonnard B, Jaisser F. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. Am J Hypertens. 2018 Oct 15;31(11):1165–1174. doi: 10.1093/ajh/hpy120
17. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. Nat Rev Nephrol. 2013 Aug;9(8):459–69. doi: 10.1038/nrneph.2013.110.
18. Biber LA, Wallingford MC, Jaffe IZ. Vascular Mineralocorticoid Receptor: Evolutionary Mediator of Wound Healing Turned Harmful by Our Modern Lifestyle. Am J Hypertens. 2019 Jan 15;32(2):123–134. doi: 10.1093/ajh/hpy158.
19. Alicic RZ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:2032–2045. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.11491116.
20. Barrera-Chimal, J., Lima-Posada, I., Bakris, G.L. et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease – mechanistic and therapeutic effects. Nat Rev Nephrol 18, 56–70 (2022). https://doi.org/10.1038/s41581–021–00490–8
21. 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
22. Bakris G.L., Agarwal R., Chan J.C., et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314 (9): 884–894.
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al; FIDELIO-DKD and FIGARODKD 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
29. https://pharma.bayer.ru/
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. Green JB, Mottl AK, Bakris G, et al. Design of the COmbination N effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). Nephrol Dial Transplant. 2023 Mar 31;38(4):894–903. doi: 10.1093/ndt/gfac198.
36. Abedini A, Sánchez-Navarro A, Wu J et al. Single-cell transcriptomics and chromatin accessibility profiling elucidate the kidney-protective mechanism of mineralocorticoid receptor antagonists. J Clin Invest. 2024 Jan 2; 134(1): e157165. doi: 10.1172/JCI157165.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000–0001–6385–540X

***Скуридина Дарья Викторовна** — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000–0002–6899–4457. E-mail shurpesha@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: shurpesha@mail.ru

Рукопись получена 29.01.2024. Рецензия получена 05.03.2024. Принята к публикации 21.03.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

Tatyana Yu. Demidova — Doc. Sci. (Med.), Professor, head of department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Daria V. Skuridina** — assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID iD 0000–0001–6385–540X. E-mail shurpesha@mail.ru

*Corresponding author: shurpesha@mail.ru

Received: 29.01.2024. Revision Received: 05.03.2024. Accepted: 21.03.2024.