

ИССЛЕДОВАНИЕ FIDELIO: ЗНАЧИМОСТЬ И МЕСТО ФИНЕРЕНОНА — НЕСТЕРОИДНОГО АНТАГОНИСТА МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© М.Ш. Шамхалова*, О.Ю. Сухарева, М.И. Евлоева

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Пациенты с сахарным диабетом (СД) и почечной патологией подвержены высокому риску развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе и такого жизнеугрожающего состояния как фибрилляция предсердий. Интенсивный ежегодный прирост пациентов с СД, в основном, за счет популяции больных СД 2 типа (СД2), и диабетической нефропатией ставит перед исследователями новую цель по расширению ряда лекарственных препаратов с кардио- и нефропротективными эффектами для нивелирования остаточных рисков развития и прогрессирования хронической болезни почек и ССЗ у данной когорты пациентов. Одним из таких препаратов является финеренон — новый нестероидный селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, гиперактивация которых опосредует процессы воспаления и фиброза в почках, ремоделирование сердца и изменение его структурных и электрических характеристик. В обзоре представлены результаты субанализа FIDELIO, посвященных механизму действия препарата, оценке эффективности финеренона, его сравнении с эффективностью терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 с уже доказанными органопротективными свойствами в отношении снижения риска развития событий почечной и сердечно-сосудистой конечных точек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; хроническая болезнь почек; финеренон; нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов; нСАМКР; воспаление; фиброз

FIDELIO STUDY: SIGNIFICANCE AND PLACE OF FINERENONE AS NONSTEROIDAL MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONIST IN THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES

© Minara S. Shamkhalova*, Olga Yu. Sukhareva, Madina I. Yevloyeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Patients with diabetes mellitus and renal pathology are at high risk of developing end-stage kidney disease (ESKD) and cardiovascular disease (CVD), including atrial fibrillation as a life-threatening condition. The intense annual increase in patients with diabetes mellitus, mainly due to the patients with type 2 diabetes mellitus (T2D), and diabetic nephropathy sets a new goal for researchers to expand the range of drugs with cardio- and nephroprotective effects to offset the residual risks of development and progression of chronic kidney disease (CKD) and CVD in this cohort of patients. One of such drugs is finerenone — a novel selective non-steroidal *mineralocorticoid receptor (MR) antagonist (MRA)*, hyperactivation of which mediates renal inflammation and fibrosis, cardiac remodeling and changes in its structural and electrical characteristics. This review presents the results of the sub-analysis of FIDELIO devoted to the mechanism of drug action, the finerenone efficacy evaluation, its comparison with the efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists with already proven organoprotective properties with respect to reducing the risk of renal and cardiovascular endpoints.

KEYWORDS: diabetes mellitus; chronic kidney disease; finerenone; nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist; nsMRA; inflammation; fibrosis.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важнейшей медико-социальной проблемой с уровнем фактической распространенности 9–11% от всего населения планеты [1, 2].

Хоть поражение почек и имеет «молчаливый» бессимптомный характер течения вплоть до поздних стадий, понимание колоссального негативного влияния ХБП не только на почечный, но и на сердечно-сосуди-

стый (СС) прогноз, сформировалось уже достаточно давно и определило потребность в инновационных препаратах с целью реализации концепции кардионепропекции на практике [3, 4]. Однако в течение почти двух десятилетий, после определения соответствующих органопротективных эффектов у ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), ни один из изучаемых

препаратов не смог продемонстрировать влияние на прогрессирование ХБП, развившейся, в том числе, на фоне сахарного диабета 2 типа (СД2). Только с 2015 г. стали появляться обнадеживающие сигналы о возможных нефропротективных свойствах ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), полученные в крупных исследованиях по оценке влияния, а окончательно ситуация изменилась с 2019 г. после публикации доказательств о наличии кардионефропротективных эффектов глифлозинов в исследованиях соответствующего дизайна. Данный успех в исследованиях инновационных препаратов был закреплен в 2020 году после обнародования результатов по применению первого нестероидного антагониста минералокортикоидных рецепторов (нсАМКР) финеренона, изучавшегося в популяции пациентов с ХБП и СД2 с целью кардионефропротекции [5, 6].

Минералокортикоидные рецепторы (МКР) вследствие своей вовлеченности в большое количество биологических процессов являются привлекательной мишенью в терапии многих заболеваний. Гиперактивация МКР, происходящая вследствие множества механизмов у пациентов с СД2, может способствовать прогрессивному поражению почек и сердца за счет стимулирования воспаления и фиброза. Кардионефропротективные эффекты финеренона, доказанные в двух исследованиях FIDELIO и FIGARO в популяции пациентов с ХБП и СД2, были достигнуты как раз за счет блокирования препаратом патологических эффектов гиперактивации МКР [7, 8, 9].

Исследования FIDELIO и FIGARO — дополняющие друг друга рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования III фазы. В FIDELIO включались пациенты с СД2 и ХБП, определенной на основании: соотношение альбумина/креатинина (А/Кр) мочи 30–<300 мг/г и расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 25–64 мл/мин/1,73 м² или А/Кр мочи 300–5000 мг/г и рСКФ 25–74 мл/мин/1,73 м². FIGARO также проводилось среди пациентов с СД2, но, преимущественно, с более ранними стадиями ХБП: А/Кр 30 — <300 мг/г и рСКФ 25–90 мл/мин/1,73 м² или А/Кр 30–5000 мг/г и рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м². Таким образом, данные исследования позволили изучить кардионефропротективный эффект инициации терапии финереноном у пациентов с СД2 и ХБП с альбуминурией с широкой амплитудой почечной функции (от рСКФ ≥25 мл/мин/1,73 м² до рСКФ ≤90 мл/мин/1,73 м²) и продемонстрировать независимость данного эффекта как от уровня альбуминурии, так и от рСКФ в рамках объединенного анализа FIDELITY, включившего в себя более 13 000 пациентов из обоих исследований [6, 9, 10]. Представлен анализ результатов, полученных по итогу исследования FIDELIO среди пациентов с СД2 и ХБП в диапазоне значений рСКФ 25–74 мл/мин/1,73 м², что обусловило включение в исследование пациентов преимущественно с 3 и 4 стадиями ХБП (89% от общего количества пациентов) и альбуминурией: средний уровень рСКФ составил 44,3 мл/мин/1,73 м², средний уровень А/Кр мочи = 851 мг/г. Медиана наблюдения составила 2,6 года. Включенные пациенты также характеризовались средней длительностью СД2 равной 16,6 лет, средним уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,7% на момент рандомизации. Большинство

пациентов исходно имели сопутствующие заболевания в анамнезе: АГ — 97%, диабетическая ретинопатия — 46,8%, ССЗ — 45,9%, ИБС — 30%, ишемический инсульт — 12,1%, сердечная недостаточность — 7,7%. Все пациенты получали иАПФ (34,2% пациентов) или БРА (65,7% пациентов) — оптимизация терапии данными препаратами осуществлялась в течение 4–16 недель до рандомизации для достижения максимально переносимых дозировок. Таким образом, включенные пациенты характеризовались выраженной коморбидностью, что определяет интерес полученных результатов применимо к пациентам, наблюдаемым в реальной практике со значительным уровнем сопутствующей патологии. При этом у включенных пациентов также отмечался удовлетворительный контроль СД (ср. HbA_{1c} = 7,7%) и АД (ср. систолическое АД (САД) = 138 мм рт.ст.), что позволило снизить вклад данных нарушений в прогрессирование ХБП и развитие ССЗ и оценить степень клинического эффекта от действия финеренона на дополнительный патофизиологический путь полиорганного поражения [6].

В FIDELIO эффекты финеренона в отношении пациент-ориентированных исходов оценивались на основании первичной комбинированной почечной конечной точки (КТ) и основной вторичной комбинированной СС КТ. Финеренон значимо замедлял темпы прогрессирования ХБП, снижая на 18% риск развития событий первичной почечной КТ, включавшей время до развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН), устойчивого снижения рСКФ на ≥40% от исходного уровня или смерти от почечных причин (ОР=0,82; 95% ДИ 0,73–0,93, p=0,001). Кардиопротективный эффект финеренона выражался в значимом снижении на 14% риска развития событий основной вторичной СС КТ, включавшей время до развития СС-смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности (СН) (ОР=0,86; 95% ДИ 0,75–0,99, p=0,03) (рис. 1) [6].

Кроме того, применение финеренона сопровождалось однонаправленным положительным эффектом в отношении других исследовательских конечных точек и суррогатных параметров, характеризующих функцию почек. Таким образом, в группе финеренона отмечалось [6]:

- снижение на 24% риска вторичной комбинированной почечной КТ (время до развития ТПН, устойчивого снижения рСКФ на ≥57% от исходного уровня или смерти от почечных причин; ОР=0,76 95% ДИ 0,65–0,90);
 - уменьшение на 31% выраженности альбуминурии к 4-му месяцу (ОР=0,69; 95% ДИ 0,66–0,71);
 - замедление на 1,31 мл/мин/1,73 м² темпов ежегодного снижения рСКФ (уменьшение хронического наклона кривой рСКФ от 4 месяцев до окончания исследований) по сравнению с контрольной группой, что может позволить сохранить лучшую функцию почек, отсрочив необходимость диализа на годы. Так, изменение хронического наклона кривой рСКФ в группе финеренона составило –2,66 мл/мин/1,73 м²/в год (95% ДИ –2,96; –2,36), в группе плацебо составило –3,97 мл/мин/1,73 м²/в год (95% ДИ –4,27; –3,66) (рис. 2).
- Значимый кардионефропротективный эффект финеренона, продемонстрированный в популяции

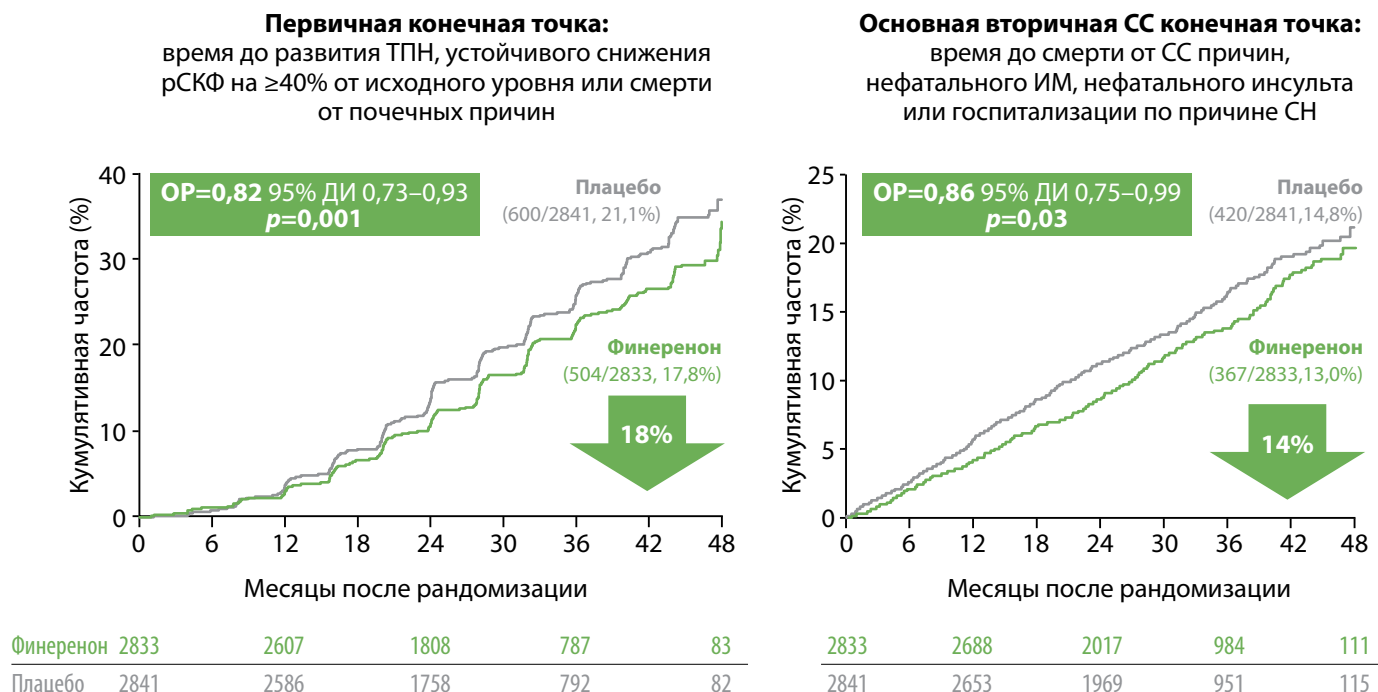


Рисунок 1. Основные результаты FIDELIO по первичной почечной и основной вторичной конечным точкам [6].

Примечание. ТПН — терминальная почечная недостаточность, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ИМ — инфаркт миокарда

пациентов с выраженной ХБП на фоне СД2 и на фоне получаемой терапии традиционными препаратами, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему (иАПФ, БРА), определяет интерес к устойчивости данного эффекта в различных субпопуляциях пациентов, а значит определяет интерес к субанализам исследования FIDELIO.

В обсуждаемых ниже субанализах оценивалась согласованность эффектов лечения финереноном в разнообразных по клиническим характеристикам и сопутствующей терапии подгруппах пациентов. Дан-

ная согласованность и однородность терапевтических эффектов препарата оценивалась на основании проведения тестов взаимодействия с расчетом соответствующего 'p-value'. Для корректной интерпретации данного показателя важно понимать, что его значение $>0,05$ указывает на отсутствие статистически значимых отличий в величине эффектов препарата между подгруппами пациентов, то есть соответствующие характеристики пациентов не влияют на эффективность изучаемого метода лечения, определяя целесообразность широкого применения препарата на практике.

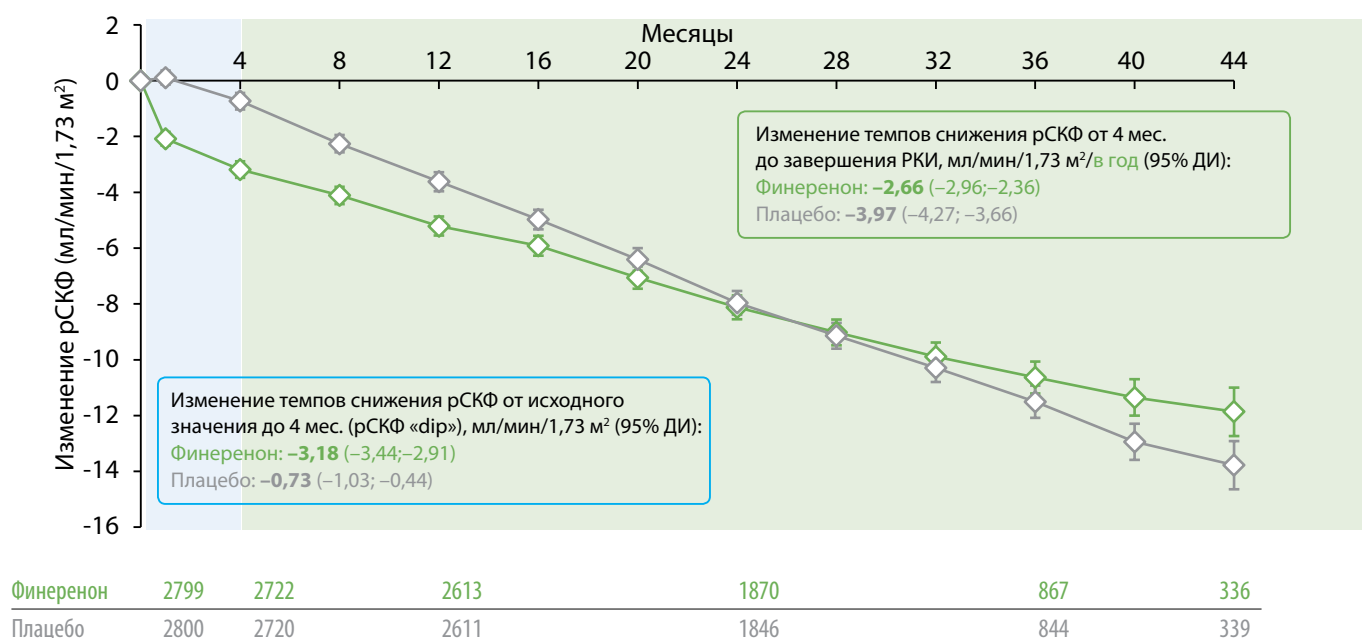


Рисунок 2. Изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации в группах финеренона и плацебо.

Примечание. РКИ — рандомизированное клиническое исследование

СУБАНАЛИЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ FIDELIO

Эффекты финеренона в зависимости от лабораторно-инструментальных показателей пациентов (рСКФ, А/Кр, HbA_{1c})

Большинство пациентов в исследовании FIDELIO имели выраженную ХБП 3 и 4 стадии. Распределение пациентов в зависимости от исходной рСКФ: ≥ 60 мл/мин/1,73 м² — 11,6%, 45–59 мл/мин/1,73 м² — 33,5%, < 45 мл/мин/1,73 м² — 54,9%. Распределение пациентов в зависимости от исходной категории альбуминурии (А/Кр): 30–299 мг/г — 12,1%, ≥ 300 мг/г — 87,5%. Результаты FIDELIO продемонстрировали одностороннюю нефропротективную и кардиопротективную эффективность финеренона, независимо от исходных значений рСКФ и А/Кр, в отношении снижения рисков неблагоприятных событий соответствующих комбинированных КТ [6].

Другим показателем, представляющим интерес для практикующего специалиста, является альбуминурия и факт ее снижения на 31% на фоне терапии финереноном уже к 4-му месяцу. В FIDELIO, как и в ряде других наблюдений, общее количество неблагоприятных событий и СС катастроф возрастало с увеличением исходной альбуминурии, то есть среди пациентов с исходно большими значениями А/Кр отмечалась, в целом, большая частота неблагоприятных событий в течение исследования. Снижение альбуминурии является одним из косвенных (суррогатных) параметров, доступных для оценки в реальной практике и подкрепляющих факт наличия нефропротективного эффекта применяемого лекарственного препарата. В практических руководствах отмечена целесообразность достижения максимально возможного уменьшения А/Кр при терапии ХБП [11]. При этом субанализ результатов FIDELIO дополнительно продемонстрировал, что эффекты финеренона в отношении почечных и сердечно-сосудистых исходов не зависели не только от исходного уровня альбуминурии, но и не всегда определялись динамикой изменения альбуминурии к 4-му месяцу на фоне проводимой терапии финереноном. То есть, эффект финеренона в отношении снижения А/Кр не во всех случаях объяснял и определял наблюдаемый долгосрочный кардионефропротективный эффект препарата. Таким образом, эти данные дополняют доказательную базу о том, что альбуминурия не является параметром, определяющим и изменяющим профиль эффективности финеренона [11, 12, 13, 14].

Поскольку препарат финеренон изучался для применения у пациентов с ХБП на фоне СД2, на практике может вставать вопрос о целесообразности его назначения в клинических ситуациях пациентов, достигших или еще не достигших целевых значений HbA_{1c}. Поскольку финеренон не обладает гипогликемическим свойством, его органопротективные эффекты были достигнуты за счет воздействия на другие механизмы повреждения почек и сердца и не зависели от уровня HbA_{1c}. Субанализ за авторством P. Rossing и соавт. подтвердил, что эффект по первичной КТ наблюдался как у пациентов с HbA_{1c} $< 7,5\%$, так и $\geq 7,5\%$ (р для взаимодействия = 0,41). Аналогичный вывод

был сделан и для кардиопротективного эффекта финеренона (р для взаимодействия = 0,8). Эти данные говорят в пользу целесообразности раннего назначения препарата при ХБП на фоне СД2, не дожидаясь достижения целевых значений гликированного гемоглобина [15].

Эффекты финеренона в отношении сердечно-сосудистых исходов

Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН), ХБП и СД2 часто наблюдаются у одного пациента одновременно и способны утяжелять течение друг друга, ухудшая прогноз [16, 17]. Распространенность ХБП и СД2 у пациентов с СН крайне высока и может достигать 50% в популяции пациентов, включаемых в последние исследования по СН [18, 19].

В FIDELIO 436 (7,7%) пациентов имели в анамнезе СН с низкой фракцией выброса (СННФВ) с бессимптомным течением (класс I по NYHA), СН с умеренным снижением ФВ (СНунФВ) или сохраненной ФВ (СНсФВ). Пациенты с симптоматической СННФВ и имеющие показания для терапии стероидными АМКР не включались в исследование. В субанализе G. Filippatos и соавт. была продемонстрирована независимость органопротективного эффекта финеренона от наличия или отсутствия СН: р для теста взаимодействия составила 0,83 для первичной почечной КТ (подгруппа пациентов с СН в анамнезе: ОР=0,79; 95% ДИ 0,52–1,20; подгруппа без СН в анамнезе: ОР=0,83; 95% ДИ 0,73–0,94) и 0,33 для основной СС КТ (подгруппа пациентов с СН: ОР=0,73; 95% ДИ 0,50–1,06; подгруппа пациентов без СН: ОР=0,90; 95% ДИ 0,77–1,04). В общей популяции пациентов FIDELIO финеренон по сравнению с плацебо значительно снижал СС риски, в том числе риск первой и последующих госпитализаций по причине СН [20]. Эти результаты говорят в пользу применения финеренона для первичной и вторичной профилактики СН у пациентов с ХБП и СД2, что было также отмечено в рамках ежегодного конгресса Европейского общества кардиологов (ESC, European society of cardiologists) в 2023 году. На конгрессе были представлены обновленные рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической СН, в которых впервые выделен раздел по профилактике СН, и финеренон рекомендован (IA) для снижения частоты госпитализаций по поводу СН у пациентов с СД2 и ХБП [21].

Сердечно-сосудистые заболевания

Общеизвестные СС факторы риска, такие как артериальная гипертензия, ожирение, а также СС заболевания (ССЗ) могут являться дополнительными триггерами прогрессирования ХБП, утяжеляя прогноз и риски прогрессирования системной полиорганной дисфункции и смертности. Примерно половина пациентов (n=2605) в исследовании FIDELIO имели ССЗ в анамнезе, к которым относятся ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий, стеноз ≥ 1 главных коронарных артерий $\geq 50\%$, подтвержденный на основании ангио-

графии), ишемический инсульт, заболевание периферических артерий [22].

Согласно субанализу G. Filippatos и соавт., эффект финеренона в отношении снижения риска развития событий комбинированной СС КТ был однонаправленным во всех заранее определенных подгруппах и не зависел от ССЗ в анамнезе: p для теста взаимодействия составила 0,85 (подгруппа пациентов с ССЗ в анамнезе: $OR=0,85$; 95% ДИ 0,71–1,01; подгруппа пациентов без ССЗ: $OR=0,86$ 95% ДИ 0,68–1,08). В отношении риска событий комбинированной почечной КТ эффект был позитивно однонаправленным и, при этом, более выраженным у пациентов с ССЗ в анамнезе: p для теста взаимодействия составила 0,016 (подгруппа пациентов с ССЗ в анамнезе: $OR=0,70$; 95% ДИ 0,58–0,84; подгруппа без ССЗ в анамнезе: $OR=0,94$; 95% ДИ 0,81–1,10) [22]. Эти результаты, дополненные данными из исследования FIGARO, формируют достоверную доказательную базу для финеренона по профилю эффективности его применения с целью профилактики развития и прогрессирования ССЗ, в том числе, у коморбидных пациентов с СД2 и ХБП на всем протяжении почечной функции. Вектор на профилактику развития заболеваний также прослеживается в обновленных рекомендациях ESC по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, опубликованных в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета. Новые рекомендации включают специальный раздел, посвященный управлению рисками ССЗ у пациентов с ХБП и СД, в котором изложены аспекты скрининга и лечения. Важно отметить, что финеренон получил наивысшую рекомендацию класса IA по применению у пациентов с ХБП и СД2 для кардио-нефропротекции [23].

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена у больных ХБП и СД2. ХБП обычно сосуществует с АГ, а плохо контролируемое артериальное давление (АД) способствует прогрессированию ХБП [24, 25]. В рекомендациях ADA (American Diabetes Association) 2023 года по контролю СС заболеваний и рисков у пациентов с СД рекомендуется достижение целевых значений АД $<130/80$ мм рт. ст. [26].

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) — иАПФ, БРА — рекомендуются в качестве препаратов первой линии для лечения АГ у пациентов с альбуминурической ХБП из-за их антигипертензивного и ренопротективного действия [24, 25, 27]. Известно, что неселективный и селективный АМКР (спиронолактон, эплеренон соответственно) эффективны для лечения резистентной гипертензии и улучшения почечных исходов, положительно влияя на уровень альбуминурии [28, 29, 30].

В общей популяции исследования FIDELIO базовые средние значения офисного САД и офисного диастолического АД (ДАД) составляли $138,0 (\pm 14,4)$ мм рт. ст. и $75,8 (\pm 9,7)$ мм рт. ст. соответственно [6].

Финеренон оказывал умеренное влияние на офисное АД у пациентов с ХБП и СД2 с максимальной разницей между подгруппами финеренона и плацебо в $-3,84$ мм рт. ст. (95% ДИ, от $-4,59$ до $-3,10$) на 4-м месяце, что определило благоприятный эффект препарата

в отношении достижения целевых значений АД. Стоит отдельно отметить, что данный антигипертензивный эффект финеренона, характеризовавшийся большей выраженностью среди пациентов с большими значениями АД исходно, определил снижение потребности в антигипертензивных препаратах при приеме финеренона. Наибольшая разница в количестве пациентов, принимавших 4 или более антигипертензивных препарата, между группой финеренона и плацебо наблюдалась на 24 месяце и составила 47,4% и 53,4%, соответственно. Доля пациентов, достигших целевого офисного АД $<140/90$ мм рт. ст. или $<130/80$ мм рт. ст., была стабильно выше при приеме финеренона по сравнению с плацебо на протяжении всего исследования [31].

Эффект финеренона в снижении рисков первичных почечных и ключевых вторичных СС исходов по сравнению с плацебо был постоянным (OR 0,82 [95% ДИ 0,73–0,93] и OR 0,86 [95% ДИ 0,75–0,99] соответственно) и одинаковым во всех квартилях исходного офисного САД (p для взаимодействия, 0,87 и 0,78 соответственно) [31].

Дополнительный анализ показал, что лишь небольшая часть влияния ($<14\%$) финеренона на почечные и СС исходы связана с влиянием на АД. Это может быть обусловлено краткосрочными натрийуретическими или гемодинамическими механизмами (включающими снижение гемодинамических стрессовых биомаркеров натрийуретического пептида В-типа и аминоконцевого натрийуретического пептида про-В-типа). В основе долгосрочных кардиоренопротективных эффектов финеренона, по-видимому, лежат иные механизмы, такие как уменьшение воспаления и фиброза [6].

Финеренон, как единственный представитель нСАМКР, был включен в клинические рекомендации по лечению АГ ESH 2023 (European Society of Hypertension) с наивысшим уровнем рекомендаций (1) и наивысшим уровнем доказательств (A) в два раздела, посвященные сочетанным патологиям — АГ и СД (раздел 18) и АГ и ХБП (раздел 19) Эксперты признают потенциал финеренона в достижении целевых значений АД у пациентов ХБП на фоне СД2 и трудно-контролируемыми показателями АД [32, 33].

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным типом аритмии, растущая распространенность которой существенно увеличивает риски инсульта и СН [34, 35]. ХБП и СД2 увеличивают риск возникновения ФП, а также связанных с ней заболеваемости и смертности [36].

Было показано, что как ХБП, так и СД2 вызывают структурное или электрическое ремоделирование предсердий, что, в свою очередь, может стать основой для развития ФП. Доклинические данные свидетельствуют о том, что повышение продукции альдостерона и гиперактивация МКР связаны со структурным ремоделированием сердца и могут также участвовать в патофизиологии ФП [37].

Согласно данным субанализа исходно в исследовании FIDELIO у 461 пациентов (8,1%) ранее была диагностирована ФП, однако, это не повлияло на профиль эффективности финеренона в снижении рисков неблагоприятных

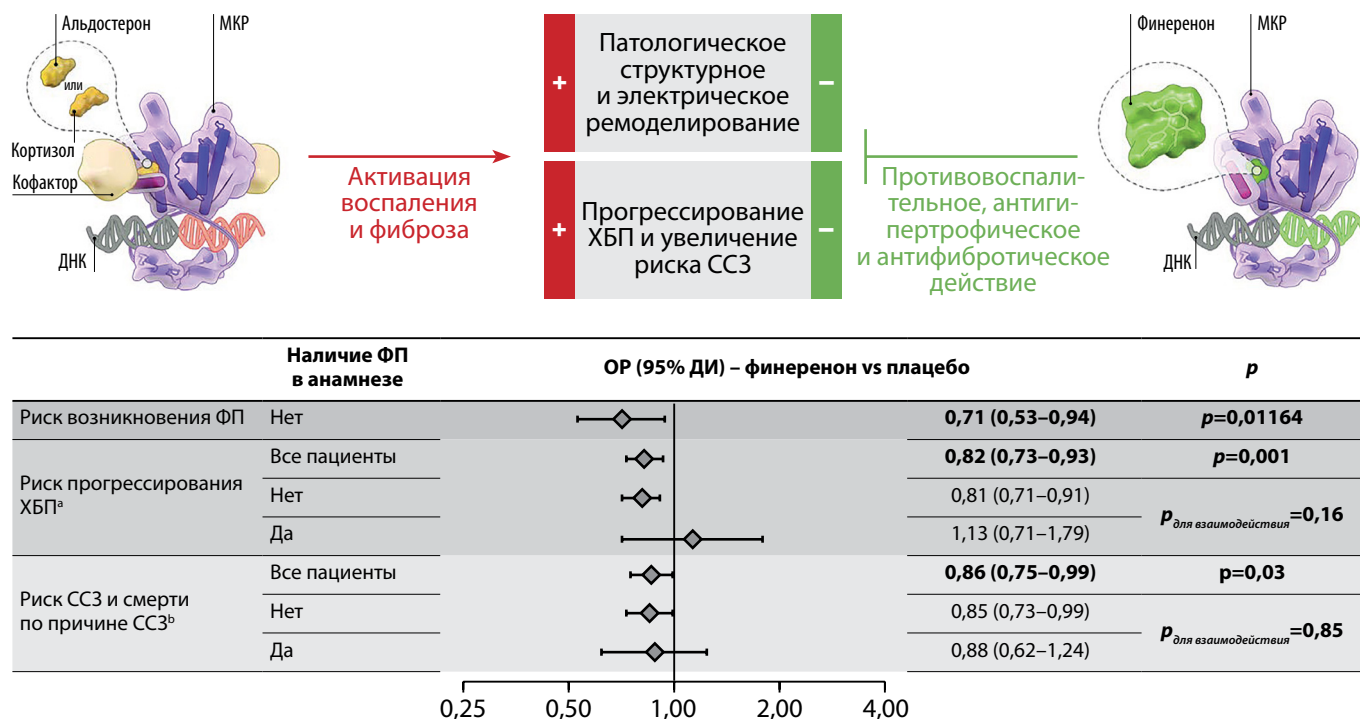


Рисунок 3. Эффекты финеренона в отношении риска развития фибрилляций предсердий и кардиоренальные эффекты в зависимости от наличия фибрилляций предсердий в анамнезе: а. Первичная комбинированная почечная конечная точка: время до развития терминальной почечной недостаточности, устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации на $\geq 40\%$ от исходного уровня или смерти от почечных причин. б. Основная вторичная комбинированная ССЗ КТ: время до смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности.

Примечание. МКР — минералокортикоидные рецепторы; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ФП — фибрилляции предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

событий со стороны почек и СС системы (р значение для взаимодействия: 0,16 и 0,85 соответственно) (рис. 3) [38].

Кроме того, финеренон значительно снижал риски возникновения ФП на 29% у пациентов с ХБП и СД2 по сравнению с плацебо (ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,53–0,94; $p = 0,0164$) при медиане наблюдения в 2,6 года (см. рис. 3). Этот эффект становился заметным уже к 6-ому месяцу и сохранялся на протяжении всего исследования [38].

Потенциальным механизмом, объясняющим преимущества финеренона в отношении снижения риска развития ФП, является ослабление неблагоприятного ремоделирования предсердий, связанного с ХБП и/или СД2, за счет ингибирования избыточной активности МКР. Для пациентов с ХБП характерно повышение активности ангиотензин-превращающего фермента, увеличение выработки альдостерона и экспрессии МКР, что характеризует развитие избыточной активации РААС и приводит к гиперактивации МКР. Данный патологический механизм лежит в основе поражения органов-мишеней и нарушения их физиологического функционирования, в том числе у пациентов с СД2. Гиперактивация МКР может оказывать провоспалительное и профибротическое действие на почки, а также способствовать структурному и электрическому ремоделированию предсердий, объясняя наблюдаемую взаимосвязь между ХБП и ФП [37, 39].

Важно подчеркнуть, что финеренон характеризовался низкой частотой прекращения терапии или госпитализации вследствие гиперкалиемии, независимо от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний, таких как АГ, ФП, ССЗ атеросклеротического генеза или СН. Частота любых нежелательных явлений (НЯ), в том числе

серьезных, возникших на фоне лечения, была сопоставимой в группах финеренона и плацебо [38].

Влияние финеренона на водно-электролитный гомеостаз

За 2,6 года наблюдения у 597 из 2785 (21,4%) и 256 из 2775 (9,2%) пациентов в группах финеренона и плацебо соответственно развилась гиперкалиемия легкой степени тяжести ($> 5,5$ ммоль/л). У 126 из 2802 (4,5%) пациентов в группе финеренона и у 38 из 2796 (1,4%) пациентов в группе плацебо была выявлена гиперкалиемия умеренной степени тяжести ($> 6,0$ ммоль/л) [6].

Финеренон характеризовался низкой частотой прекращения терапии или госпитализации вследствие гиперкалиемии, независимо от исходной рСКФ. Прекращение лечения исследуемым препаратом вследствие гиперкалиемии зафиксировано у 64 (2,3%) пациентов в группе финеренона и 25 (0,9%) пациентов в группе плацебо. Госпитализация вследствие гиперкалиемии — у 40 (1,4%) и 8 (0,3%) больных соответственно. Возможное повышение $[K^+]$ на фоне терапии финереноном не оказывало влияния на выраженность кардионефропротективного эффекта препарата во всех подгруппах пациентов с исходным $[K^+] < 4,8$ ммоль/л, $\geq 4,8$ –5,0 ммоль/л, $> 5,0$ ммоль/л [6].

Важно обратить внимание на то, что в FIDELIO включали пациентов с выраженным снижением функции почек, являющимся значимым фактором риска развития гиперкалиемии. У 88,4% участников исследования рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м². При этом фармакокинетические и фармакодинамические особенности финеренона, вероятно, могут определять более низкий риск развития гиперкалиемии на фоне его применения по сравнению

со стероидными АМКР и предоставлять дополнительную возможность для контроля рисков гиперкалиемии путем регулярного мониторинга и временного прекращения терапии. Немаловажным аспектом применения финеренона, который был реализован в FIDELIO, и которому, вероятно, также целесообразно придерживаться на практике, была инициация терапии пациентам с уровнем $[K^+]$ $<5,0$ ммоль/л. Это важное наблюдение, свидетельствующее о благоприятном и контролируемом профиле безопасности финеренона, поскольку полиморбидные пациенты с ХБП и СД2 представляют собой крайне сложную группу в связи с целым рядом ограничений в подборе терапии и ее переносимости [40].

Отдельно стоит отметить, что сопутствующий прием иНГЛТ-2 существенно снижал риски гиперкалиемии на 55% ($OR=0,45$ 95% ДИ 0,27–0,75; $p = 0,0023$). Данный факт может определять дополнительную целесообразность реализации на практике рекомендованного подхода комбинированной терапии не только с точки зрения воздействия на разные мишени патогенеза ХБП на фоне СД2, но и для лучшего контроля риска гиперкалиемии [6].

Эффекты финеренона в зависимости от сопутствующей терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, инсулином или любыми другими сахароснижающими препаратами

С появлением новых лекарственных препаратов практическую важность представляют данные о возможности и целесообразности их совместного применения с уже используемыми терапевтическими опциями. С этой целью в ряде проведенных анализов исследования FIDELIO оценивалась однородность терапевтических эффектов и профиля безопасности финеренона у пациентов с ХБП и СД2 в зависимости от сопутствующей терапии иНГЛТ-2, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), инсулином или любыми другими сахароснижающими препаратами [6].

Инсулины являются распространенной группой препаратов для применения в рамках сахароснижающей терапии у пациентов с СД2, в особенности у пациентов с умеренно и выраженно сниженной почечной функцией, когда многие другие сахароснижающие терапевтические альтернативы могут быть гораздо менее эффективны [41]. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2023 доля пациентов с СД2, получающих препараты инсулинового ряда, значительна и составляет 19,2% [4]. Вследствие включения в FIDELIO пациентов с СД2 и, преимущественно, ХБП С3–С4 ($N=5\ 674$) с высоким или очень высоким риском развития кардиоренальных событий, существенная доля из них получала инсулин на момент начала исследования ($n=3\ 637$). По сравнению с пациентами, не находившимися на терапии инсулином ($n=2\ 037$), эта подгруппа характеризовалась более высоким ИМТ, большей длительностью СД2 и более высокими значениями альбуминурии. При этом, исходные характеристики пациентов, получавших финеренон или плацебо, были хорошо сбалансированы в обеих подгруппах. Однонаправленность органопротективного эффекта финеренона прослеживалась независимо от получения пациентами терапии инсулином: p для теста взаимодействия составила 0,56 для первичной почечной КТ (подгруппа

с инсулином: $OR=0,85$; 95% ДИ 0,73–0,98; подгруппа без инсулина: $OR=0,79$; 95% ДИ 0,64–0,96) и 0,33 для основной СС КТ (подгруппа с инсулином: $OR=0,82$; 95% ДИ 0,69–0,97; подгруппа без инсулина: $OR=0,95$; 95% ДИ 0,74–1,23). Отдельно отмечено, что терапевтические эффекты, а также профиль безопасности финеренона не зависели от сопутствующей терапии любыми оральными сахароснижающими препаратами в принципе [41].

Ряд лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с СД2 в рамках сахароснижающей терапии, продемонстрировали способность улучшать также и СС и почечные исходы. К примеру, арГПП-1 в соответствующих клинических исследованиях доказали способность снижать СС риски, а также продемонстрировали потенциал нефропротективного эффекта по итогу анализа результатов по вторичным КТ [42, 43, 44].

иНГЛТ-2 в спланированных исследованиях в популяции пациентов с ХБП на фоне СД2, помимо сахароснижающего эффекта, также характеризовались значимым снижением почечных и СС рисков. Полученные данные определили рекомендуемую широту применения данных лекарственных препаратов в практике [45, 46, 47]. Два проведенных субанализа FIDELIO за авторством P. Rossing и соавт. были призваны дать ответ на вопрос, влияет ли сопутствующая терапии арГПП-1 или иНГЛТ-2 на эффекты финеренона в отношении улучшения почечных и СС исходов у пациентов с ХБП и СД2 [48, 49].

По итогу субанализа по оценке эффектов финеренона в зависимости от проводимой терапии арГПП-1 на момент начала исследования была продемонстрирована независимость профилей эффективности и безопасности изучаемого нСАМКР у пациентов с ХБП и СД2. В исследовании FIDELIO 394 пациентов (6,9%) находилась на терапии арГПП-1 исходно: в группе финеренона — 189 пациентов (6,7%), в группе плацебо — 205 пациентов (7,2%). Однородность нефропротективного эффекта финеренона наблюдалась как на основании снижения А/Кр, так и на основании жестких КТ. Прием финеренона сопровождался снижением А/Кр на 37% среди пациентов, получавших арГПП-1 исходно, и на 31% у пациентов, не получавших сопутствующую терапию арГПП-1 на старте исследования. Финеренон способствовал значимому снижению риска почечных событий, которое не зависело от терапии арГПП-1, как по первичной почечной КТ (p для взаимодействия = 0,15), так и по вторичной почечной КТ (p для взаимодействия = 0,33). Эффект финеренона в отношении снижения риска событий основной вторичной комбинированной СС КТ был также однороден (p для взаимодействия = 0,51). Количество любых нежелательных явлений было сопоставимо между группами финеренона и плацебо, независимо от терапии арГПП-1, что свидетельствует о хорошей переносимости данной лекарственной комбинации [49].

Второй субанализ за авторством P. Rossing и соавт. доказал, что финеренон замедлял темпы прогрессирования ХБП и снижал риск СС событий у пациентов с ХБП и СД2, независимо от терапии иНГЛТ-2. На момент включения в FIDELIO 259 пациентов (4,6%) получали иНГЛТ-2 (124 (4,4%) в группе финеренона и 135 (4,8%) в группе плацебо), 328 пациентам (5,8%) терапия иНГЛТ-2 была инициирована в течение периода проведения исследования. Уменьшение альбуминурии, вследствие приема финеренона, наблюдалось независимо от сопутствующей терапии иНГЛТ-2

(p для взаимодействия = 0,31). Таким образом, среди пациентов с ХБП и СД2, уже находившихся на терапии иНГЛТ-2 на момент начала исследований, прием финеренона также сопровождался выраженным уменьшением альбуминурии на 25%. Финеренон значимо и независимо (p для взаимодействия = 0,21) от терапии иНГЛТ-2 снижал риск событий первичной почечной КТ [48]. В свете начального снижения рСКФ («рСКФ dip»), характерного как для старта терапии иНГЛТ-2, так и финереноном, особый интерес могут также представлять результаты по вторичной комбинированной почечной КТ, которая включала время до развития ТПН, смерти от почечных причин, устойчивого снижения рСКФ на $\geq 57\%$ от исходного уровня (первичная почечная КТ включала устойчивое снижение рСКФ на $\geq 40\%$). Снижение рСКФ на $\geq 57\%$ является эквивалентом удвоению сывороточного креатинина и более жесткой КТ по сравнению со снижением рСКФ на 40%, поскольку последняя может регистрировать ложные события вследствие «рСКФ dip» [50, 51]. Благоприятный эффект финеренона в отношении событий почечной КТ, включавшей снижение на 57%, был также однороден (p для взаимодействия = 0,54) для подгрупп пациентов с иНГЛТ-2 и без иНГЛТ-2 исходно (ОР=0,50 95% ДИ 0,12–1,99 и ОР=0,77 95% ДИ 0,65–0,91, соответственно). В отношении снижения СС рисков у пациентов с ХБП и СД2 (основная СС КТ) кардиопротективный эффект финеренона также не зависел от сопутствующей терапии иНГЛТ-2 (p для взаимодействия = 0,46). Частота любых НЯ была сходной между финереноном и плацебо, как среди пациентов получавших, так и не получавших иНГЛТ-2 исходно. Интерес представляет тот факт, что у пациентов, исходно получавших терапию иНГЛТ-2, частота развития гиперкалиемии была численно ниже в обеих группах (финеренон — 8,1%, плацебо — 3,0%), чем у пациентов, исходно не получавших иНГЛТ-2 (финеренон — 18,7%, плацебо — 9,3%). Частота случаев гиперкалиемии, имевших клинические последствия в виде прекращения терапии, была в целом нечастой (пациенты, получавшие иНГЛТ-2 исходно: финеренон — 0,8%, плацебо — 0,7%; без иНГЛТ-2 исходно: финеренон — 2,3%, плацебо — 0,9%) [48].

Представленные клинические данные по независимости органопротективного эффекта финеренона от сопутствующей терапии иНГЛТ-2, арГПП-1, инсулином или любыми другими сахароснижающими препаратами определяют целесообразность его независимого, в том числе совместного с другими препаратами, назначения пациентам с ХБП и СД2 с целью кардионефропротекции, достигаемой за счёт таргетного воздействия на дополнительный механизм полиорганного поражения [52, 53, 54, 55, 56]. В опубликованной работе H.J.L. Heerspink и соавт. проанализирован потенциал совместного назначения рекомендованной комбинированной болезнью-модифицирующей терапии (иРААС + иНГЛТ-2 + финеренон) пациентам с ХБП и СД2. Результаты по кумулятивному эффекту иНГЛТ-2 и финеренона при пожизненном применении данных препаратов были рассчитаны на основании результатов трех рандомизированных клинических исследований (РКИ) — FIDELIO, CREDENCE, DAPA-CKD. По итогу данного анализа авторы заключили, что совместное применение иНГЛТ-2 и финеренона в дополнение к стандартной терапии иАПФ/БРА может позволить снизить СС (госпитализация по причине СН; смерть по любой причине) и почечные риски (удвоение сывороточного креатинина, ТПН,

смерть от почечных причин) у пациентов с ХБП и СД2 до 2 раз (почечная КТ: ОР=0,50 95% ДИ 0,44–0,57; ГСН: ОР=0,52 95% ДИ 0,44–0,63; смерть по любой причине: ОР=0,75 95% ДИ 0,65–0,86). Эти результаты выражаются в потенциальной возможности отсрочивания наступления соответствующих почечных событий на 6,7 лет по сравнению со стандартной терапией иАПФ/БРА при инициации терапии пациентам в возрасте 50 лет [57].

Эффекты финеренона относительно эффектов иНГЛТ-2

Субанализ Р. Rossing и соавт. продемонстрировал независимость кардионефропротективного эффекта финеренона от сопутствующей терапии иНГЛТ-2, что, вероятно, обусловлено его отличным механизмом действия. Однако, со стороны практикующего врача может также вставать вопрос о величине эффекта нового лекарственного препарата относительно других, применяемых по соответствующему показанию. Как соотносится величина эффекта, который продемонстрировал финеренон у пациентов с ХБП и СД2 в исследовании FIDELIO, с величиной эффекта препаратов из класса иНГЛТ-2? [48]

Прямые сравнения значений результатов по конечным точкам разных рандомизированных клинических исследований (FIDELIO, CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) не смогут дать даже приблизительного ответа на данный вопрос вследствие наличия фундаментальных различий в дизайне исследований. Даже небольшие, на первый взгляд, отличия в популяциях пациентов, включенных в разные исследования, могут обуславливать разную величину исходного риска, а значит и разный конечный результат исследований. Отличия в методологии оценки результатов в разных РКИ разных препаратов (в т.ч. отличия в КТ и их компонентах) могут приводить к получению разных итоговых значений снижения риска развития какого-либо события и/или разной степени улучшения прогноза у пациентов. Таким образом, отличные друг от друга результаты разных исследований могут быть обусловлены разницей в критериях отбора пациентов, в методологии проведения и параметрах оценки результатов, а не большей эффективностью одних препаратов по сравнению с другими [58].

В рамках субанализа R. Agarwal и соавт. продемонстрировали степень влияния различий в дизайне FIDELIO и CREDENCE на выраженность терапевтического эффекта, что позволило соотнести результаты по снижению относительного риска неблагоприятных кардиоренальных исходов на фоне терапии финереноном и канаглифлозином. В рамках данного субанализа FIDELIO были последовательно скорректированы три ключевых отличия в дизайне FIDELIO и CREDENCE: первичная КТ, критерии включения ХБП (А/Кр, рСКФ), количество пациентов с СН исходно. Данная поэтапная корректировка наглядно продемонстрировала возможную степень влияния каждого из параметров дизайна исследования на величину наблюдаемого терапевтического эффекта и еще раз подтвердила невозможность прямого сравнения результатов разных исследований [58].

Так, при **прямом** сопоставлении результатов по первичной КТ исследований FIDELIO и CREDENCE говорилось бы о снижении относительного риска на 18% на финереноне (ОР=0,82; 95% ДИ 0,73–0,93; $p=0,001$) и о снижении относительного риска на 30% на канаглифлозине (ОР=0,70; 95% ДИ 0,59–0,82; $p=0,00001$) среди пациентов

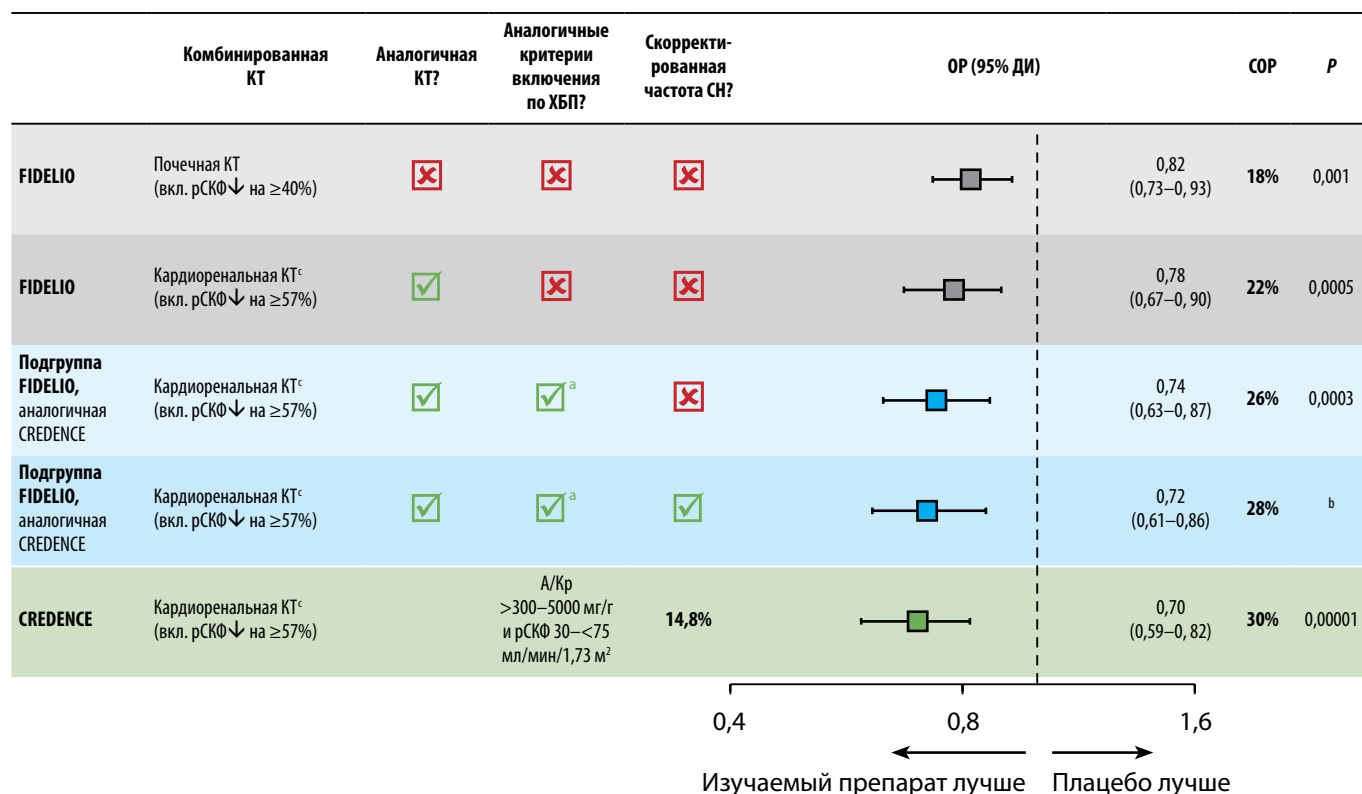


Рисунок 4. Влияние различий в комбинированных конечных точках и в характеристиках включенных пациентов на величину терапевтического эффекта: а — в FIDELIO не включались пациенты с рСКФ >75 мл/мин/1,73 м²; б — р-значение не рассчитывалось, поскольку проводился инфляционный анализ; с — комбинированная кардиоренальная КТ: время до развития ТПН, устойчивого снижения рСКФ на ≥57%, смерти от почечных причин, смерти от СС причин.

Примечание. КТ — конечная точка, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, СН — сердечная недостаточность

с ХБП и СД2 [6, 45]. Однако результаты разных исследований не подлежат прямому сравнению вследствие различий в методологии проведения, критериях включения/исключения пациентов, продолжительности наблюдения, КТ и т.д. Данный субанализ FIDELIO позволил оценить эффекты от терапии финереноном в подгруппе пациентов, схожей с популяцией пациентов из исследования CREDENCE. В подгруппу исследования FIDELIO отбирались пациенты, соответствовавшие основным критериям включения в CREDENCE по тяжести ХБП: A/Kp >300–5000 мг/г и рСКФ 30–74 мл/мин/1,73 м². При этом, в связи с тем, что в исследовании CREDENCE была больше доля пациентов с СН исходно (14,8%), чем в FIDELIO (7,6%), в рамках данного субанализа также скорректировали это различие в исходных характеристиках с помощью методики инфляционного анализа. Эффект от терапии в рамках субанализа R. Agarwal и соавт. оценивался на основании комбинированной кардиоренальной КТ: время до развития ТПН, устойчивого снижения рСКФ на ≥57%, смерти от почечных причин, смерти от СС причин [58].

Субанализ за авторством R. Agarwal и соавт. показал, что различия исследований в популяции включенных пациентов и КТ может в значительной степени обуславливать вариативность результатов, что подчеркивает некорректность проведения прямого сравнения эффектов разных препаратов на основании разных исследований. Однако если учесть и скорректировать основные различия в дизайне, то можно с большей точностью соотнести результаты, полученные в разных РКИ. Так, финеренон продемонстрировал снижение относительного риска развития событий кардиоренальной КТ

на 26% (ОР=0,74; 95% ДИ 0,63–0,87; p=0,0003) в подгруппе пациентов из исследования FIDELIO, с аналогичными CREDENCE критериями включения по рСКФ и A/Kp, и на 28% (ОР=0,72; 95% ДИ 0,61–0,86) после корректировки разницы в количестве включенных в исследование пациентов с СН (рис. 4). Таким образом, по итогу данного субанализа можно говорить о схожести величины органопротективных эффектов финеренона и канаглифлозина у пациентов с ХБП и СД2 [58].

Результаты данного субанализа соотносятся с данными D. Cherney и соавт. по сравнению результатов FIDELIO и CREDENCE с помощью другой методики — скорректированное не прямое сравнение (MAIC, matching-adjusted indirect comparison) [59]. Данный метод позволяет сравнить эффекты лекарственных препаратов, как если бы они изучались в одном исследовании. Точность данного метода обусловлена возможностью использования индивидуальных данных по пациентам из одного исследования для приведения их к средним показателям пациентов из другого исследования [60]. Представленный D. Cherney и соавт. анализ также продемонстрировал отсутствие значимых различий в отношении снижения кардиоренального риска на фоне финеренона и канаглифлозина [59].

С позиции назначения финеренона и иНГЛТ-2 эти данные дополнительно подкрепляют посыл клинических рекомендаций о том, что в практической медицине не должен стоять выбор о назначении того или иного класса препаратов пациентам с ХБП и СД2 с целью кардионефропротекции. Каждый из данных препаратов должен быть назначен вместе с другими, а не в качестве альтернативы при неэффективности предшествующей терапии [53, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании механизма действия и профиля эффективности финеренон можно охарактеризовать как неотъемлемый и независимый компонент патогенетического лечения пациентов с ХБП и СД2, который реализует кардионефропротективный эффект за счёт таргетного воздействия на процессы воспаления и фиброза, опосредованные гиперактивацией МКР. Продemonстрированная в FIDELIO клиническая выраженность и однородность благоприятных кардио- и нефропротективных эффектов финеренона, вне зависимости от характеристик пациентов или сопутствующей терапии, определяют возможность широкого назначения препарата по зарегистрированному показанию пациентам с ХБП с альбуминурией на фоне СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи.

Участие авторов. Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Евлоева М.И. — анализ полученных данных, коррекция текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты публикации, подразумевающей надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. ISN. *Global Kidney Health Atlas*. 2023 [cited 06.12.2023]. Available from: <https://www.theisn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas/>
2. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
3. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 160–169. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):160–169. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9687>
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
5. Naaman S, Bakris G. Slowing diabetic kidney disease progression: Where do we stand today? *ADA Clin Compend*. 2021;2021(1):28–32. doi: <https://doi.org/10.2337/db20211-28>
6. Bakris G, Agarwal R, Anker S, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–2229. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
7. 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. — Т. 25. — №5. — С. 492–498. [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):492–498. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12944>
8. 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. — Т. 95. — №3. — С. 261–273. [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. *Therapeutic Archive*. 2023;95(3):261–273. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202152>
9. 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):474–484. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
10. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252–2263. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
11. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // *Нефрология*. 2021;25(5):10–82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology*. 2021;25(5):10–82. (In Russ.)].
12. Agarwal R, Anker S, Pitt B, et al. Association of urine albumin-to-creatinine ratio and its early change with cardiorenal outcomes in FIDELIO-DKD: A mediation analysis. Abstract PO2528. ASN; 2021.
13. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых, 2022* [Russian Association of Endocrinologists. *Clinical recommendations. Type 2 diabetes in adults, 2022*. (In Russ.)].
14. Naaman S, Bakris G. Disclosures: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S281–S282. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-SDIS>
15. Rossing P, Burgess E, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes according to baseline HbA1c and Insulin Use: An analysis from the FIDELIO-DKD study. *Diabetes Care*. 2022;45(4):888–897. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1944>
16. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):196–213. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.1673>
17. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J*. 2014;35(7):416–418. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf515>
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2383–2392. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.2064>
19. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail*. 2018;11(7):e004962. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004962>
20. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(6):996–1005. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.2469>
21. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627–3639. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
22. Filippatos G, Anker S, Agarwal R, et al. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation*. 2021;143(6):540–552. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898>

23. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
24. Ku E, Lee B, Wei J, et al. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):120-131, doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.044>
25. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(1):28-41. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.10.003>
26. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S191-S202. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S011>
27. Levey A, Astor B, Stevens L, et al. Chronic kidney disease, diabetes, and hypertension: what's in a name. *Kidney Int*. 2010;78(1):19-22, doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.115>
28. Williams B, MacDonald T, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-2068, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)
29. Calhoun D, White W, et al. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(6):462-468, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2008.05.005>
30. Ouzan J, Pérault C, Lincoff A M, et al. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(4Pt1):333-339. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(01\)02342-1](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02342-1)
31. Ruilope L, Agarwal R, Anker S, et al. Blood pressure and cardiorenal outcomes with finerenone in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Hypertension*. 2022;79(12):2685-2695, doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744>
32. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
33. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018;27(6):314-340, doi: <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>
34. Xu J, Luc J, Phan K, et al. Atrial fibrillation: review of current treatment strategies. *J Thorac Dis*. 2016;8(9):E886-E900, doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.09.13>
35. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
36. Bohne L, Johnson D, Rose R, et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Front Physiol*. 2019; 10: 135, doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00135>
37. Lavall D, Selzer C, Schuster P, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *J Biol Chem*. 2014;289(10):6656-6668, doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.519256>
38. Filippatos G, Bakris G, Pitt B, et al. Finerenone reduces new-onset atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):142-152, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079>
39. Reil J, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2098-2108, doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr266>
40. Schefold J, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(10):610-623, doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.113>
41. Rossing P, Burgess E, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes according to baseline HbA1c and insulin use: An analysis from the FIDELIO-DKD study. *Diabetes Care*. 2022;45(4):888-897, doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1944>
42. Marso S, Daniels G, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
43. Mann J, Ørsted D, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-848, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>
44. Marso S, Bain S, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
45. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
46. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22-31, doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)
47. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
48. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al. Finerenone in predominantly advanced CKD and type 2 diabetes with or without sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy. *Kidney Int Rep*. 2021;7(1):36-45, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.008>
49. Rossing P, Agarwal R, Anker SD, et al. Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by GLP-1RA treatment: A subgroup analysis from the FIDELIO-DKD trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):125-134, doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14558>
50. Heerspink HJL, Jongs N, Neuen BL, et al. Effects of newer kidney protective agents on kidney endpoints provide implications for future clinical trials. *Kidney Int*. 2023;104(1):181-188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.03.037>
51. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD. A scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):84-104. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.009>
52. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S158-S190, doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S010>
53. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S191-S202, doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S011>
54. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Summary of revisions: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S5-S9, doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-Srev>
55. 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. — Т. 19. — №12. — С. 16-28. [Mkrumjan AM, Podachina SV, Solov'eva IV. Finerenon — novyy vysokoselektivnyy nesteroidnyy antagonist mineralokortikoidnykh receptorov dlja profilaktiki kardiorenal'nyh oslozhenenij u pacientov s hronicheskoy bolezni'ju pochek i saharnym diabetom 2 tipa. *Jefferktivnaja farmakoterapija*. 2023;19(12):16-28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-30-34>
56. Naaman SC, Bakris GL. Diabetic nephropathy: Update on pillars of therapy slowing progression. *Diabetes Care*. 2023;46(9):1574-1586, doi: <https://doi.org/10.2337/dci23-0030>
57. Heerspink HJL, Vart P, Jongs N, et al. Estimated lifetime benefit of novel pharmacological therapies in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A joint analysis of randomized controlled clinical trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2023;25(11):3327-3336. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15232>
58. Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, et al. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(7):1261-1269, doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab336>

59. Cherney D, Folkerts K, Mernagh P, et al. FC083: Finerenone and Canagliflozin in the Treatment of Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison of Fidelio-DKD and Credence. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(S3):3327-3336. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac115.003>
60. Ishak KJ, Proskorovsky I, Benedict A. Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(6):537-549. doi: <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0271-1>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шамхалова Минара Шамхаловна**, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Сухарева Ольга Юрьевна, к.м.н. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru

Евлоева Мадина Иссаевна, аспирант [Madina I. Yevloyeva, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-9872>; eLibrary SPIN: 4887-5455; e-mail: madevis_6@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Евлоева М.И. Исследование FIDELIO: значимость и место финеренона — нестероидного антагониста минералокортикоидных рецепторов в терапии пациентов с ХБП и СД2 // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 603-614. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13107>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shamkhalova MS, Sukhareva OY, Yevloyeva MI. FIDELIO study: significance and place of finerenone as nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist in therapy of patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):603-614. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13107>